

Avis de Soutenance

Madame ALICE LE FRIEC

Neurosciences, comportement et cognition

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Evolution of corticospinal tract integrity in stroked marmoset monkeys. Towards a bioimplant and stem cell therapeutic strategy.

dirigés par Madame Isabelle LOUBINOUX et Madame Florence REMY EL BOUSTANY

Soutenance prévue le **lundi 20 janvier 2020** à 14h

Lieu : Inserm U214/UPS, Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC) CHU Purpan, Place du Dr Joseph Baylac
Pavillon Baudot 31024, Toulouse Cedex3
Salle : de conférences

Composition du jury proposé

M. Omar TOUZANI	Université de Caen Normandie	Rapporteur
M. Anselme PERRIER	Université de Paris-Sud	Rapporteur
Mme Florence WIANNY	Université de Lyon 1	Examineur
Mme Isabelle LOUBINOUX	Université de Toulouse III	Directeur de thèse
Mme Florence REMY EL-BOUSTANI	Université de Toulouse III	Co-directeur de thèse
Mme Caroline FONTA	Université Toulouse III Paul Sabatier	Examineur

Mots-clés : faisceau corticospinal,biomatériaux,AVC,IRM,cellules souches embryonnaires,marmouset,

Résumé :

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique endommage fréquemment des régions cérébrales impliquées dans le contrôle du mouvement volontaire. De fait, cette pathologie est l'une des premières causes de handicap acquis à l'âge adulte. Bien que des centaines de stratégies thérapeutiques aient montré de potentiels effets bénéfiques dans des modèles animaux d'AVC, seule la rééducation motrice est validée comme traitement des déficits moteurs après la phase aiguë chez l'Homme. Ce constat appuie l'importance de développer et de caractériser des modèles pré cliniques reproductibles, qui permettront de mieux évaluer l'efficacité de thérapies innovantes. Le premier objectif de ma thèse était donc de caractériser les conséquences anatomiques et fonctionnelles d'une lésion cérébrale induite par une toxine mitochondriale, le malonate, chez le rongeur et le primate non humain. Sur le plan anatomique, l'Imagerie par Résonance Magnétique multimodale a permis un suivi longitudinal non-invasif des altérations tissulaires. Celles-ci ont été explorées davantage par des analyses histologiques. Les déficits moteurs ont été évalués par une batterie de tests sensorimoteurs. Nous montrons premièrement que l'injection stéréotaxique de malonate dans la capsule interne du rat permet une lésion ciblée des fibres du faisceau corticospinal (FCS). Cette lésion est associée à des déficits moteurs de longue durée, similaires à ceux observés suite à un AVC lacunaire chez l'Homme. Dans un deuxième temps, j'ai caractérisé les conséquences de l'injection stéréotaxique de malonate au

niveau du cortex moteur primaire chez le marmouset. Ce modèle a été conçu afin de reproduire les effets d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne, qui irrigue les territoires moteurs et est fréquemment touchée dans l'AVC ischémique. Cette approche produit une lésion focale de volume et de localisation reproductible. Des lésions secondaires associées à une infiltration d'astrocytes et de microglie sont observées dans la substance blanche à distance du site de la lésion, vraisemblablement suite à la perte de neurones qui font partie des boucles motrices cortico-sous-corticales. De manière importante, ces dommages sont associés à une perte durable de force et de dextérité du membre supérieur des animaux. L'injection stéréotaxique de malonate reproduit donc les conséquences de l'AVC ischémique, et permettra l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques. Parmi celles-ci, la thérapie cellulaire semble un moyen prometteur de favoriser la réparation tissulaire. Afin d'optimiser la survie et la maturation des cellules greffées dans le tissu endommagé, elles peuvent être transplantées avec des biomatériaux qui assurent support et protection. Une approche combinant greffe intracérébrale de biomatériaux semi-rigides micro structurés avec des cellules souches neurales humaines (l'ensemble formant un « neuro-implant ») a montré un effet bénéfique sur la récupération de la force chez le rat cérébrolésé. L'objectif de mon travail était de transférer cette technologie du rongeur au marmouset. D'abord, nous montrons que l'implantation du biomatériau en silicone micro structuré est bien tolérée chez le marmouset. Nous avons ensuite cherché une source cellulaire adaptée pour une greffe intracérébrale dans cette espèce. Les cellules souches embryonnaires de marmouset (CmESC) présentent l'avantage de permettre une greffe allogénique, et de produire en théorie un nombre élevé de progéniteurs neuronaux et gliaux. Le dernier objectif de ma thèse a donc été de valider un protocole de différenciation de CmESC en cellules neurales et gliales qui seront ensemencés sur le biomatériau. Les résultats de ce travail indiquent que la culture en suspension devrait permettre l'obtention de cellules utilisables dans une étude preuve de concept qui évaluera l'efficacité du neuro-implant après une lésion ischémique chez le primate non humain.