UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 9 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Nicolas SERENI**

Titre de la thèse : « Hydrogels physiques tubulaires pour la spermatogenèse ex vivo. »

Résumé de la thèse

Au cours des 30 dernières années, d'importants progrès ont été faits dans le domaine de l'oncologie. Les cancers pédiatriques ont été les grands bénéficiaires des progrès des thérapies anticancéreuses et aujourd'hui, le cancer de l'enfant peut être soigné, dans les pays développés, dans 75 à 80% des cas. Cependant, ces thérapies sont connues pour leurs effets gamétotoxiques, et seulement 33 % des garçons qui ont survécu à leur cancer durant l'enfance produisent du sperme de bonne qualité une fois arrivé à l'âge adulte. Actuellement, la seule mesure de préservation envisageable pour ces enfants est de procéder à un prélèvement et à une cryoconservation de tissu testiculaire. Aujourd'hui, il est donc important de mettre au point un procédé capable de produire des spermatozoïdes à partir de tissus testiculaire dans le but de restaurer leur fertilité. Pendant plusieurs décennies, les biologistes de la reproduction ont essayé de développer une technologie pour accomplir *in vitro* la spermatogenèse chez les mammifères. Malgré des investissements importants dans la recherche, aucune méthode n'a permis de reproduire *in vitro* l'ensemble de ce processus chez l'homme. Dans cette étude, la société de biotechnologie Kallistem a développée, en collaboration avec des partenaires académiques incluant le laboratoire Ingénierie des Matériaux Polymères (projet ARTIS financé par la Canceropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes) un système de culture tridimensionnel constitué d'un hydrogel de chitosane capable de réaliser *in vitro* l'ensemble de la spermatogenèse chez différents mammifères incluant l'homme. Le système de culture 3D est un hydrogel physique de chitosane sous forme de tube obtenu après neutralisation d'une solution aqueuse de chitosane, sans aucun agent réticulant. Avantageusement, le tissu testiculaire est confiné dans la lumière du tube ce qui permet de conserver l'architecture 3D *in vivo* des tissus. L'influence de plusieurs paramètres structuraux du chitosane et de paramètres liés au procédé d'élaboration sur la microstructure, les propriétés mécaniques et de diffusion des hydrogels a été évaluée, dans le but d'optimiser la capacité du système de culture à assurer la survie et la différenciation cellulaire.