Avis de Soutenance

Madame Marie WITTERS

SCIENCES DU VIVANT Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
Du nez au nerf : les cellules stromales mésenchymateuses et olfactives pour la réparation des nerfs périphériques

Travaux dirigés par Madame Gaëlle GUIRAUDIE-CAPRAZ et Alexander SHIN

Soutenance prévue le ***lundi 26 octobre 2026*** à 9h00
Lieu : Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales – Secteur Timone Bâtiment principal 27, Bd Jean Moulin – 13005 Marseille, France
Salle : de thèse 2

Composition du jury proposé

Mme Gaëlle GUIRAUDIE-CAPRAZ	Professeure des universités	INP - Institut de Neurophysiopathologie, Aix-Marseille Université	Directrice de thèse
Mme Isabelle AUQUIT-AUCKBUR	Professeure des universités - praticienne hospitalière	CHU Rouen, Université de Rouen-Normandie	Examinatrice
M. Alexander Y SHIN	Professeur des universités	Departement de Chirurgie Orthopedique, Mayo Clinic	Co-directeur de thèse
Mme Stéphanie DAKPE	Professeure des universités - praticienne hospitalière	CHIMERE - Surgery and cephalic extremity: functional and morphologic characterisation, Université De Picardie	Rapporteure
M. Dominique CASANOVA	Professeur des universités - praticien hospitalier	Département de médecine, Aix-Marseille Université	Examinateur
M. Christian CHABANNON	Professeur des universités - praticien hospitalier	Institut Paoli-Calmettes, Aix-Marseille Université	Président
M. Olivier CAMUZARD	Maître de conférences - praticien hospitalier	Service de Chirurgie Plastique, Réparatrice et de Chirurgie de la Main, CHU de Nice - Université Cote d'Azur	Examinateur
Mme Stefania RAIMONDO	Full professor	Department of Clinical and Biological Sciences,	Rapporteure

		Université de Turin
Mme Charlotte JALOUX	Aix Marseille Université / Université McGill	Invitée
M. Régis LEGRE	AP-HM	Invité

Mots-clés : Réparation nerveuse périphérique, Thérapie cellulaire, Cellules stromales mésenchymateuses, Cellules souches olfactives ecto-mésenchymateuses, Colle de fibrine, Régénération nerveuse

Résumé :

Un nerf périphérique sectionné peut repousser, et pourtant la récupération après réparation reste incomplète et imprévisible. La prise en charge chirurgicale est indispensable mais insuffisante, et elle a peu évolué depuis plus d'un demi-siècle : elle rétablit la continuité, quand la récupération dépend egalement de la biologie. Supplémenter les greffons nerveux en cellules stromales est l'une des rares stratégies capables d'apporter cette biologie. Vingt-cinq ans de travaux précliniques n'ont pourtant abouti à aucun usage chez l'homme (Chapitre 2). Cette thèse cherche à savoir si l'enrichissement cellulaire améliore la régénération nerveuse et quelle source est la plus efficace, sous une contrainte posée d'emblée : que les cellules survivent dans un véhicule déjà disponible au bloc opératoire. Trois sources ont été comparées : les cellules stromales du tissu adipeux, de la moelle osseuse et de la muqueuse olfactive. Ces dernières proviennent de la lamina propria, tissu issu de la crête neurale, siège d'une neurogenèse permanente et accessible sous anesthésie locale (Chapitre 3). In vitro, les trois sources ont augmenté de façon comparable la croissance des neurites dans des culture de ganglions rachidiens de rat (Chapitre 4). Ce qui les a séparées n'est pas l'axogenèse mais son environnement : les cellules olfactives ont maintenu la colonisation par les cellules de Schwann et l'ancrage de l'explant. Incluses dans une colle de fibrine de grade clinique (Tisseel®), les trois populations sont restées viables et ont conservé leur potentiel neurorégénératif. donc un couple cellule-véhicule qui a été caractérisé (Chapitre 5). In vivo, ces mêmes sources ont été délivrées dans la colle de fibrine sur une allogreffe nerveuse décellularisées (Chapitre 6) puis sur une autogreffe nerveuse (Chapitre 7), dans un modèle de perte de substance du nerf sciatique chez le rat. À douze semaines, les cellules de la moelle osseuse et olfactives amélioraient la conduction nerveuse à l'électromyographie. À seize semaines, seules les cellules olfactives conservaient ce bénéfice, sur deux substrats de greffe et dans deux expériences indépendantes. La différence tient donc à la durée de l'effet plutôt qu'à son amplitude. Les cellules adipeuses, source la plus décrite dans la littérature, n'ont produit aucun bénéfice durable. Une hypothèse mécanistique est proposée. Les cellules olfactives n'accélèrent pas la croissance axonale plus que les autres, mais elles agissent sur l'environnement glial et matriciel que l'axone doit traverser, et plus longtemps. La prédiction qui en découle est testable : leur avantage devrait être maximal là où la dénervation est prolongée — pertes de substance étendues, réparations retardées, lésions proximales — situations que ce travail n'a pas explorées. Enfin, un procédé conforme aux bonnes pratiques cliniques de fabrication a été établi pour les cellules olfactives humaines. Il préserve la propriété paracrine sur laquelle repose notre raisonnement (Chapitre 8). De là est né un protocole de première administration à l'homme, pour une transplantation autologue dans la réparation des nerfs digitaux, dont le dossier de médicament expérimental est finalisé et prêt à être soumis aux autorités compétentes (Chapitre 9). Trois conclusions sont établies. La source cellulaire n'est pas interchangeable. Le vecteur n'est pas neutre, mais la délivrance est possible dans un produit déjà utilisé au bloc opératoire. Enfin, la production en grade clinique préserve ce qui rend ces cellules utiles. Trois questions restent ouvertes : le mécanisme n'est qu'une hypothèse, la dose une extrapolation, et l'efficacité chez

l'homme échappe à un essai de tolérance sur dix patients. La première administration de cellules stromales après réparation d'un nerf périphérique humain lésé n'en constituerait pas moins un tournant dans notre discipline. pas n'a pas été franchi en vingt-cinq ans. Cette thèse le met à portée.

Summary:

A cut peripheral nerve can regrow, yet recovery after repair remains incomplete and unpredictable. Surgical management is indispensable but insufficient, and it has changed little in half a century: it restores continuity, while recovery also depends on biology. Supplementing nerve grafts with stromal cells is one of the few strategies able to supply that biology. Twenty-five years of preclinical work have nonetheless produced no clinical use (Chapter 2). This thesis asks whether cell supplementation improves nerve regeneration and which source is most effective, under a constraint set from the outset: that the cells survive in a vehicle already available in the operating theatre. Three sources were compared: stromal cells from adipose tissue, bone marrow and olfactory mucosa. The latter arise from the lamina propria, a neural crest-derived tissue that sustains lifelong neurogenesis and is accessible under local anesthesia (Chapter 3). In vitro, the three sources increased neurite outgrowth from rat dorsal root ganglion explants to a comparable degree (Chapter 4). What separated them was not axogenesis but its environment: olfactory cells sustained Schwann cell colonization and explant anchoring. Embedded thereafter in a clinical grade fibrin sealant (Tisseel®), the three populations remained viable and retained their neuroregenerative potential. It is therefore a cell–vehicle pair that was characterized (Chapter 5). In vivo, the same sources were delivered in fibrin glue on a decellularized nerve allograft (Chapter 6) and then, in an independent cohort, on an nerve autograft (Chapter 7), in a rat sciatic nerve gap model. At twelve weeks, bone marrow and olfactory cells improved nerve conduction on electromyography. At sixteen weeks, only olfactory cells retained that benefit, on two graft substrates and in two independent experiments. The difference therefore lies in the duration of the effect rather than in its magnitude. Adipose cells, the most widely described source in this field, produced no durable benefit. A mechanistic hypothesis is proposed. Olfactory cells do not accelerate axonal growth more than the others, but they act on the glial and matrix environment the axon must cross, and for longer. The prediction that follows is testable: their advantage should be greatest where denervation is prolonged — long gaps, delayed repair, proximal injury — settings this work did not explore. Finally, a process compliant with Good Manufacturing Product was established for human olfactory cells. It preserves the paracrine property on which our rationale rests (Chapter 8). From it arose a novel clinical protocol for autologous transplantation in digital nerve repair, whose investigational medicinal product application is ready to be submitted (Chapter 9). Three conclusions are established. Cell source is not interchangeable. The vehicle is not neutral, but delivery is possible in a product already used in the operating theatre. And clinical-grade manufacture preserves what makes these cells useful. Three questions remain open: the mechanism is only a hypothesis, the dose an extrapolation and efficacy in humans escapes a ten-patient tolerance trial. The first administration of stromal cells to an injured human peripheral nerve would nonetheless be a decisive milestone for our discipline. That step has not been taken in twenty-five years. This thesis brings it within reach.

LE DOYEN

Georges LECONETTI