

Accidents vasculaires cérébraux :

Les grandes orientations en recherche fondamentale

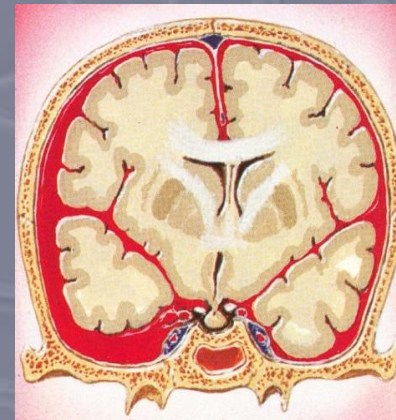
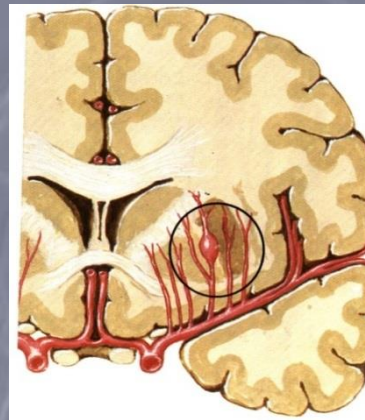
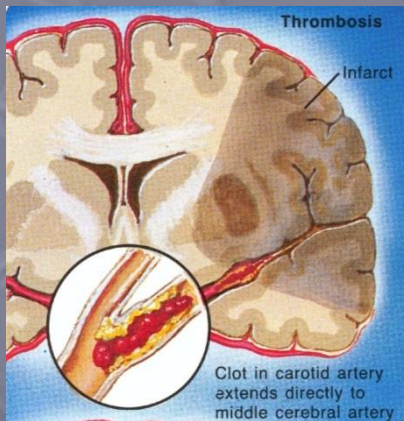
UMR-S INSERM U919

Sérine Protéases et Physiopathologie de l'Unité neurovasculaire

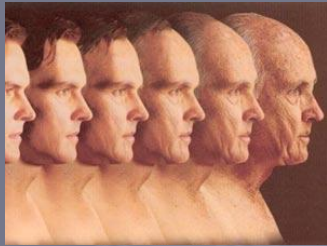


QU'EST-CE QU'UN AVC ?

**Déficit neurologique soudain
conséquence de l'occlusion ou de la rupture d'un
vaisseau irriguant le cerveau**



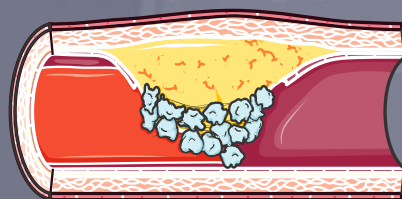
QUI RISQUE UN AVC ?



90% des AVC ! → PREVENTION I^{aire} et II^{aire}

Le Temps : un facteur déterminant dans la prise en charge des AVC.

L'occlusion d'une artère cérébrale entraîne l'arrêt du fonctionnement d'une région cérébrale. Mais cette région peut résister quelques minutes, voire quelques heures à l'ischémie.



Occlusion
artérielle

Début des symptômes
(réversible)

Mort tissulaire
(irréversible)

Quelques instants

Quelques minutes



$2 \cdot 10^6$ neurones /min

AVC = Agir Vite pour le Cerveau

DTN ≤ 60 min: the "golden hour" for evaluating and treating acute stroke



T=0
Suspected stroke patient arrives at stroke unit



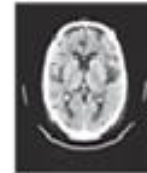
≤ 10 min
Initial MD evaluation (including patient history, lab work initiation, & NIHSS)



≤ 15 min
Stroke team notified (including neurologic expertise)



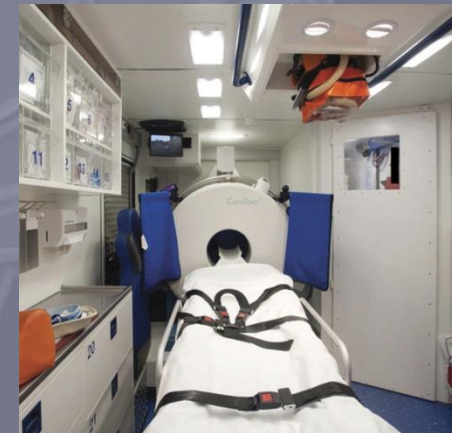
≤ 25 min
CT scan initiated



≤ 45 min
CT & labs interpreted



≤ 60 min
rt-PA given if patient is eligible



Les trois principaux axes de recherche thérapeutique

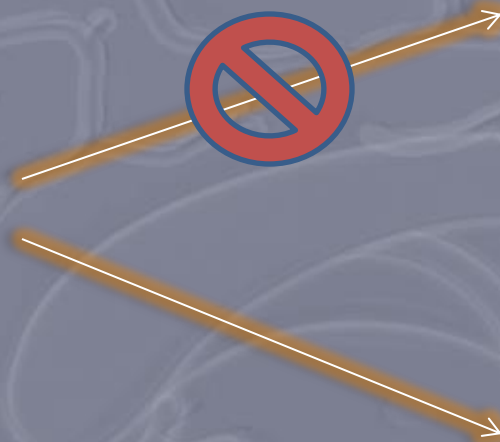
2. Empêcher la mort
des cellules cérébrales



3. Stimuler la
plasticité
cérébrale



1. Reperfusion
l'artère cérébrale



1. Favoriser la reperfusion artérielle : la thrombolyse.

- La thrombolyse intraveineuse par injection de rtPA (actilyse®)



Avant



Après



tPA
Actilyse®



Limite : agir en 4,5h !

Améliorer le principe actif du médicament thrombolytique.



Le Desmotéplase : un médicament thrombolytique issu de la chauve souris vampire.

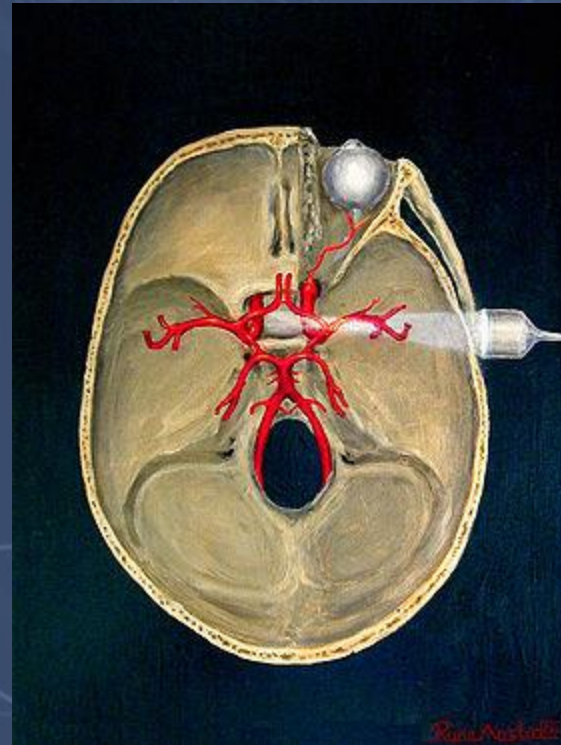
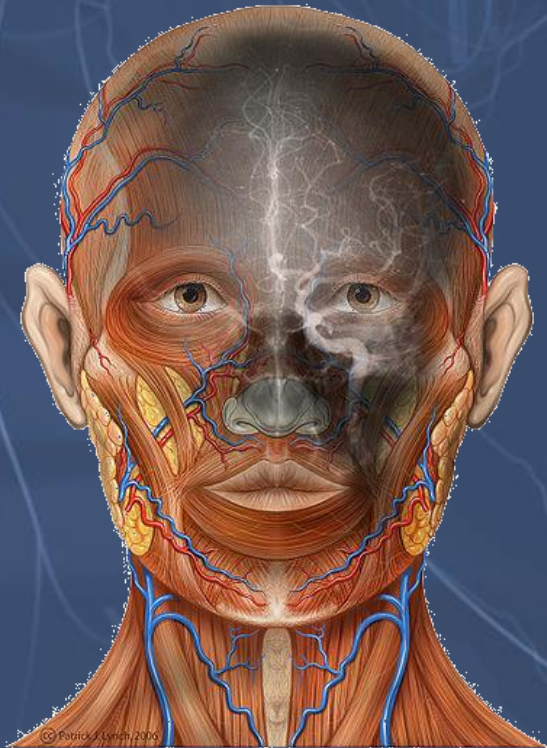
1^{ers} essais cliniques :

- Efficace jusqu'à 9h après le début des symptômes (contre 4h30 pour le tPA).
- Meilleur taux de reperfusion.

Malheureusement le dernier essai clinique de grande ampleur ne montre pas de bénéfice du traitement → nouvelles études en cours.

Accélérer la reperfusion : les ultrasons.

L'artère bouchée est soumise à des ultrasons émis par une sonde posée sur la tempe du patient. Les ultrasons vont fragmenter le caillot sanguin et accélérer la reperfusion.

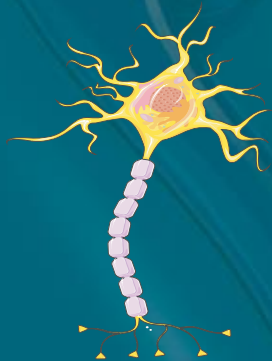


La thrombolyse intra-artérielle.

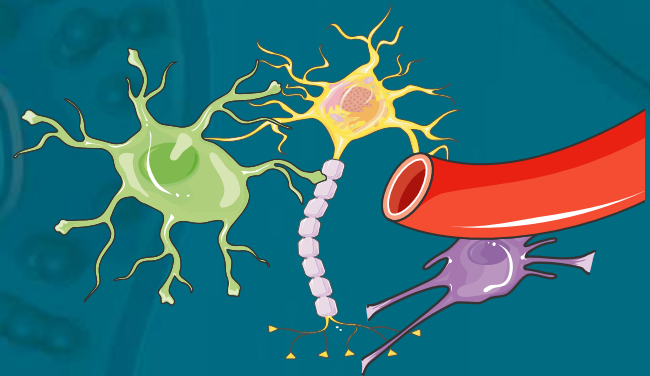


2. Empêcher la mort des cellules cérébrales.

- Plus de 1000 molécules « neuroprotectrices » dans les modèles expérimentaux, mais aucune n'a montré d'efficacité clinique.
- Une explication : les chercheurs se sont focalisés sur les neurones, qui ne représentent qu'une toute petite partie des cellules cérébrales.



« Neuroprotection »



« Cérébroprotection »

Médicaments protecteurs.

➤ Deux exemples marquants :

- Le NXY-059 : un antioxydant dont le développement a scrupuleusement suivi les recommandations internationales.

→ Résultats mitigés

- L'EPO : médicament « neuroprotecteur » dans les études expérimentales, très bien toléré depuis de nombreuses années chez l'homme.

→ Résultats négatifs

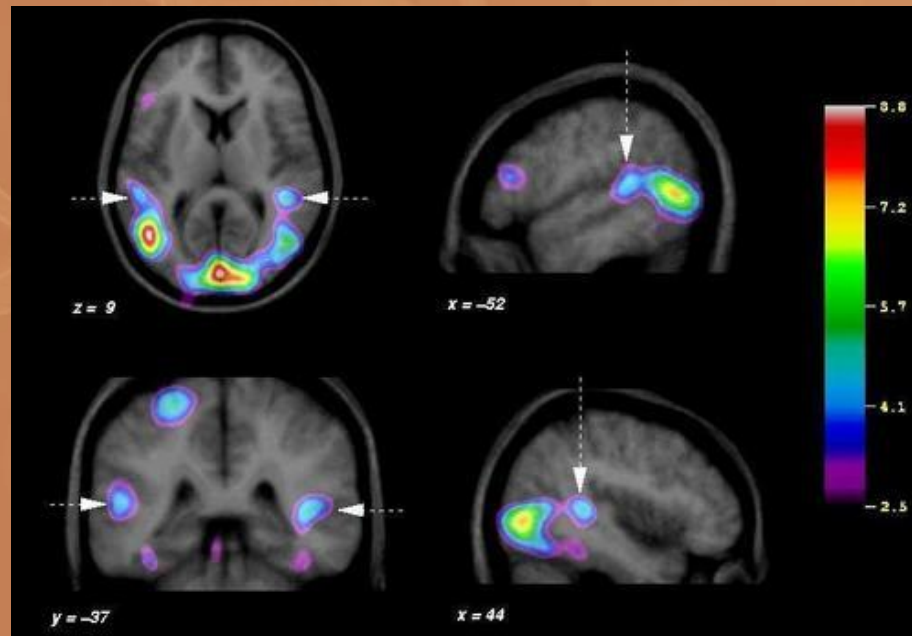
L'Hypothermie



- Refroidir le cerveau pour le protéger.
- Température cible de 32-34°C.
- Plusieurs techniques possibles : poches de glace sur la peau, perfusion glacée, approches endovasculaires, ...

3. Stimuler la plasticité cérébrale.

- Le cerveau est par exemple capable de « reprogrammer » certaines régions pour prendre en charge une nouvelle fonction.



Stratégies neurorégénératives.

- Stimuler la « régénération » spontanée du cerveau.
- Favoriser la « repousse » des connexions neuronales.
- Utiliser des greffes de neurones ou de cellules souches.



Greffe de neurones : une étude réalisée chez 18 patients montre que cette technique est faisable et sûre, mais n'a pas montré de bénéfice sur la fonction motrice des patients.

Cellules souches dérivées de la moelle osseuse : une étude réalisée chez 30 patients montre l'absence d'effets secondaires majeurs et une légère amélioration fonctionnelle 1 an après l'injection IV de cellules souches.

La stimulation cérébrale.

- **Stimulation électrique** : l'implantation d'une électrode sur le cerveau va le stimuler en continu et favoriser la récupération fonctionnelle.
- **Stimulation magnétique transcranienne** : une bobine appliquée sur le côté du crane va permettre de stimuler la région cérébrale lésée de manière non invasive.



Les nouvelles technologies.



Conclusion

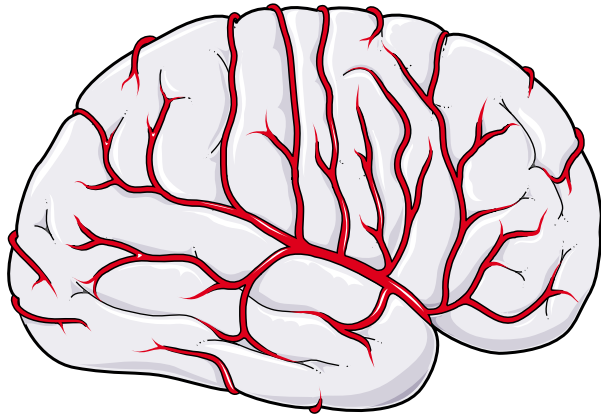
- Depuis l'utilisation de la thrombolyse, les AVC ischémiques sont devenus des pathologies traitables si elles sont prises en charge suffisamment rapidement.
- Les stratégies combinées (reperfusion et neuroprotection) devraient permettre de traiter plus de patients et d'améliorer sensiblement le pronostic de cette maladie →

exemple des travaux de l'unité INSERM U919



UMR-S INSERM U919

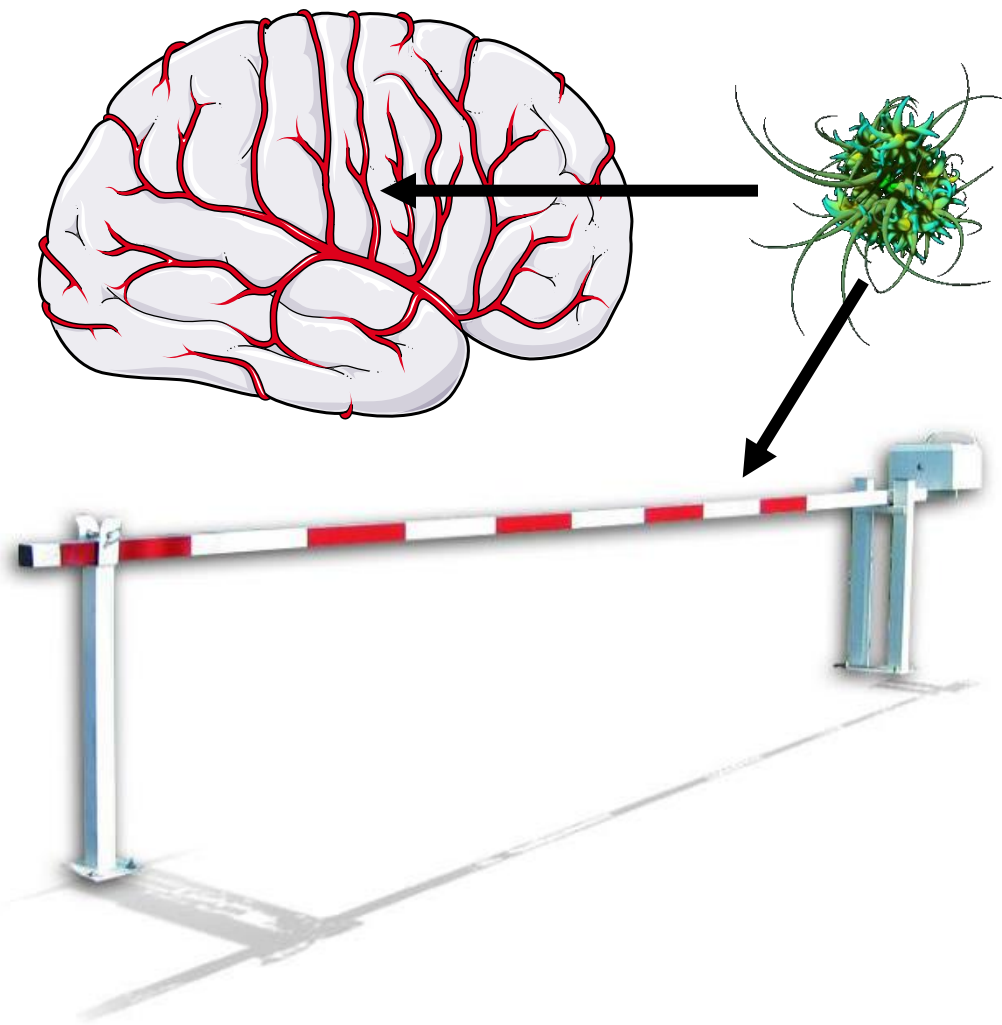
Sérine Protéases et Physiopathologie de l'Unité neurovasculaire



Le cerveau est protégé par une barrière...

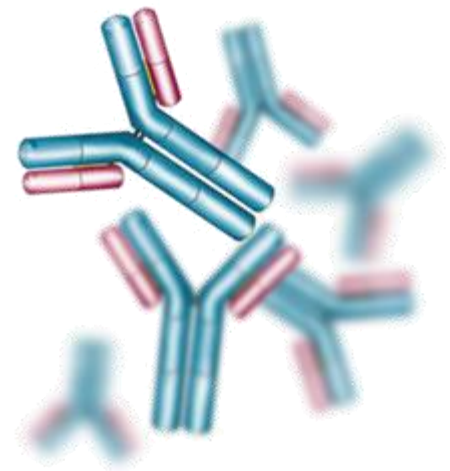
Mais celle-ci empêche les médicaments d'accéder au cerveau!

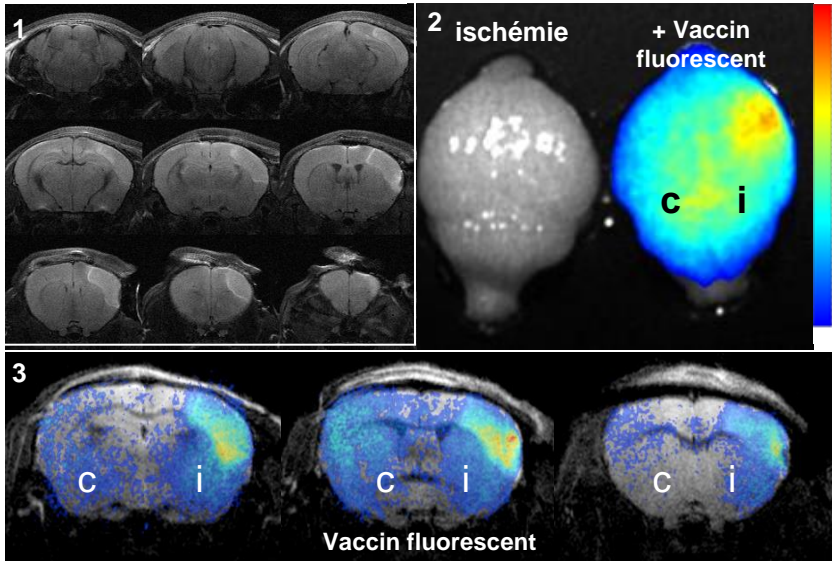




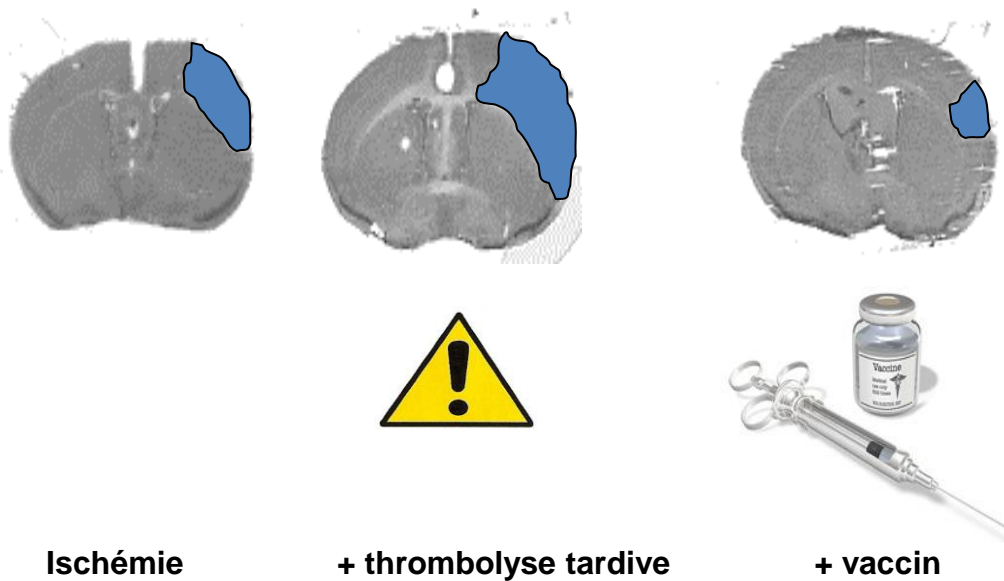
Nous avons identifié une **molécule qui aggrave** les lésions cérébrales ischémiques et rend le cerveau vulnérable en détruisant la barrière

Nous avons donc fabriqué un « **vaccin** » contre cette molécule



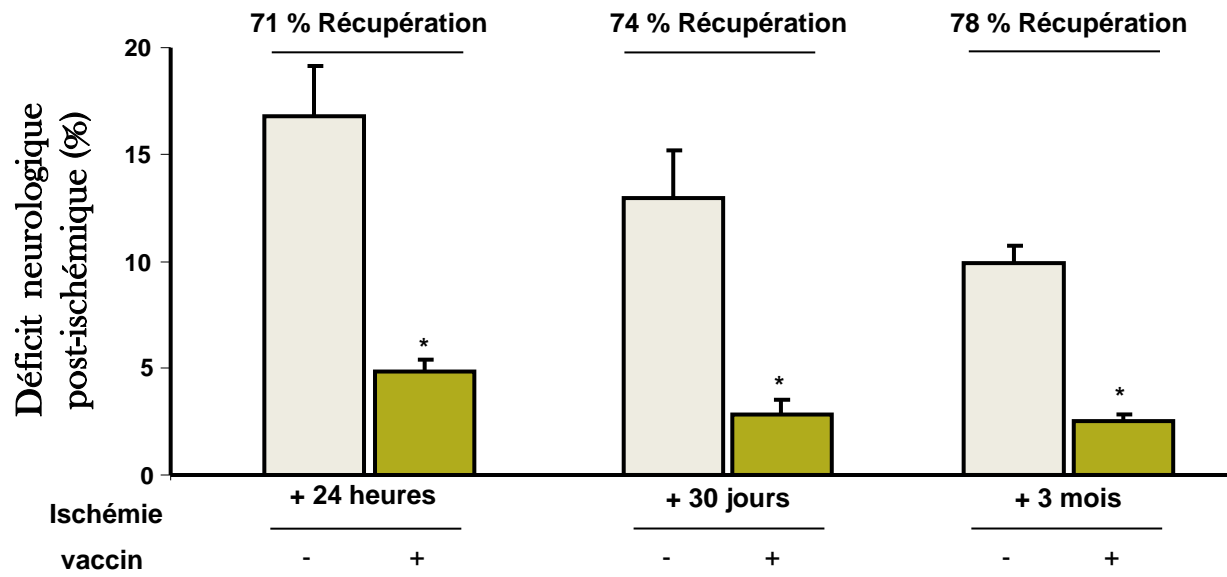
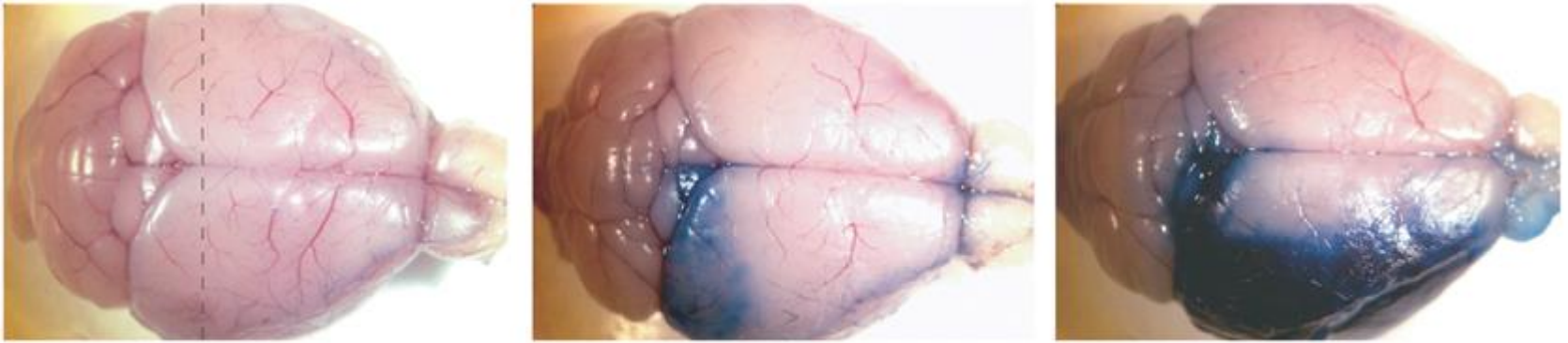


Le vaccin peut accéder au cerveau... et le protéger lors d'un AVC!



Il améliore le bénéfice de la thrombolyse en augmentant sa fenêtre thérapeutique

Le vaccin protège aussi la barrière



Et permet une récupération fonctionnelle durable