

# Accidents vasculaires cérébraux :

## Les grandes orientations en recherche fondamentale

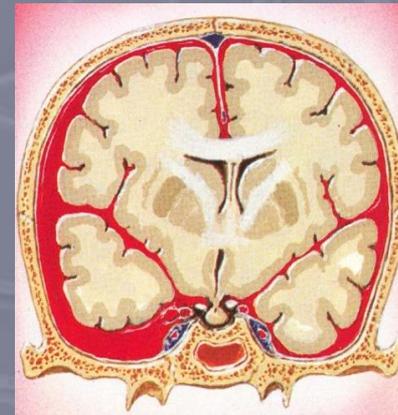
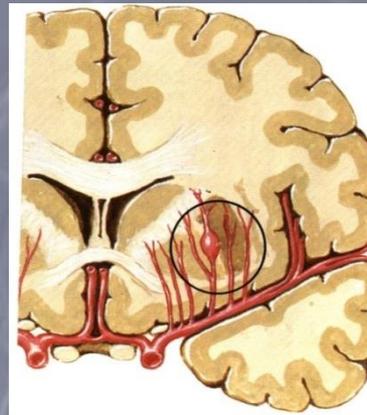
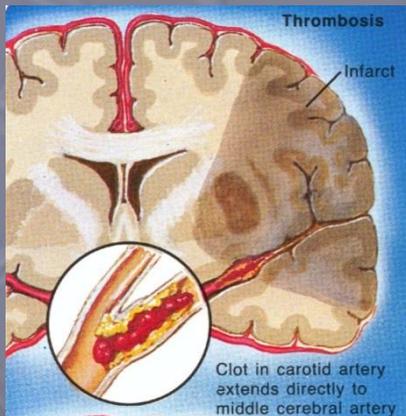
UMR-S INSERM U919

*Sérine Protéases et Physiopathologie de l'Unité neurovasculaire*

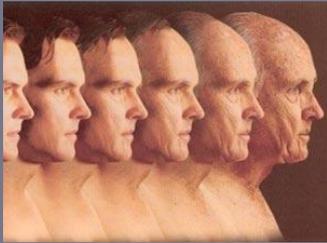


# QU'EST-CE QU'UN AVC ?

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



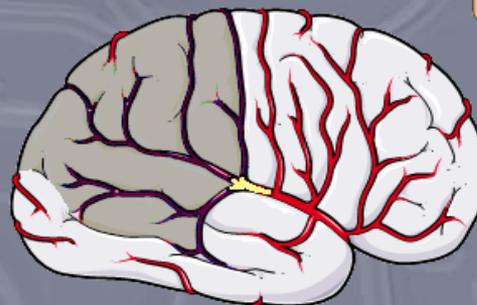
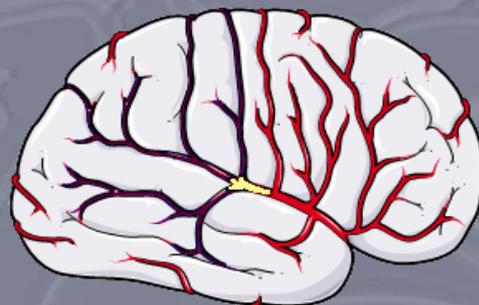
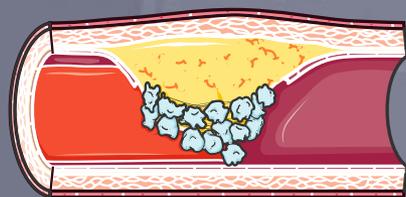
# QUI RISQUE UN AVC ?



90% des AVC ! → PREVENTION I<sup>aire</sup> et II<sup>aire</sup>

# 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  $\leq 60$  min: the "golden hour" for evaluating and treating acute stroke



**T=0**  
Suspected stroke patient arrives at stroke unit



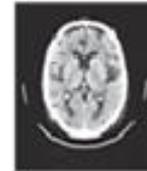
**$\leq 10$  min**  
Initial MD evaluation (including patient history, lab work initiation, & NIHSS)



**$\leq 15$  min**  
Stroke team notified (including neurologic expertise)



**$\leq 25$  min**  
CT scan initiated



**$\leq 45$  min**  
CT & labs interpreted

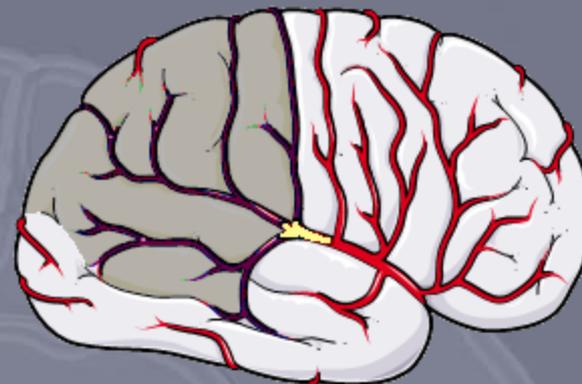


**$\leq 60$  min**  
rt-PA given if patient is eligible



# Les trois principaux axes de recherche thérapeutique

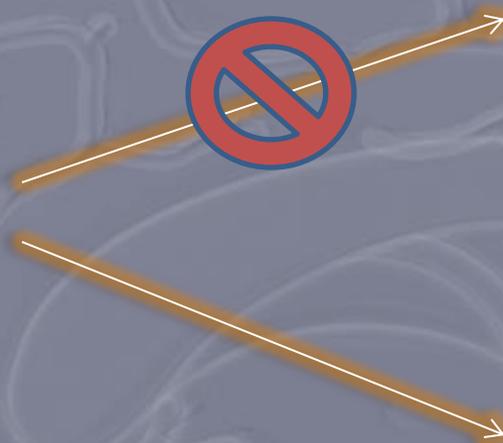
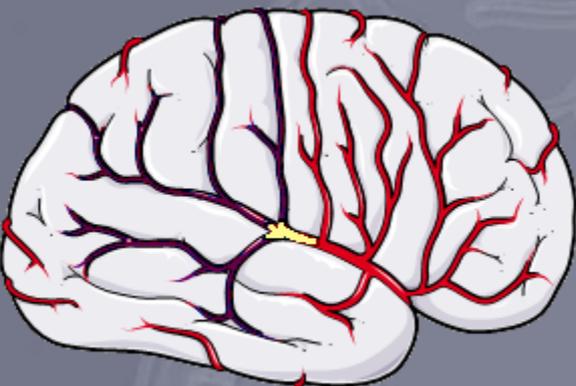
2. Empêcher la mort  
des cellules cérébrales



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.

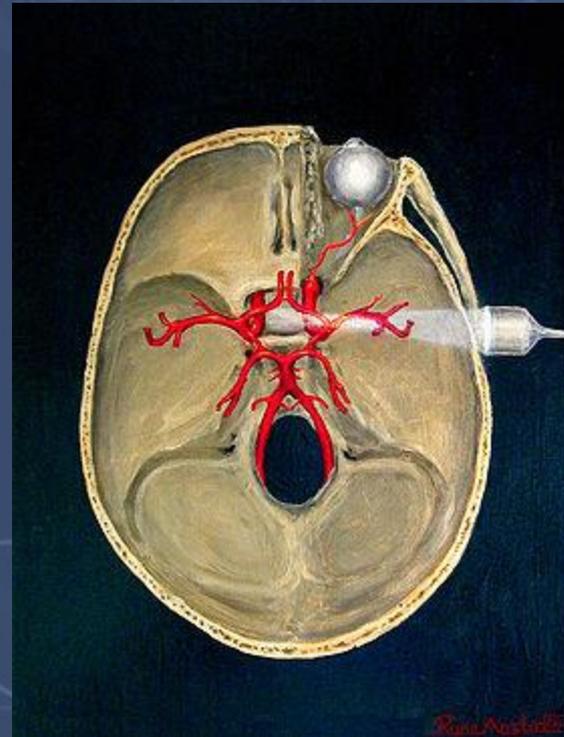
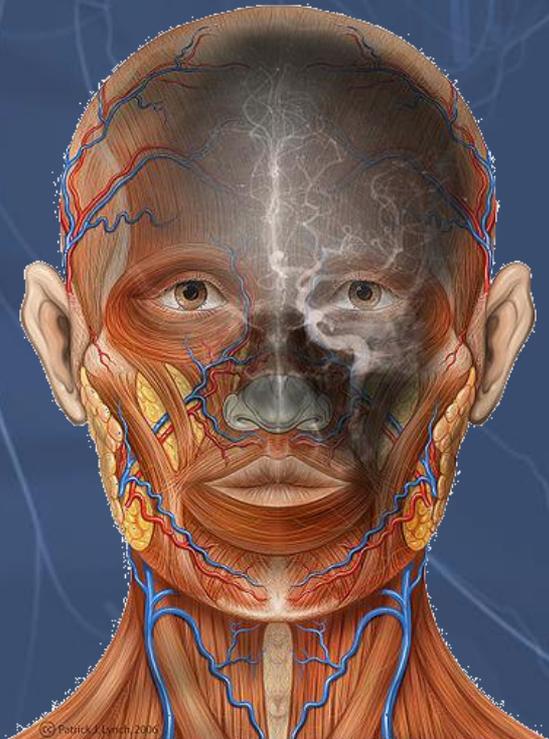
**1<sup>ers</sup> essais cliniques :**

- 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.

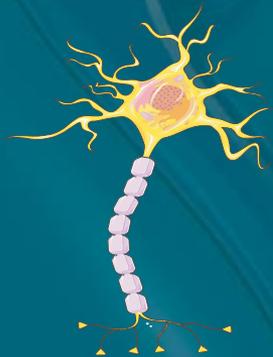


# La thrombolyse intra-artérielle.

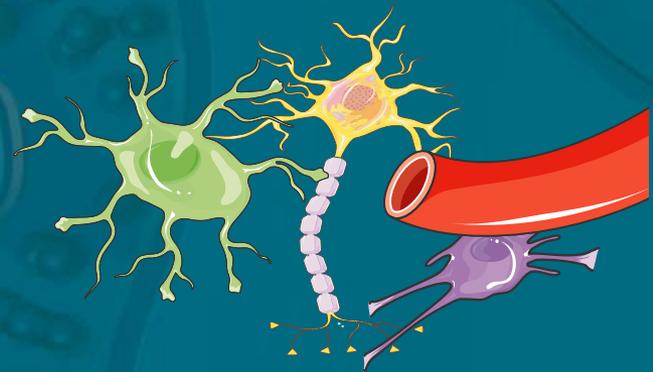


## 2. Empêcher la mort des cellules cérébrales.

- 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

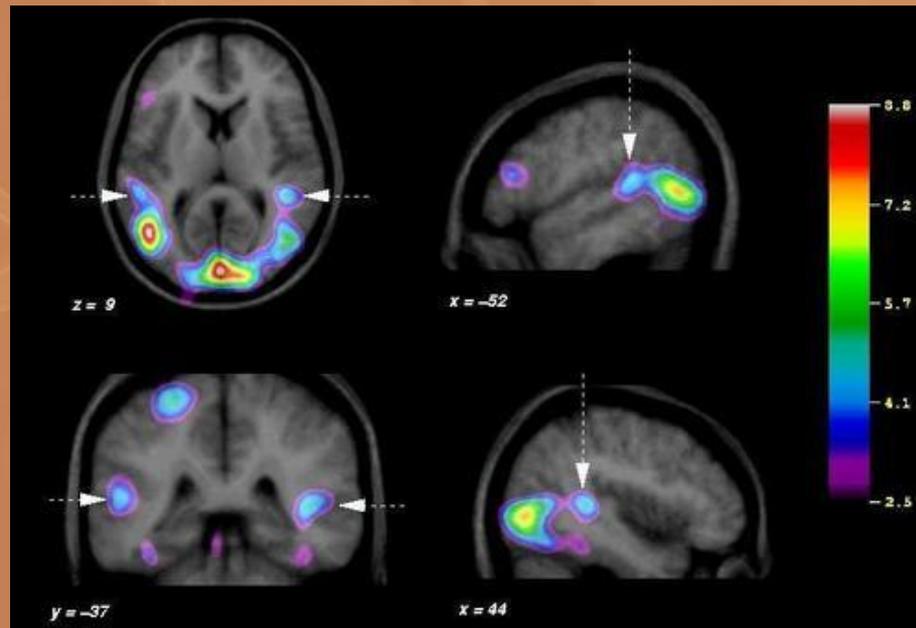
# L'Hypothermie



- 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

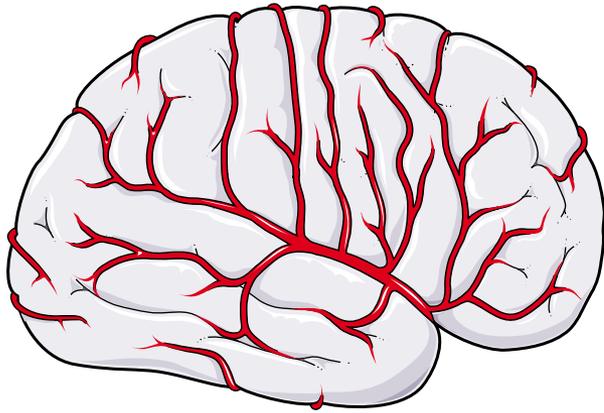
- Depuis l'utilisation de la thrombolyse, les AVC ischémiques sont devenus des pathologies traitables si elles sont prises en charge suffisamment rapidement.
- Les stratégies combinées (reperfusion et neuroprotection) devraient permettre de traiter plus de patients et d'améliorer sensiblement le pronostic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

exemple des travaux de l'unité INSERM U919



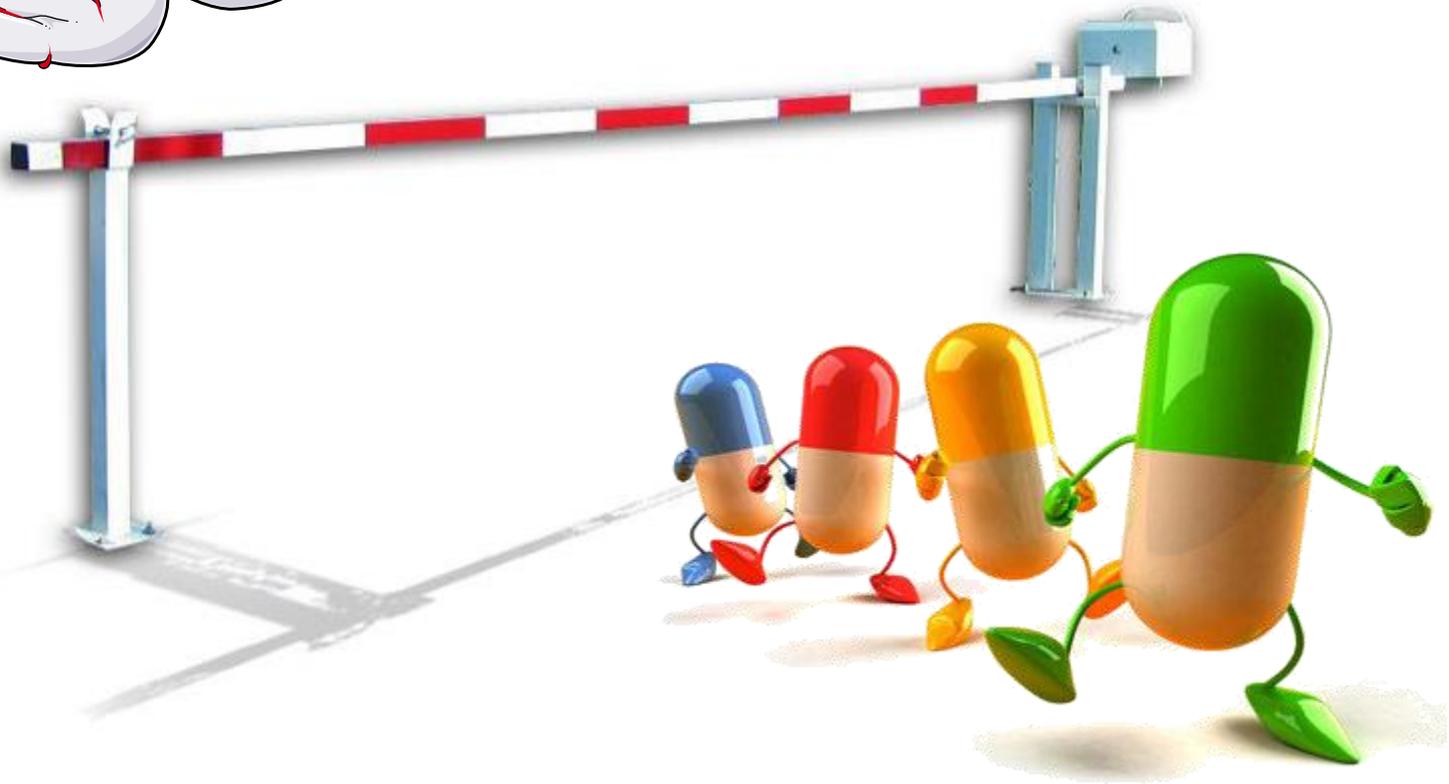
UMR-S INSERM U919

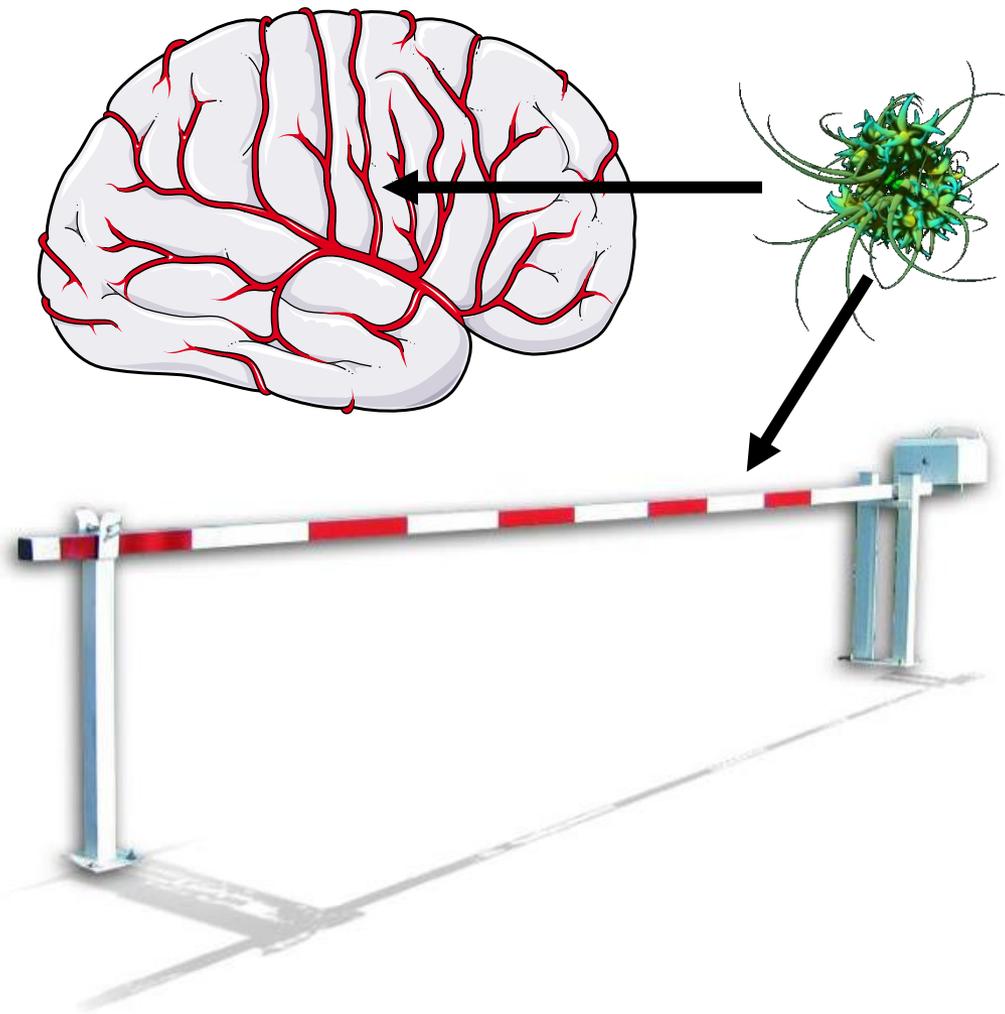
*Sérine Protéases et Physiopathologie de l'Unité neurovasculaire*



Le cerveau est protégé par une barrière...

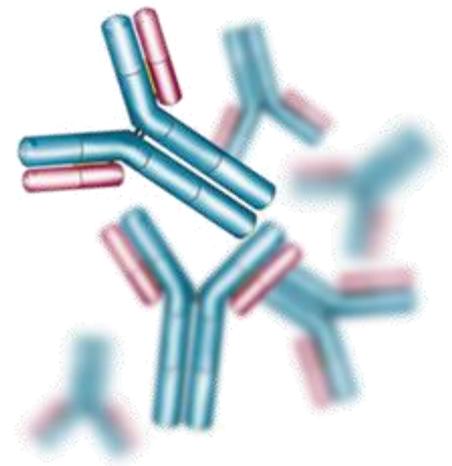
Mais celle-ci empêche les médicaments d'accéder au cerveau!

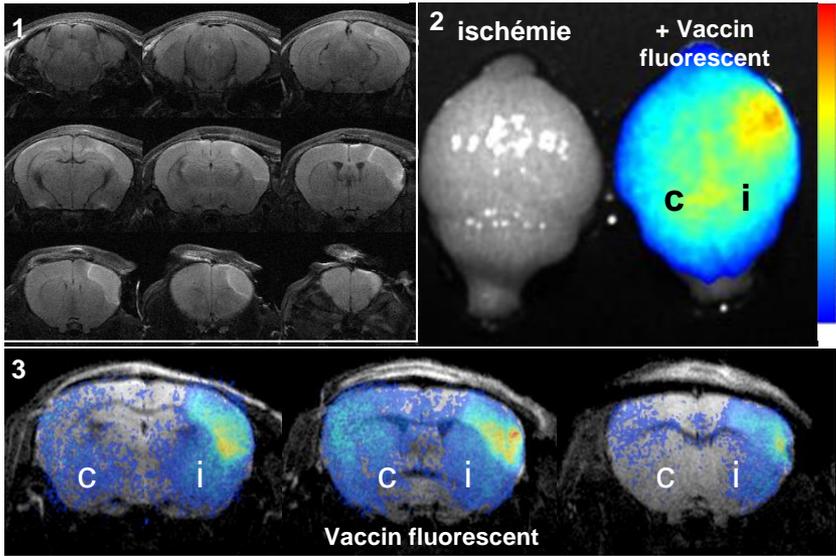




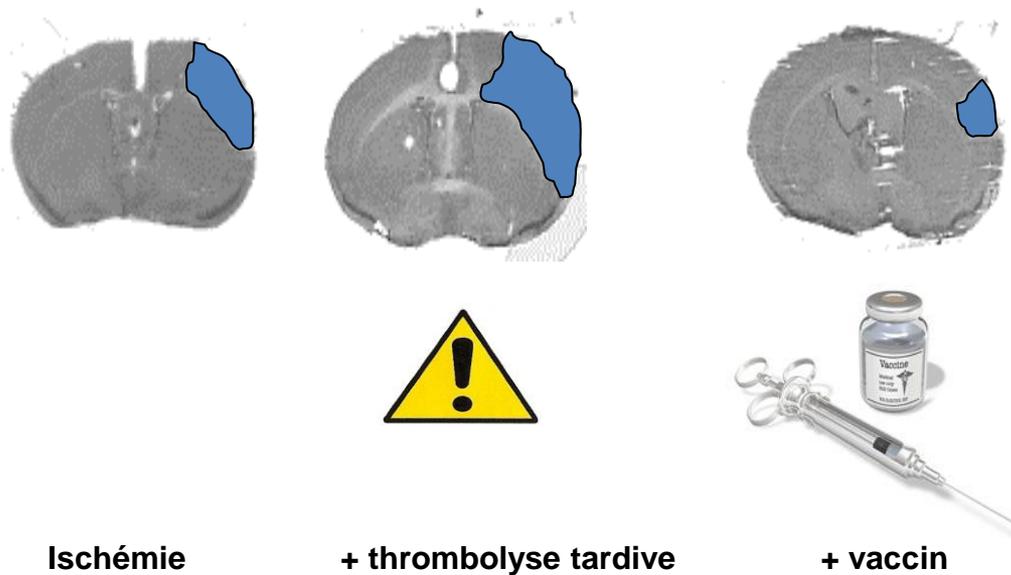
Nous avons identifié une **molécule qui aggrave** les lésions cérébrales ischémiques et rend le cerveau vulnérable en détruisant la barrière

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



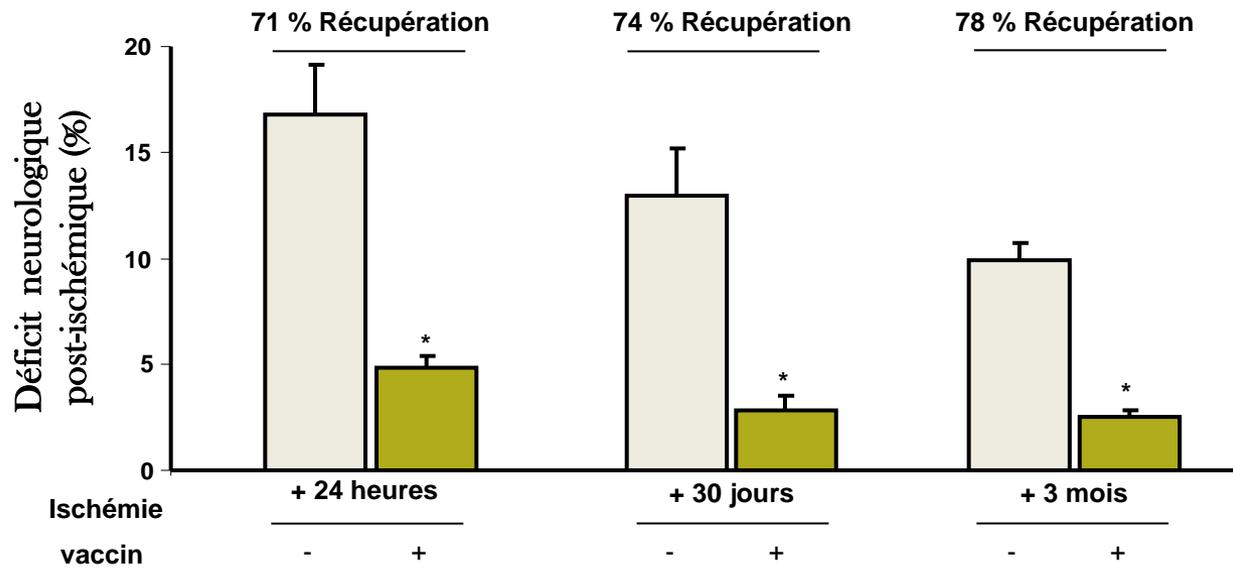
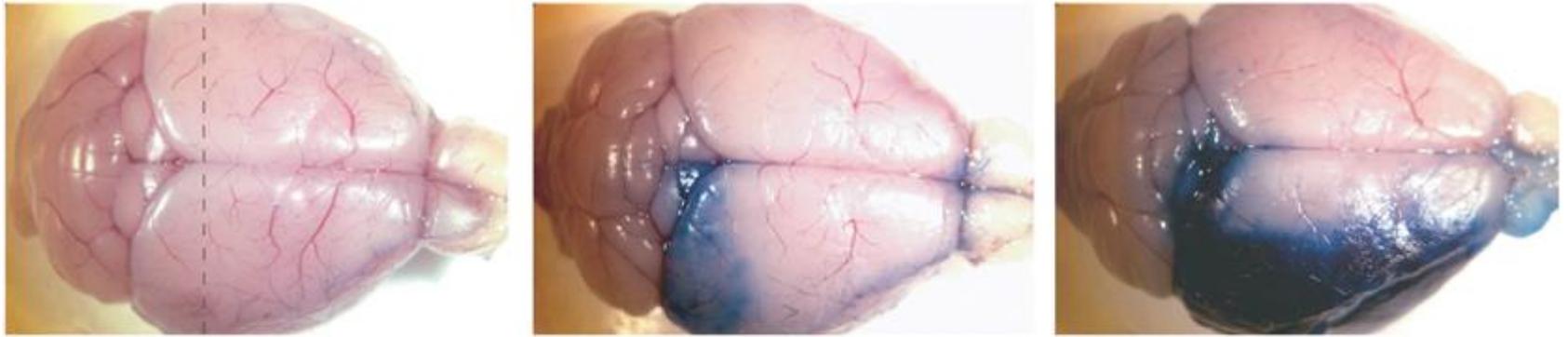


Le vaccin peut accéder au cerveau... et le protéger lors d'un AVC!



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

# Le vaccin protège aussi la barrière



Et permet une récupération fonctionnelle durable