

## Résumé du mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches Marion Fusellier

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés au sein de l'unité mixte INSERM/Oniris/Université UMRS 1229-RMeS (Regenerative Medicine and Skeleton) dirigée par Jérôme Guicheux. Ils visent à développer de nouveaux modèles animaux de dégénérescence discale, de nouvelles voies d'abord chirurgicales du *Nucleus pulposus* (NP) au sein du disque intervertébral (DIV) et de nouvelles approches thérapeutiques pour la prise en charge des douleurs lombaires liées à la dégénérescence discale.

La dégénérescence discale (DD) est à l'origine de nombreuses lombalgies. Les traitements actuels sont essentiellement symptomatiques et ne permettent pas de contrer les processus dégénératifs. C'est dans ce contexte qu'émergent de nouvelles approches thérapeutiques régénératrices de type ingénierie tissulaire et réparation endogène. Dans ce cadre, nos travaux de recherche s'inscrivent autour de **deux axes principaux** :

- Le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour l'évaluation de la dégénérescence et de la régénérescence discale dans des modèles animaux induits ou spontanés ;
- Le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Nous exposons dans ce mémoire différents modèles animaux et modèles *ex vivo* développés au sein du laboratoire, ainsi que leurs avantages et inconvénients. Nous mettons l'accent sur l'importance de l'évaluation de la DD *in vivo* par IRM. Dans cette optique, nous avons développé dans des modèles ovin et canin une technique de mesure quantitative et reproductible de la DD, la relaxométrie T1, T2 et T2\* qui est fortement corrélée avec les paramètres semi-quantitatifs classiquement utilisés (classification de Pfirrmann et score histologique de Boos). En parallèle, nous avons étudié et comparé deux voies d'abord au NP, la voie transannulaire (VTA) et la voie transpédiculaire (VTP) afin de décider quelle voie d'abord serait à privilégier lors de l'application des techniques de médecine régénératrice. Enfin, nous avons développé des approches thérapeutiques de la DD, l'**ingénierie tissulaire** et la stratégie de **régénérescence endogène**. Dans le cadre de l'ingénierie tissulaire, nous avons testé l'injection intranucléaire de l'HPMC-Si associé à des cellules souches de tissu adipeux humain (hASC). L'approche endogène se découpe en plusieurs études : d'une part l'administration au sein du NP de microbilles de pullulanes (PMB) associées à des chimiokines et des facteurs de croissance (GDF5/TGF-B1), d'autre part l'administration de miR155 protégé par des systèmes nanoparticulaires (nanocapsules lipidiques LNC) au sein du NP afin de limiter la cascade dégénérative voire améliorer la qualité de la MEC. Ces études sont actuellement en cours dans des modèles pré-clinique ovin et clinique canin.

Nous finissons en exposant nos perspectives de recherche en plusieurs étapes interdépendantes :

- le développement de nouveaux modèles, à valider par imagerie quantitative,
- la mise en place de traitements préventifs dans des modèles de DD précoce,
- l'association de traitements du NP et de réparation de l'anneau fibreux.