

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 novembre 2021 (25.11.2021)

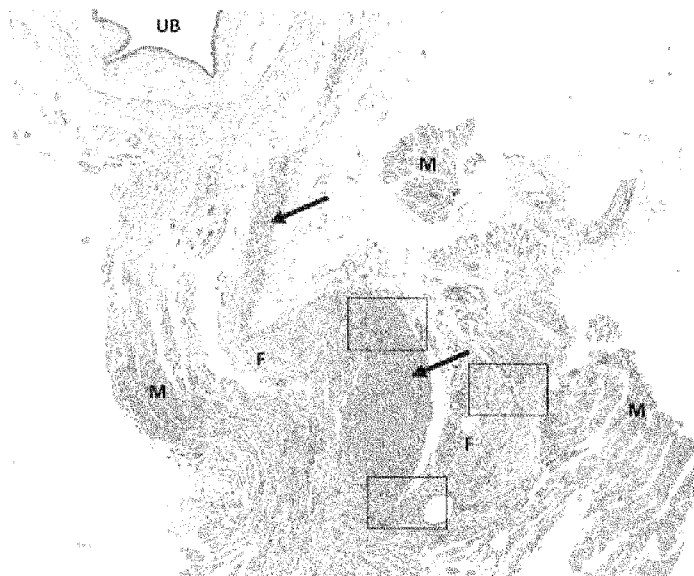
WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2021/234138 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
C12N 5/073 (2010.01) A61F 2/00 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2021/063627
- (22) Date de dépôt international :
21 mai 2021 (21.05.2021)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
FR2005394 21 mai 2020 (21.05.2020) FR
- (71) Déposant : TBF GENIE TISSULAIRE (TBF) [FR/FR] ;
6 rue d'Italie, 69780 MIONS (FR).
- (72) Inventeur : BARNOUIN, Laurence ; 210, chemin du
moulin, 38460 VENERIEU (FR).
- (74) Mandataire : TRIPOZ, Inès ; Le Pôle Sud, 22 rue Seguin,
69002 LYON (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM),
européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,

(54) Title: SUB-URETHRAL SLING CONSISTING OF BIOLOGICAL MATERIAL OBTAINED FROM UMBILICAL CORD
(54) Titre : BANDELETTE SOUS-URETRALE CONSTITUEE DE MATERIAU BIOLOGIQUE ISSU DE CORDON OMBILICAL

FIGURE 1



(57) Abstract: The present invention relates to a sub-urethral sling consisting of biological material obtained from at least one umbilical vessel or a segment thereof. The invention also relates to a method for preparing said sub-urethral sling according to the invention.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une bandelette sous-urétrale constituée d'un matériau biologique obtenu à partir d'au moins un vaisseau ombilical ou un segment de celui-ci. L'invention concerne également un procédé de préparation de ladite bandelette sous-urétrale selon l'invention.



WO 2021/234138 A1

MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

BANDELETTE SOUS-URETRALE CONSTITUEE DE MATERIAU BIOLOGIQUE OBTENU A PARTIR DE CORDON OMBILICAL

[0001] La présente invention est dans le domaine des dispositifs médicaux, notamment des dispositifs sous forme de biomatériaux pour le traitement de l'incontinence urinaire.

ART ANTERIEUR

[0002] Les bandelettes sous-urétrales sont utilisées dans le traitement de l'incontinence urinaire chez la femme depuis plusieurs décennies. Il est estimé qu'une femme sur cinq souffre d'incontinence urinaire d'effort, et qu'environ 40000 bandelettes sous-urétrales sont posées par an en France.

[0003] La bandelette sous-urétrale est devenue le modèle standard pour soigner les incontinenances urinaires d'effort insuffisamment soulagées par la rééducation périnéale.

[0004] Les fuites urinaires sont consécutives à un défaut de soutien ou à une altération du sphincter de la vessie. La pose de bandelettes vise à renforcer cette zone fragilisée.

[0005] Il existe aujourd'hui couramment deux types de bandelettes sous-urétrales, la bandelette TVT (Tension-free Vaginal Tape) et la bandelettes TOT (Trans-Obturator Tape).

[0006] La bandelette TVT mesure une trentaine de centimètres de long et est insérée en arrière du pubis. Elle est positionnée en U sous l'urètre. Les deux bras remontent de chaque côté et ressortent juste au-dessus de la vulve, au ras du pubis.

[0007] La bandelette TOT est disposée de façon plus horizontale que la bandelette TVT, elle traverse les muscles abducteurs des cuisses et ses extrémités émergent à la face interne de la cuisse sous le pli inguinal.

[0008] Les deux méthodes TVT et TOT sont efficaces, chacune présentant ses avantages ainsi que ses inconvénients.

[0009] La mise en place chirurgicale de ces deux types de bandelettes est couramment décrite dans la littérature.

[0010] Une nouvelle génération de bandelettes a été développée depuis 2017, les bandelettes dites "transmembranaires" (TMT) ou « mini-bandelettes ». Ces nouveaux dispositifs sont positionnés comme les bandelettes TOT mais au lieu de ressortir à l'extérieur, à la racine de la cuisse, ils s'ancrent à l'intérieur, dans le muscle obturateur interne.

[0011] Des bandelettes pour traiter l'incontinence chez l'homme existent également, environ 2000 de ces bandelettes sont posés par an en France.

[0012] Les bandelettes sous-urétrales peuvent être fabriquées à partir de deux types de matériaux, les matériaux synthétiques et les matériaux biologiques.

[0013] Différents types de matériaux synthétiques et organiques pour la fabrication de bandelettes sous-urétrales ainsi que leurs avantages et inconvénients sont divulgués dans Deval et al., J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 : 131-143.

[0014] Concernant les matériaux biologiques, des auto, allo et xéno greffes ont été utilisées, telles que par exemple les greffes d'aponévrose antérieure des muscles droits de l'abdomen, de fascia lata, de derme, de derme de porc, de dure-mère. Globalement l'utilisation de ces matériaux biologiques ne s'est pas révélée efficace du fait d'un fort taux d'échec et de récives pour certains, en cause notamment une élasticité moyenne voire une rigidité de ces greffes.

[0015] C'est pourquoi le matériau synthétique le plus couramment utilisé est du polypropylène tricoté monofilament ou multifilament car il induit peu de rejets et d'intolérances. Différents types de bandelettes synthétiques sont décrites dans la littérature. Néanmoins ces bandelettes synthétiques ne sont pas exemptes pour autant d'inconvénients et des complications après pose peuvent survenir, notamment en raison du gain en élasticité des matériaux synthétiques, ce gain étant lié aux mèches monofilaments.

[0016] Les complications peuvent être des saignements, des blessures ou érosions de la vessie, de l'urètre, du vagin, de la rétention urinaire etc. Ces taux de complications peuvent atteindre 10% des cas et sont parfois invalidantes.

[0017] Une remise en cause actuelle des bandelettes sous-urétrales ainsi qu'une absence d'alternatives aux matériaux couramment utilisés pour la fabrication, entraîne le besoin d'un nouveau produit satisfaisant à la fois les exigences de qualité et d'efficacité pour le traitement de l'incontinence urinaire.

[0018] La demanderesse a mis au point un dispositif de bandelette sous-urétrale constituée d'un matériau biologique issu de cordon ombilical qui est un vaisseau ombilical et qui est exempt des inconvénients des dispositifs de l'art antérieur. La veine ombilicale est un vaisseau possédant de très bonnes propriétés mécaniques et élastiques et pouvant supporter des forces de traction en charge similaires aux bandelettes sous-urétrales existantes sur le marché, il est composé de fibres musculaires circulaires (tunica media) et d'une couche élastique (tunica intima).

[0019] Le document WO2008021391 divulgue un biomatériau comprenant une membrane de cordon ombilical et de la gelée de Wharton. Si le biomatériau peut comprendre au moins un vaisseau ombilical, aucun biomatériau consistant en un vaisseau ombilical n'est divulgué. Le biomatériau peut être utilisé dans le traitement de l'incontinence, il est utilisé comme complément à une procédure de fronde sous-urétrale pour assister la réparation du muscle gracilis. L'utilisation du matériau comme

bandelette sous-urétrale n'est nullement suggérée, l'invention est axée sur la réparation tissulaire et l'utilisation de biomatériaux issus de cordon ombilical en remplacement du collagène. De plus la membrane de cordon ombilical ne possède pas les propriétés mécaniques nécessaires pour être utilisée comme bandelette sous-urétrale. Aucun biomatériau consistant en un vaisseau ombilical utilisé comme bandelette sous-urétrale n'est donc divulgué.

[0020] Le document US9855301 divulgue une greffe laminée fabriquée à partir d'un « birth tissue material ». Cette greffe comprend une composition placentaire morcelée pouvant comprendre du vaisseau ombilical placée entre deux membranes amniotiques. Aucun biomatériau consistant en un vaisseau ombilical n'est divulgué. Cette greffe peut être utilisée dans le traitement de l'incontinence urinaire sans mention de son rôle exact dans ledit traitement, de plus cette invention est axée sur la régénération tissulaire, la cicatrisation et l'utilisation comme greffe. L'utilisation de la greffe comme bandelette sous-urétrale n'est nullement suggérée et les membranes amniotiques utilisées pour la fabrication de la greffe ne possèdent pas les propriétés mécaniques nécessaires pour être utilisées comme bandelette sous-urétrale. Aucun biomatériau consistant en un vaisseau ombilical utilisé comme bandelette sous-urétrale n'est donc divulgué.

[0021] Le document US2007254005 divulgue une méthode de traitement de tissus implantables, ces tissus pouvant être issus de cordon ombilical. Sont divulgués des « tissue-based » patches utilisés dans divers applications chirurgicales. Un support pubo-urétral pour le traitement de l'incontinence urinaire est divulgué. L'utilisation d'un vaisseau ombilical n'est néanmoins pas suggérée.

[0022] Dans l'article de LUCENA ROBERTO G. et al, International Braz J. Urol, Vol 41, n°6, 1, les résultats d'une étude des interactions entre une bandelette sous-urétrale en cellulose exopolysaccharide et les tissus de l'urètre après mise en place sont rapportés et ce document fait état de résultats satisfaisants. Est également divulguée dans ce document l'utilisation de SIS (small intestine submucosa) comme bandelette sous urétrale qui a conduit à une exceptionnelle biocompatibilité mais à une récurrence des problèmes d'incontinence.

DESCRIPTION DES FIGURES

[0023] La Figure 1 présente une coupe histologique des tissus au site d'implantation du biomatériau chez une souris. Les flèches représentent le site d'implantation du biomatériau formant un coude sous l'urètre. F=Fibrose ; M=Fibres des muscles striés.

DESCRIPTION DETAILLE DE L'INVENTION

[0024] La présente invention concerne une bandelette sous-urétrale constituée d'un matériau biologique obtenu à partir d'au moins un vaisseau ombilical ou un segment de celui-ci.

5 [0025] Elle concerne également un biomatériau issu de cordon ombilical pour utilisation dans le traitement de l'incontinence urinaire ledit biomatériau étant obtenu à partir d'au moins un vaisseau ombilical ou un segment de celui-ci.

[0026] On entend par « vaisseau ombilical », un vaisseau sanguin, qui peut être la veine ou l'une des deux artères, les trois vaisseaux présents dans le cordon ombilical
10 de mammifère étant exploitables selon l'invention. De préférence la veine ombilicale est utilisée.

[0027] On entend par « segment », une fraction du tissu d'origine, qui est un vaisseau sanguin, et qui a été sectionné en deux extrémités de telle sorte que la fraction présente la forme d'un cylindre.

15 [0028] Dans un mode de réalisation, le biomatériau issu de cordon ombilical selon l'invention est caractérisé en ce que ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est aplati ou collapsé.

[0029] Ledit au moins un vaisseau ombilical ou segment de celui-ci peut être aplati ou collapsé par n'importe quel procédé mécanique et/ou chimique connu de l'Homme
20 du métier.

[0030] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce que ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci n'est pas retourné ou inversé.

[0031] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention
25 est caractérisée en ce que ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est une veine ombilicale ou un segment de celle-ci.

[0032] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est exempte de gelée de Wharton.

[0033] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention
30 est caractérisée en ce qu'elle est exempte de membrane de cordon ombilical.

[0034] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est exempte de membrane amniotique.

[0035] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle mesure de 3 à 50 cm de longueur.

35 [0036] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle mesure de 3 à 40 cm de longueur.

[0037] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle mesure de 3 à 30 cm de longueur.

- [0038] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle mesure de 3 à 20 cm de longueur.
- [0039] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle mesure de 5 à 25 mm de largeur.
- 5 [0040] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle mesure de 5 à 20 mm de largeur.
- [0041] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle mesure de 5 à 15 mm de largeur.
- [0042] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention
10 est caractérisée en ce qu'elle possède un module de Young de 2 à 60 MPa.
- [0043] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle possède un module de Young de 4 à 40 MPa.
- [0044] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle possède un module de Young de 6 à 20 MPa.
- 15 [0045] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle résiste à une charge maximale de 10 à 100 N.
- [0046] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle résiste à une charge maximale de 15 à 85 N.
- [0047] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention
20 est caractérisée en ce qu'elle résiste à une charge maximale de 20 à 70 N.
- [0048] Le module de Young également appelé module d'élasticité ou module de traction, ainsi que la charge maximale ou résistance à la traction peuvent être mesurés par n'importe quelle technique connue de l'Homme du métier tel qu'un essai en traction.
- [0049] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention
25 est caractérisée en ce qu'elle est stérile.
- [0050] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est viro-inactivée.
- [0051] Dans un mode de réalisation, la bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est lyophilisée.
- 30 [0052] On entend par « lyophilisation », une technique visant à dessécher un produit préalablement surgelé par sublimation. Plus précisément, le liquide à ôter du produit est dans un premier temps transformé en glace par congélation ; puis par une dessiccation primaire, sous vide, la glace est sublimée ; enfin par une dessiccation secondaire, les molécules d'eau à la surface du produit sont extraites par désorption.

[0053] L'invention concerne également un procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'invention caractérisé en ce qu'il comprend les étapes de :

- a) on dispose d'au moins un vaisseau ombilical ou un fragment de celui-ci ;
- 5 b) on lyophilise ledit au moins vaisseau ombilical ou fragment.

[0054] Dans un mode de réalisation, le procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre entre l'étape a) et b) une étape de viro-inactivation.

[0055] On entend par « viro-inactivation », une technique qui permet de réduire
10 fortement ou totalement, et définitivement, la capacité d'action des virus. Ceux-ci, définis comme inactivés, perdent leurs capacités pathogéniques et de répliation par une diminution de leur population de 4 log lors des titrages résiduels qui suivent une ou deux étapes chimiques indépendantes, que ce soit sur des virus enveloppés, ou non enveloppés, ADN ou ARN.

15 [0056] Un procédé de viro-inactivation d'un guide implantable pour la régénération tissulaire comprenant un vaisseau ombilical est décrit dans le document WO2018083353.

[0057] Dans un mode de réalisation, le procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre entre
20 l'étape a) et b) une étape de viro-inactivation selon le procédé de viro-inactivation décrit dans WO2018083353.

[0058] Dans un mode de réalisation, le procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisé en ce que ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est retourné ou inversé durant l'étape de viro-inactivation.

25 [0059] On entend par « vaisseau retourné ou inversé », que le tissu initial, qui est un vaisseau sanguin, est retourné sur lui-même de telle sorte que la paroi constitutive de la lumière du vaisseau avant retournement devient la paroi externe du vaisseau, et que la paroi qui était la paroi externe du vaisseau avant retournement devient la nouvelle paroi de la nouvelle lumière du vaisseau.

30 [0060] Retourner ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci pendant l'étape de viro-inactivation permet de traiter également la paroi constitutive de la lumière du vaisseau de manière efficace. Eventuellement ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est « ré-inversé » pour retrouver sa configuration normale.

[0061] Dans un mode de réalisation, le procédé de préparation d'une bandelette
35 sous-urétrale selon l'invention est caractérisé en ce qu'à l'étape b) ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est aplati durant le processus de lyophilisation.

[0062] L'aplatissement dudit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci résulte notamment du collapsus de celui-ci suite au processus de lyophilisation.

[0063] Dans un mode de réalisation, le procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisé en ce qu'à l'étape a) ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est une veine ombilicale ou un segment de celle-ci.

5 [0064] Dans un mode de réalisation, le procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre ultérieurement à l'étape b) une étape de stérilisation.

[0065] Dans un mode de réalisation, le procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre ultérieurement à l'étape b) une étape de stérilisation aux rayonnements gamma.

10 [0066] La bandelette sous-urétrale selon l'invention peut être utilisée pour traiter l'incontinence urinaire chez la femme et chez l'homme.

[0067] La présente invention concerne également une méthode de traitement de l'incontinence urinaire comprenant une étape d'implantation chez un sujet d'une bandelette sous-urétrale constituée d'un matériau biologique obtenu à partir d'un
15 vaisseau ombilical ou un segment de celui-ci.

[0068] La bandelette sous-urétrale selon l'invention peut être utilisée pour traiter tout type d'incontinence urinaire chez la femme, telles que par exemple l'incontinence d'effort, l'incontinence par impériosité ou l'incontinence mixte résultant de la coexistence d'incontinence d'effort et d'impériosité. Il existe également d'autres types
20 d'incontinences comme l'incontinence fonctionnelle due à des troubles psychiques, cognitifs ou métaboliques par exemple.

[0069] La bandelette sous-urétrale selon l'invention peut être utilisée selon la méthode TVT, TOT ou TMT sous forme de mini bandelette. De préférence elle est utilisée en méthode TOT ou TMT.

25 [0070] Les moyens de fixation de bandelette sous-urétrale selon l'invention peuvent être également les mêmes que ceux utilisés pour les trois méthodes TVT, TOT ou TMT.

EXEMPLES

30 [0071] Exemple 1 : Exemple d'un mode de réalisation d'une bandelette sous-urétrale selon l'invention :

[0072] Un donneur proprement informé et consentant en accord avec les exigences de la Déclaration d'Helsinki offre en don le cordon ombilical issu d'un accouchement. Par exigence sanitaire relative aux dons de tissus et de cellules d'origine
35 humaine, une qualification en amont du donneur est systématique. Cette qualification implique une recherche de virus HIV, hépatites B, C, HTLV et de la bactérie tréponème pâle responsable de la syphilis.

- [0073] Le cordon ombilical est récupéré le plus tôt possible en salle d'accouchement. Il est avantageusement placé dans une boîte stérile, comprenant une solution de NaCl à +4°C.
- [0074] Au laboratoire, en salle stérile, la procédure suivante est appliquée :
- 5 [0075] Les vaisseaux sanguins du cordon ombilical sont identifiés et séparés les uns des autres par dissection.
- [0076] La veine est découpée en un segment d'une longueur de 15 centimètres.
- [0077] Le segment est rincé et hydraté dans des bains d'eau purifiée successifs, sous agitation douce, pendant 4 heures.
- 10 [0078] Le segment est congelé à sec à une température de -80°C.
- [0079] Lors du traitement chimique, le segment est décongelé à l'air libre, à température ambiante, pendant une durée de 5 minutes. Cette étape de congélation, suivie d'une décongélation, assure une décellularisation importante du tissu biologique.
- [0080] Le segment subit une succession de bains assurant un traitement chimique de celui-ci. Ce traitement a pour objectif une désinfection de la veine, et tout particulièrement sa viro-inactivation. Le segment est retourné sur lui-même puis ré-inversé durant le processus. Une agitation linéaire douce du milieu liquide est appliquée lors de chaque bain afin d'assurer une pénétration homogène des solvants dans les tissus.
- 15 [0081] Dans un premier temps, le segment est déposé dans un bain d'eau purifiée à température ambiante pendant environ 3 heures. Cette étape assure tant la fin de la décongélation du tissu physiologique, qu'une étape de lyse cellulaire par pression osmotique.
- [0082] Puis, le segment est transféré dans un bain décontaminant composé d'éthanol 70 % v/v à température ambiante pendant environ 1 heure.
- 25 [0083] Un lavage est effectué dans de l'eau purifiée pendant environ 15 minutes à température ambiante pour retirer l'éthanol.
- [0084] Afin d'assurer la seconde étape de traitement décontaminant, le segment est transféré dans un bain composé de peroxyde d'hydrogène à 30 % w/v à température ambiante pendant environ 15 minutes.
- 30 [0085] Puis, le segment est transféré dans un bain décontaminant composé de peroxyde d'hydrogène à 3 % w/v à température ambiante pendant environ 1 heure. Le segment obtenu est viro-inactivé.
- [0086] L'action chimique appliquée au segment viro-inactivé est ensuite neutralisée, dans au moins un bain comportant de l'hydroxyde de sodium dilué autour d'un pH de 8,5. Le traitement d'au moins un bain de neutralisation s'effectue à température ambiante pendant environ 15 minutes.
- 35

- [0087] Afin d'assurer un rééquilibrage du pH et pour éliminer au mieux les résidus organiques se détachant du tissu d'intérêt, le segment viro-inactivé est transféré dans au moins un bain de tampon physiologique (PBS), afin d'assurer son rééquilibrage physiologique. Le au moins un bain s'effectue à température ambiante pendant environ 5 15 minutes.
- [0088] Enfin, le segment viro-inactivé est transféré dans deux bains successifs à l'eau purifiée, à température ambiante, pendant au moins 15 minutes et jusqu'à environ 1 heure.
- [0089] A cette étape du procédé, on peut considérer que le segment obtenu selon 10 ce traitement chimique est un segment en grande partie désinfecté, notamment viro-inactivé, et décellularisé.
- [0090] Suite à cette partie relative aux traitements chimiques, le segment viro-inactivé subit une lyophilisation.
- [0091] Le segment viro-inactivé est transféré dans un lyophilisateur, où une étape 15 de congélation suivie d'une étape de lyophilisation sont effectuées selon les modalités suivantes :
- Congélation :
 - La première étape de congélation s'effectue à une température d'acclimatation choisie pour ne pas endommager l'intégrité structurelle, 20 fonctionnelle et biologique du segment viro-inactivé ;
 - la deuxième étape de congélation s'effectue à la température finale de congélation qui est inférieure à la température d'acclimatation ;
 - Lyophilisation :
 - Une étape de lyophilisation primaire s'effectue par application d'un vide à 25 environ 200 microbars et par application d'un profil de température ascendant ;
 - Une étape secondaire de lyophilisation s'effectue par application d'un vide à environ 50 microbars et par application d'un profil de température descendant.
- 30 [0092] Suite à cette étape de lyophilisation, le segment est un segment désinfecté, notamment viro-inactivé, décellularisé, lyophilisé et aplati du fait du collapsus de celui-ci durant la lyophilisation.
- [0093] Le segment est ensuite conditionné en conditions stériles, par exemple en double sachets conservable 5 ans à température ambiante.
- 35 [0094] Une dernière étape de stérilisation du segment est effectuée par exposition de celui-ci à des rayonnements gamma à 25-32 kGrays.
- [0095] Le produit ainsi obtenu est prêt à l'utilisation comme bandelette sous-urétrale pour le traitement de l'incontinence.

Exemple 2 : Utilisation d'un biomatériau issu de cordon ombilical selon l'invention comme bandelette sous-urétrale chez l'animal :

- [0096] Un biomatériau issu de cordon ombilical selon l'invention obtenu par le
5 procédé décrit à l'exemple 1 à l'inverse qu'il s'agit ici d'une artère ombilicale qui est plus petite et un segment plus court (2,5 à 4 cm de long) est utilisé pour pouvoir s'adapter à l'anatomie d'une souris femelle.
- [0097] Pendant toute la procédure chirurgicale, les animaux ont été anesthésiés à l'isoflurane (3%). La chirurgie s'est déroulée comme suit :
- 10 [0098] Les nerfs pudendaux sont localisés dans la fosse ischiorectale. Une section bilatérale des nerfs pudendaux est réalisée. Environ 4 mm des nerfs sont retirés.
- [0099] La paroi abdominale est ensuite ouverte et l'urètre est isolé du vagin.
- [0100] Le biomatériau est placé sous l'urètre et chaque extrémité du biomatériau est fixée à la paroi abdominale pour étirer celui-ci.
- 15 [0101] La cavité abdominale est enfin suturée.
- [0102] Les souris sont sacrifiées environ 1 mois après implantation du biomatériau, l'abdomen est ouvert par une incision médiane, la vessie et l'urètre sont exposés et des coupes histologiques sont réalisées. Tous les échantillons ont été coupés perpendiculairement à l'axe longitudinal de l'urètre.
- 20 [0103] Une coupe histologique au site d'implantation du biomatériau chez une des souris est présentée à la figure 1.
- [0104] L'examen des sites d'implantation a révélé que les biomatériaux utilisés en tant que bandelettes sous-urétrales ont été relativement bien tolérées, suscitant une inflammation chronique minimale à légère et une fibrose légère à modérée. Une partie de
25 la réaction locale des tissus y compris la dégénérescence observée des fibres musculaires, a pu être provoquée par la procédure chirurgicale utilisée pour l'implantation.

Exemple 3 : Essais mécaniques sur différents biomatériaux issus de cordon ombilical :

30

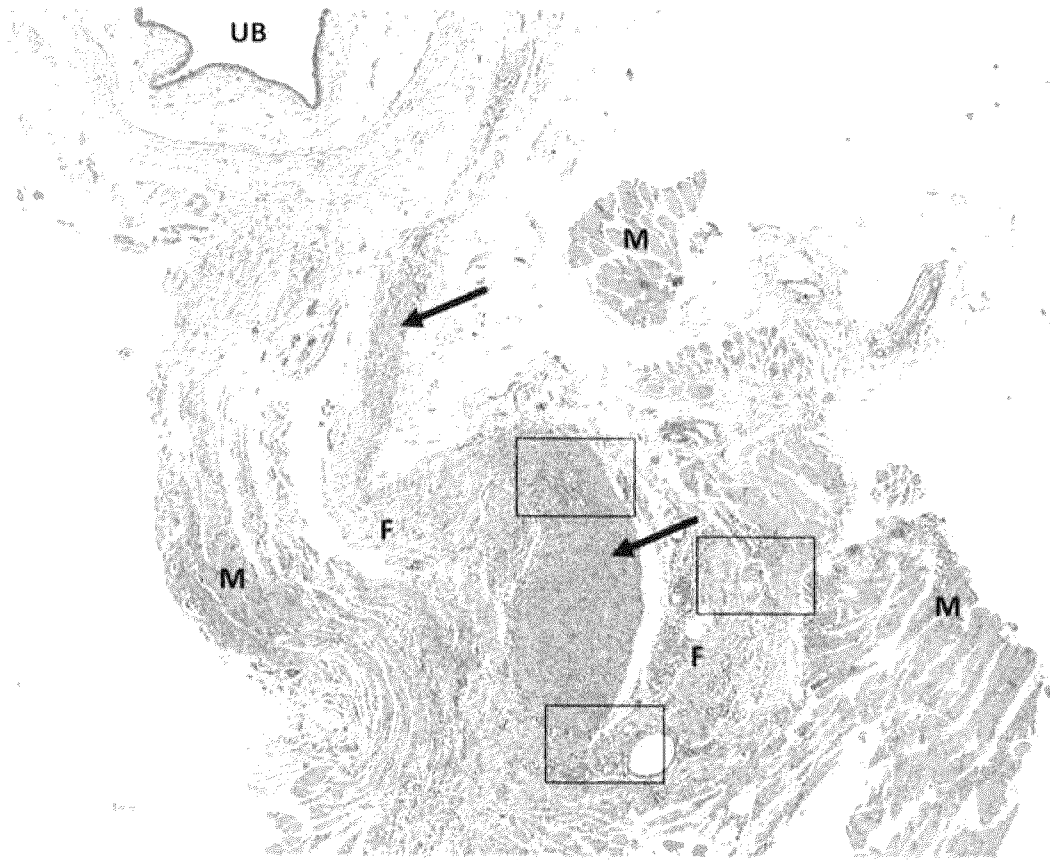
	Résistance mécanique (MPa)	Force moyenne (N)	Déformation (%)	(N)
Double membrane amniotique	0,626 ± 0,397	4,43 ± 0,918	23+/- 6,2 %	19
Veine ombilicale	0,367 ± 0,23	6,570 ± 3,808	12,2 +/- 2,4 %	9

La veine ombilicale possède de meilleures caractéristiques en termes de résistance mécanique et de déformation qu'un biomatériau basé sur une ou deux membranes amniotiques à l'instar des inventions de WO2008021391 et US9855301.

REVENDICATIONS

- [Revendication 1] Bandelette sous-urétrale constituée d'un matériau biologique obtenu à partir d'au moins un vaisseau ombilical ou un segment de celui-ci.
- 5 [Revendication 2] Bandelette sous-urétrale selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit au moins un vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est aplati ou collapsé.
- [Revendication 3] Bandelette sous-urétrale selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit au moins un vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est une veine ombilicale ou un segment de celle-ci.
- 10 [Revendication 4] Bandelette sous-urétrale selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle mesure de 3 à 50 cm de longueur.
- [Revendication 5] Bandelette sous-urétrale selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est viro-inactivée.
- [Revendication 6] Bandelette sous-urétrale selon l'une quelconque des
- 15 revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est lyophilisée.
- [Revendication 7] Procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes de :
- a) on dispose d'au moins un vaisseau ombilical ou un segment de celui-ci ;
- 20 b) on lyophilise ledit au moins un vaisseau ombilical ou segment.
- [Revendication 8] Procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend en outre entre l'étape a) et b) une étape de viro-inactivation.
- [Revendication 9] Procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon
- 25 l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisé en ce qu'à l'étape b) ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est aplati durant le processus de lyophilisation.
- [Revendication 10] Procédé de préparation d'une bandelette sous-urétrale selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce qu'à l'étape a) ledit vaisseau ombilical ou segment de celui-ci est une veine ombilicale ou un segment de celle-ci.
- 30

FIGURE 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/063627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C12N 5/073</i> (2010.01)i; <i>A61F 2/00</i> (2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N; A61F Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008021391 A1 (ANTHROGENESIS CORP [US]; LIU QING [US] ET AL.) 21 February 2008 (2008-02-21) cited in the application paragraphs [0004], [0011], [0132], [0179]	1-10
X	US 9855301 B1 (BRAHM TIMOTHY R [US]) 02 January 2018 (2018-01-02) cited in the application column 3, line 38 column 12, line 45	1-10
A	LUCENA ROBERTO G. ET AL. "Experimental use of a cellulosic biopolymer as a new material for suburethral sling in the treatment of stress urinary incontinence", Vol. 41, No. 6, 01 November 2015 (2015-11-01), pages 1148-1153, INTERNATIONAL BRAZ J UROL, Retrieved from the Internet: https://www.scielo.br/pdf/ibju/v41n6/1677-5538-ibju-41-6-1148.pdf [retrieved on 2021-03-22] DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0155 XP055788292 page 1149	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 09 August 2021		Date of mailing of the international search report 17 August 2021
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Farizon, Pascal Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2021/063627

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2008021391	A1	21 February 2008	US	2008069895	A1	20 March 2008
				US	2012114712	A1	10 May 2012
				WO	2008021391	A1	21 February 2008
US	9855301	B1	02 January 2018	US	9855301	B1	02 January 2018
				US	10568914	B1	25 February 2020

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2021/063627

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C12N5/073 A61F2/00 ADD.					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE					
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C12N A61F					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées			
X	WO 2008/021391 A1 (ANTHROGENESIS CORP [US]; LIU QING [US] ET AL.) 21 février 2008 (2008-02-21) cité dans la demande alinéas [0004], [0011], [0132], [0179]	1-10			
X	US 9 855 301 B1 (BRAHM TIMOTHY R [US]) 2 janvier 2018 (2018-01-02) cité dans la demande colonne 3, ligne 38 colonne 12, ligne 45	1-10			
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;"><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</td> <td style="width: 33%;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe				
* Catégories spéciales de documents cités:					
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 9 août 2021		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 17/08/2021			
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Farizon, Pascal			

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>LUCENA ROBERTO G. ET AL: "Experimental use of a cellulosic biopolymer as a new material for suburethral sling in the treatment of stress urinary incontinence", INTERNATIONAL BRAZ J UROL</p> <p>, vol. 41, no. 6, 1, 1 novembre 2015 (2015-11-01), 1 décembre 2015 (2015-12-01), pages 1148-1153, XP055788292, DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0155 Extrait de l'Internet: URL:https://www.scielo.br/pdf/ibju/v41n6/1677-5538-ibju-41-6-1148.pdf [extrait le 2021-03-22] page 1149</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2021/063627

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008021391 A1	21-02-2008	US 2008069895 A1	20-03-2008
		US 2012114712 A1	10-05-2012
		WO 2008021391 A1	21-02-2008

US 9855301 B1	02-01-2018	US 9855301 B1	02-01-2018
		US 10568914 B1	25-02-2020
