



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 octobre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BERTHET Morgane**

Titre de la thèse : « Nanoparticules biodégradables et multifonctionnelles pour la régénération tissulaire de plaies cutanées profondes »



## Résumé

L'objectif de cette thèse était de mettre en œuvre le développement d'une thérapie des plaies cutanées profondes basée sur l'utilisation de nanoparticules (NP) biodégradables de poly(acide lactique) (NP-PLA) vectrices de médiateurs de la cicatrisation. Le but était d'accélérer la cicatrisation cutanée et de favoriser la reconstruction d'un derme fonctionnel. La méthode a été de (i) réduire la réaction inflammatoire pour en contenir les effets délétères et (ii) stimuler la réépithélialisation pour accélérer la cicatrisation et réduire le risque infectieux. Les moyens ont été l'utilisation d'un antioxydant (la vitamine E, VE) et d'un facteur de croissance des fibroblastes (le FGF2) vectorisés par des nanoparticules biocompatibles et biodégradables de poly(acide lactique) (PLA).

Nos NP-PLA contiennent l'antioxydant (VE) dans leur cœur hydrophobe, et portent le facteur de croissance fibroblastique (FGF2) à leur surface. Ces formulations ont été (i) caractérisées par des méthodes physico-chimiques et (ii) testées par des méthodes in vitro pour évaluer leurs effets potentiels, en tant que système de délivrance de VE et de FGF2, sur la cicatrisation des plaies. Des modèles expérimentaux in vivo ont été développés et caractérisés pour mettre en évidence l'efficacité des NP-PLA fonctionnalisées pour la cicatrisation cutanée et la reconstruction dermique fonctionnelle.

Nos résultats montrent que l'activité antioxydante de la VE n'est pas perturbée par l'encapsulation dans des NP-PLA et qu'elle est légèrement supérieure à celle de la VE libre dans un système in vitro. De même, l'activité biologique du FGF2 sur la prolifération et la migration des fibroblastes dans un système in vitro n'est pas altérée par sa fixation sur des NP-PLA. Aucune de ces deux NP-PLA fonctionnalisées n'a de cytotoxicité avérée in vitro. Deux modèles expérimentaux de plaies cutanées profondes ont été développés sur souris sans poils SKH1 saines : (i) Un modèle robuste de brûlure cutanée thermique de 3ème degré qui se caractérise par une inflammation massive de la plaie et par un stade de granulation tardif après 16 jours de cicatrisation. (ii) Un modèle de plaie d'excision cutanée a également été utilisé. Un modèle de cicatrisation retardée a été obtenu par induction chimique d'un diabète de type I stable avant réalisation des plaies d'excision ou de brûlure. Ces modèles de plaies cutanées ont été caractérisés tout au long du processus de cicatrisation par des

études (i) macroscopiques de cinétique de fermeture des plaies, (ii) histologiques d'inflammation, de nécrose et de réépithélialisation, (iii) physiologiques de perfusion sanguine cutanée. L'expression de 84 gènes impliqués dans le processus de cicatrisation a été étudiée sur le tissu cicatriciel 14 jours après formation de la plaie.

Pour conclure, nos résultats mettent en évidence le potentiel de vectorisation de molécules thérapeutiques des NP de PLA pour le développement de futures stratégies de délivrance ciblée de VE et de FGF2 dans les plaies cutanées profondes. Les modèles expérimentaux in vivo développés et caractérisés, ouvrent la voie aux études précliniques d'efficacité des NP-PLA fonctionnalisées dans le processus de cicatrisation des plaies profondes.

**Mots-clés** : Brûlure thermique cutanée de 3ème degré, plaie d'excision, nanoparticules biodégradables, poly(acide lactique), vitamine E, facteur de croissance des fibroblastes, cicatrisation cutanée