

## Evaluation du potentiel thérapeutique des cellules souches mésoenchymateuses dans un modèle d'arthropathie expérimentale induite chez le cheval

**Lélia Bertoni**

Sous la direction de Fabrice Audigié et Magali Demoor  
Unité 957 BPLC et EA 7450 BioTARGen

Les affections locomotrices sont la première cause de baisse de performance ou d'arrêt prématuré de la carrière sportive des chevaux de course, leur prise en charge est donc fondamentale pour les professionnels de la filière. Au sein de ces troubles locomoteurs, les affections articulaires occupent une place dominante par leur fréquence et leur impact économique majeur (estimation à plus de 100 millions d'euros de coûts directs et indirects par an pour la seule filière trot). Si certains tissus composant les articulations ont un pouvoir de cicatrisation spontané comme le tissu osseux, d'autres comme le cartilage articulaire n'ont pas cette propriété: c'est pourquoi les lésions articulaires représentent un véritable défi thérapeutique. C'est dans ce contexte que ressort tout l'intérêt du développement de nouvelles stratégies de médecine régénérative.

L'objectif général de ce projet de thèse est d'évaluer une solution thérapeutique visant au traitement préventif et curatif de lésions d'arthrose par injection intra-articulaire de cellules médicamenteuses de qualité pharmaceutique. Cette stratégie innovante est basée sur l'utilisation des propriétés thérapeutiques potentielles des cellules souches mésoenchymateuses (CSM) avec une approche allogénique (cellules provenant d'un autre cheval) et « prête à l'emploi », c'est-à-dire avec un stockage possible des cellules et une mise à disposition immédiate. Deux sources de CSM seront comparées en matière de tolérance et d'efficacité thérapeutique: les *CSM de moelle osseuse (MO)* et les *CSM de sang cordon ombilical (SC)*. Aujourd'hui diverses approches thérapeutiques à base de cellules souches sont en cours de développement dans le traitement des arthropathies équinées mais celles-ci se réalisent principalement à l'aide de CSM autologues et/ou avec des contrôles qualité très limités et aucun essai d'efficacité contrôlé et randomisé n'a pour l'instant été publié.

Ce travail de thèse s'inscrit dans un plus large programme de recherche mené en étroite collaboration depuis 2012 entre le laboratoire BioTRAGen de l'Université de Caen et de celle du CIRALE, antenne de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, grâce au soutien de la Région Basse-Normandie et du FEDER de 2011 à 2013 puis du Fond EPERON depuis 2014. Des travaux préliminaires ont permis de développer et produire deux types de candidats thérapeutiques: les CSM-MO et les CSM-SC, et d'effectuer une première évaluation de leur tolérance et de leur potentielle efficacité thérapeutique dans un modèle expérimental d'arthropathie induite du boulet (articulation métacarpo-phalangienne).

Dans la continuité de ces travaux préliminaires, le travail de thèse est centré sur la problématique suivante: « les cellules souches mésoenchymateuses sont-elles une solution thérapeutique tolérée et efficace dans un modèle expérimental d'arthrose induite chez le cheval » ? Pour répondre à cette problématique, le sujet de thèse s'articule en trois étapes :

1- Réaliser une étude contrôlée et randomisée de tolérance des injections intra-articulaires des deux candidats thérapeutiques sur 12 chevaux sains. Les articulations injectées aux CSM seront comparées à des injections d'un même volume de placebo, défini comme le milieu de transport des CSM. L'étude permettra également de comparer la tolérance des candidats thérapeutiques allogéniques entre eux (CSM-MO versus CSM-SC) mais également par rapport à l'utilisation de CSM-MO autologues grâce au suivi de paramètres cliniques, échographiques et biochimiques dans le liquide synovial.

2- Optimiser le modèle d'induction d'arthrose mis au point dans l'étude préliminaire pour garantir une bonne répétabilité des lésions et de leur évolution, et faciliter l'objectivation du développement de signes précoces d'arthropathie dans le respect des règles éthiques.

3- Réaliser une étude contrôlée et randomisée d'efficacité des CSM pour lutter contre l'installation des signes d'arthrose observés dans le modèle expérimental d'induction sur les articulations non traitées. Chaque cheval sera son propre témoin où les articulations induites traitées aux CSM seront comparées aux articulations controlatérales injectées avec un placebo