



Les lauréats 2020 de l'Institut français pour la recherche en odontologie

Olivia Kerouredan

UMR 1026 Bio Tis - Université de Bordeaux

Développement d'un nouvel hydrogel adapté à la bioimpression assistée par laser *in situ* pour favoriser la régénération osseuse *in vivo* (Sil-LAB)

Les maladies induisant des pertes de tissu osseux constituent un problème de santé publique majeur. La chirurgie dentaire est l'une des disciplines médicales les plus concernées par cette problématique, faisant face à des pertes osseuses orales provoquées par des traumatismes, des infections ou des cancers. Les thérapeutiques actuelles s'articulent essentiellement autour de l'utilisation de greffons d'origine humaine, animale ou synthétique. Cependant, elles présentent toutes des limites (manque de disponibilité, absence de propriétés biologiques) et des risques (infections, douleurs, comorbidité, rejet immunitaire, transmission d'agents pathogènes). Les stratégies d'ingénierie tissulaire ont été introduites comme des alternatives prometteuses pour résoudre les problèmes associés aux thérapeutiques actuelles et produire des constructions osseuses qui miment la structure et la fonction de l'os natif. Cependant, l'une des limitations majeures des produits d'ingénierie tissulaire reste leur manque de vascularisation rapide après implantation conduisant à une mauvaise intégration et un risque accru de nécrose.

Afin de résoudre cette problématique de faible vascularisation, la reproduction de l'organisation des cellules et de leur environnement est une approche innovante. L'association de la Conception et Fabrication Assistée par Ordinateur aux méthodes d'ingénierie tissulaire a conduit au développement de nouvelles technologies dans le domaine de la biofabrication. La Bioimpression Assistée par Laser (LAB) est une de ces technologies émergentes permettant l'impression de cellules avec une haute résolution.

Récemment, nous avons étudié l'effet de la pré-vascularisation organisée par LAB sur la régénération osseuse. La bioimprimante Novalase a été utilisée pour imprimer des cellules endothéliales (EPC) sur un support (« biopaper ») de collagène contenant des cellules souches dentaires (SCAP). Les conditions d'impression et de culture cellulaire ont été optimisées *in vitro* afin d'obtenir

la formation de réseaux vasculaires avec une géométrie définie. Ces paramètres ont été transposés *in vivo*, en imprimant les motifs cellulaires directement au niveau de défauts osseux crâniens chez la souris. Les résultats ont montré que la bioimpression permettait d'améliorer la vascularisation et la régénération osseuse *in vivo*. Cependant, les conditions expérimentales n'ont pas permis une régénération osseuse intégrale et mettaient en jeu un biomatériau avec de faibles propriétés mécaniques et biologiques. En parallèle, RMeS (UMR1229) a développé des hydrogels pouvant être modulés en termes d'injectabilité, de propriétés mécaniques et temps de dégradation. En particulier, ils ont développé une stratégie de réticulation basée sur la silanisation de l'acide hyaluronique, utilisable pour des applications d'ingénierie tissulaire.

L'objectif de ce nouveau travail sera de développer une nouvelle bioencre et un nouveau biopaper, basés sur l'utilisation d'acide hyaluronique silanisé, pour favoriser la régénération osseuse par LAB *in situ*. Ce projet tirera profit de la complémentarité des compétences des deux unités de recherche (BioTis & RMeS), en collaboration avec la société HTL (partenaire industriel). Les propriétés de l'hydrogel seront adaptées à la technologie LAB afin de promouvoir la prolifération cellulaire, la formation de réseaux vasculaires et la minéralisation *in vitro*. Les expérimentations suivantes *_LAB in situ_* permettront d'évaluer la vascularisation et la régénération *in vivo*.

La Bioimpression représente une rupture technologique majeure dans le domaine de la Santé, avec des perspectives intéressantes relatives à la prise en charge personnalisée des patients, avec la fabrication *in situ* et sur-mesure des tissus à régénérer. Elle pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique permettant de répondre à une véritable problématique clinique, dans des domaines tels que la parodontologie, la chirurgie endodontique, la chirurgie maxillo-faciale et l'implantologie.

Xavier Coutel

MABLaB – ULR 4490 - Université de Lille

Caractérisation de la microarchitecture osseuse et de l'adiposité médullaire de la mandibule au cours de l'obésité et du diabète gras : étude expérimentale dans un modèle de souris obèses (*high fat diet*) et diabétiques de type 2.

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique. En France, 56 % des hommes et 40 % des femmes souffrent de surpoids/obésité. Ces déséquilibres nutritionnels favorisent l'apparition de diabète de type 2 (DT2) et autres complications systémiques. Selon des études cliniques et fondamentales, l'obésité et le DT2 sont associés à des altérations squelettiques (ostéoporose) avec une susceptibilité accrue aux maladies parodontales et un retard de cicatrisation sur le plan de la santé orale. Ces désordres métaboliques induisent également des altérations au niveau la moelle osseuse, dont une accumulation de l'adiposité médullaire, ce qui suggère un impact délétère sur la qualité du remodelage des os. A ce jour, l'impact du régime hyperlipidique (*High Fat Diet*) et du diabète gras (DT2) sur les variations du contenu adipeux médullaires sont méconnus en site maxillo-mandibulaire. Dans ce contexte, nous nous proposons 1) de développer un modèle de souris obèses (HFD) et diabétiques (Streptozotocine) qui

permettra d'étudier les mécanismes physiopathologiques dans leur ensemble et 2) d'étudier les modifications de la microarchitecture osseuse maxillaire et mandibulaire ainsi que les variations de leur contenu adipeux médullaire respectifs et d'évaluer les éventuelles corrélations entre les paramètres ostéo-médullaires mesurés.

Les mesures de masse osseuse et de composition corporelle des souris seront réalisées par DEXA, l'évaluation des atteintes ostéo-médullaires par microscanner (analyses morphométriques, détermination du contenu et de la répartition des adipocytes), et une évaluation du remodelage osseux par histomorphométrie sera effectuée.

Ces études complémentaires pourraient conduire à terme à l'identification de biomarqueurs ciblant le tissu adipeux médullaire aux retombées cliniques prometteuses.

Ihsène Taihi-Nassif

Inserm UMRS 1138 - Centre de recherche des Cordeliers, Paris

Effets des hormones stéroïdiennes et des perturbateurs endocriniens sur le carcinome épidermoïde oral.

Les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale sont malheureusement très fréquents et présentent trop souvent un mauvais pronostic. Les facteurs impliqués dans leur initiation et développement sont peu connus. Des études récentes montrent une incidence croissante de ces carcinomes chez les sujets jeunes non-alcooliques, non-tabagiques, laissant suspecter une autre composante environnementale. Une piste intéressante montre un lien entre ces cancers et les hormones stéroïdiennes (androgènes et estrogènes) et l'obésité. Or, notre environnement s'enrichit continuellement en divers polluants au cours de ces dernières décennies dont les perturbateurs endocriniens (PE). La cavité orale est la première voie d'entrée et de contamination des agents environnementaux. Les PE sont capables d'altérer les effets des hormones stéroïdiennes et ont été associés non seulement aux troubles de la fertilité mais aussi à l'obésité, au diabète et aux cancers. Ces caractéristiques en font des candidats à tester dans les cancers de la cavité orale. Pour cela, fort de l'expérience et expertise des deux équipes, nous

proposons de combiner des recherches cliniques et expérimentales en recherchant la présence des récepteurs stéroïdiens (ERs et AR en priorité) sur des coupes d'échantillons cancéreux humains collectés à la Pitié-Salpêtrière et sur des modèles expérimentaux utilisés dans le laboratoire. Ces modèles expérimentaux permettront d'approcher les mécanismes d'action des hormones et l'altération des voies de signalisation impliquées par les PE en particulier le bisphénol A utilisé comme PE paradigme et ses substituts de plus en plus présents dans notre environnement.

Ce projet original et innovant s'inscrit dans la nécessité d'évaluer et de comprendre l'impact de l'environnement en santé orale. Si les résultats de cette étude s'avèrent positifs, ils ouvriront une nouvelle vision de ces cancers aidant à comprendre leur progression et prise en charge.