

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : technologies biomédicales, vectorisation, nanomédecine, thérapie cellulaire et génique, médecine régénératrice et biomatériaux

Par

Cyrille DECANTE

Médecine régénératrice du disque intervertébral : étude morphologique de l'approche du *Nucleus Pulposus* chez le modèle brebis

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 13 décembre 2022.

Unité de recherche : INSERM, UMRS1229, RMeS Regenerative Medicine and Skeleton

Rapporteurs avant soutenance :

Stéphanie Pannier	Professeur des Universités / Praticien Hospitalier – Université de Paris Cité Institut Imagine, UMR1163
François Rannou	Professeur des Universités / Praticien Hospitalier – Université de Paris Cité T3S, UMRS1224

Composition du Jury :

Examineur : Christelle Nguyen	Professeur des Universités / Praticien Hospitalier – Université de Paris Cité T3S, UMRS1224
Dir. de thèse : Antoine Hamel	Professeur des Universités / Praticien Hospitalier – Nantes Université Laboratoire RMeS UMRS1229
Co-dir. de thèse : Marion Fusellier	Maître de conférences – Nantes Université Laboratoire RMeS UMRS1229

Invités

Jérôme Guicheux	Directeur de recherche – Nantes Université Laboratoire RMeS UMRS1229
Johann Clouet	Professeur des Universités / Praticien Hospitalier – Nantes Université Laboratoire RMeS UMRS1229

Titre : Médecine régénératrice du disque intervertébral : étude morphologique de l'approche du *Nucleus Pulposus* chez le modèle brebis

Mots clés : disque intervertébral, voie d'abord, dégénérescence discale, brebis

Résumé : Définie comme le « mal du siècle », la lombalgie concernera au moins une fois 80% de la population mondiale. Parmi les lombalgies, 40% d'entre elles sont secondaires à la dégénérescence du disque intervertébral (DIV). Actuellement, les traitements proposés sont symptomatiques mais l'amélioration des connaissances physiopathologiques du DIV permet d'envisager le développement de nouvelles approches thérapeutiques cette fois-ci étiopathogéniques : c'est la médecine régénératrice du DIV. Afin de démontrer l'efficacité de ces thérapies *in vivo*, différents modèles animaux de dégénérescence discale ont été décrits. Parmi les modèles proposés, la brebis constitue un modèle intéressant. En effet, il existe une dégénérescence discale naturelle chez la brebis dont la physiopathologie est très proche de la dégénérescence discale observée chez l'Homme. De plus, les similitudes morphologiques rachidiennes de ce modèle de grande taille confirment sa pertinence dans ce contexte. L'objectif de ce travail était d'étudier la morphologie des vertèbres lombaires ovines et de caractériser la

dégénérescence discale spontanée chez la brebis par des méthodes d'imagerie et d'histologie. Ce travail a montré une dégénérescence discale spontanée appréciable en 6 mois chez la brebis et il existe une corrélation entre les altérations histologiques et les modifications de signal IRM du DIV.

Afin d'injecter un agent thérapeutique au sein du DIV, il est nécessaire de réfléchir sur la voie d'abord. La voie trans-annulaire (VTA) est la voie d'abord de référence, mais elle risque de fragiliser l'anneau fibreux (AF). La voie trans-pédiculaire (VTP) préserve l'anneau fibreux mais induit de nouvelles lésions qui doivent être évaluées. L'objectif de ce travail était d'étudier par l'imagerie la faisabilité de la VTP et de la VTA chez la brebis et chez l'Homme, puis d'analyser les conséquences de ces 2 voies d'abord sur le DIV ovin grâce à un suivi longitudinal. Les 2 voies d'abord sont réalisables chez la brebis et chez l'Homme. Dans le contexte de la médecine régénératrice du DIV, nous recommandons d'utiliser la voie trans-annulaire afin d'injecter un agent thérapeutique, à l'aide d'une aiguille de petit diamètre.

Title : Intervertebral disc regenerative medicine : morphological study of *Nucleus Pulposus* surgical route in sheep

Keywords : intervertebral disc, surgical route, degenerative disc disease, sheep

Abstract : Defined as the “disease of the century”, low back pain (LBP) will affect 80% of the population. 40% of LBP is due to the intervertebral disc (IVD) degeneration. Currently, treatments are symptomatic, but the improvement in the physiopathological knowledge of IVD makes it possible to envisage etiopathogenic approaches: the IVD regenerative medicine. To demonstrate *in vivo* the efficacy of these therapies, degenerative IVD animal models have been described. Among them, the sheep is an interesting model. Indeed, natural IVD degeneration is observed in sheep, that is really similar to the human IVD. Moreover, spinal morphological similarities of this large model confirm its relevance in this context.

The purpose of this study was to analyse the morphology of ovine lumbar vertebrae and to characterise spontaneous IVD degeneration in sheep using imaging and histological methods. This work showed spontaneous disc degeneration over 6

months in the ovine model and a correlation between IVD histological alteration and MRI signal.

In order to inject a therapeutic agent into IVD, it is necessary to consider the surgical route. The transannular approach (TAA) is now the “gold standard”, but it is well recognized that the TAA can lead to in-depth alterations of the mechanical properties of the *annulus fibrosus* (AF). The transpedicular approach (TPA) preserves the AF but induces new lesions that must be evaluated. The purpose of this work was therefore to study the feasibility of the TAA and TPA in sheep and humans using imaging techniques, and then to analyse the consequences of these two surgical routes in sheep during a longitudinal follow-up. Both routes are feasible in sheep and humans. In the context of IVD regenerative medicine, we recommend to perform the transannular approach to inject a therapeutic agent, using a small diameter needle.