



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014 N°223

NEUROPROTECTION ET POST CONDITIONNEMENT: ETAT DE L'ART
EXPERIENCE LYONNAISE D'UNE TRANSLATION CŒUR-CERVEAU

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 23 octobre 2014
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Elodie Ong
Née le 18 octobre 1985
à Villeurbanne (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME- DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est
Liste des enseignants 2013/2014

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle Echelon 2)

Chatelain Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat Pierre	Pédiatrie
Cordier Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière François	Neurologie
Ninet Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle Echelon 1)

Baverel Gabriel	Physiologie
Blay Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis Philippe	Ophtalmologie
Finet Gérard	Cardiologie
Fouque Denis	Néphrologie
Gouillat Christian	Chirurgie digestive
Guérin Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin Xavier	Urologie
Mellier Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec Pierre	Immunologie
Mornex Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin Gilles	Neurochirurgie
Ponchon Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (Première classe)

André-Fouet Xavier	Cardiologie
Barth Xavier	Chirurgie générale
Bastien Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Berthezene Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand Yves	Pédiatrie
Beziat Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Chassard Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier Philippe	Cardiologie
Claris Olivier	Pédiatrie
Colin Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel Marc	Urologie
D'Amato Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye François	Cardiologie
Descotes Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant François	Oto-rhino-laryngologie
Douek Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf Christian	Chirurgie digestive
Durieu Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery Charles	Génétique
Fauvel Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot Marc	Neurochirurgie
Herzberg Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat Jérôme	Neurologie
Jegaden Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux Alain	Pédiatrie
Lermusiaux Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens Patrick	Anatomie
Mion François	Physiologie
Morel Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon Emmanuel	Néphrologie
Moulin Philippe	Nutrition
Négrier Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino Marc	Pédiatrie
Nighoghossian Norbert	Neurologie
Ninet Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize Michel	Physiologie
Picot Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion Alain	Urologie
Ryvin Philippe	Neurologie
Scheiber Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete Caroline	Physiologie
Touraine Jean-Louis	Néphrologie
Truy Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée Bernard	Anatomie
Vanhems Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (Seconde classe)

Allouachiche Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
----------------------	--------------------------------------------------

Argaud Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet Lionel	Urologie
Bessereau Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender Alain	Génétique
Chapet Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat Roland	Rhumatologie
Cottin Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton François	Anatomie
Dalle Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo Sylvie	Cardiologie
Dubernard Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton Laurent	Médecine légale
Faure Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet Yves	Pédiatrie
Girard Nicolas	Pneumologie
Gleizal Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot Arnaud	Médecine interne
Jacquín-Courtois Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey Etienne	Pédiatrie
Jullien Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse Olivier	Chirurgie générale
Mure Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf Serge	Cytologie et histologie
Pignat Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet Gilles	Chirurgie générale
Raverot Gérard	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Richard Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti Yves	Physiologie
Rouvière Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer Laurent	Biologie cellulaire
Schott-Pethelaz Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Souquet Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic Sandra	Neurologie
Wattel Eric	Hématologie ; transfusion

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – MEDECINE GENERALE

Flori Marie
Zerbib Yves

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES – MEDECINE GENERALE

Letrilliart Laurent
Moreau Alain

PROFESSEURS EMERITES

Bérard Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio André	Cardiologie
Chayvialle Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret Daniel	Pédiatrie
Gharib Claude	Physiologie
Itti Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt Jean-Pierre	Anatomie
Petit Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset Bernard	Biologie cellulaire
Sindou Marc	Neurochirurgie
Tissot Etienne	Chirurgie générale
Trepo Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas Paul	Neurologie
Trouillas Jacqueline	Cytologie et histologie

MAITRES DE CONFERENCE – PRATICIENS HOSPITALIERS HORS CLASSE

Benchaib Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies Philippe	Médecine et santé au travail
Germain Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa Aoumeur	Physiologie
Jouvet Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton Eric	Cytologie et histologie
Rigal Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MAITRES DE CONFERENCES – PRATICIENS HOSPITALIERS PREMIERE CLASSE

Ader Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps Laurence	Biophysique et médecine nucléaire

Bricca Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat Barbara	Médecine et santé au travail
Collardeau Frachon Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon Grégoire	Immunologie
Dubourg Laurence	Physiologie
Escuret Poncin Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen Patricia	Physiologie
Hervieu Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda Marie Nathalie	Immunologie
Lasset Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti Noel	Nutrition
Pina-Jomir Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman Sabine	Physiologie
Streichenberger Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio Eric	Anatomie
Wallon Martine	Parasitologie et mycologie

MAITRES DE CONFERENCES – PRATICIENS HOSPITALIERS SECONDE CLASSE

Buzluca Dargaud Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière Sybil	Nutrition
Duclos Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard Caroline	Génétique
Thibault Hélène	Physiologie
Vasiljevic Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet Fabienne	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Farge Thierry
Figon Sophie
Lainé Xavier

Remerciements

A Monsieur le Professeur Norbert NIGHOGHOSSIAN. Vous me faites l'honneur et le plaisir de présider ce jury de thèse. Vous m'avez initiée successivement à la neurologie vasculaire puis à la recherche. Vous m'avez beaucoup appris sur la neurologie vasculaire mais pas seulement. Votre culture littéraire inégalable ainsi que votre connaissance de l'Homme resteront pour moi des exemples. Je vous remercie pour votre grande disponibilité et votre gentillesse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Michel OVIZE. J'ai l'honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse et de vous soumettre ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration pour votre esprit scientifique qui a permis de grandes avancées dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde.

A Monsieur le Professeur Yves BERTHEZENE. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai pu tout au long de cette année de recherche apprécier votre rigueur scientifique, votre patience et votre discernement. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Travailler à vos côtés m'a permis d'apprécier votre rigueur aussi bien scientifique que clinique, qui est pour moi un modèle. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Alain VIGHETTO. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse qui vous éloigne quelque peu de la neuro-ophtalmologie et des troubles cognitifs. Votre sens clinique et votre pragmatisme sont pour moi des modèles. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration.

*A mes grands-parents du Cambodge, arrachés à la vie par la cruauté de l'homme.
A toute ma famille Cambodgienne que je n'aurai pas eu le plaisir de connaître.
A mon papy, rappelle toi que c'est chouette !*

A mamie, qui est la preuve vivante que l'homme peut être bon, elle nous a appris tout au cours de sa vie que l'empathie, l'altruisme et l'amour des autres étaient des qualités ; et qu'il ne fallait pas sombrer dans l'individualisme ou l'égoïsme de nos sociétés.

A mon père, qui est un modèle de force, de courage et de détermination.
A ma mère, qui a eu le courage et la force de s'opposer aux conventions sociales pour être libre.
A mes parents pour leur soutien et leur amour, pour m'avoir permis de réaliser mes rêves, pour avoir toujours été à mes côtés sans faille. Je vous admire. C'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui.

A Bruno, mon frère qui m'a appris à grandir, ta culture et ton intelligence m'ont toujours fascinée et m'ont appris beaucoup. J'espère qu'un jour tu soutiendras ta thèse. A Béa, comme une sœur à mes yeux, merci d'avoir été là pour les moments difficiles, toujours confiante et rassurante. A mes bébés chéris Antoine, Juliette et Hadrien.
A Juliette qui sera à ma place un jour.

A Anne-Sophie, qui a déjà bien avancé dans la vie, qui a su construire une vraie petite famille. Merci d'avoir toujours été là. A Chloé, Eléa et Loulou que j'adore. Merci à Seb.

A Nanook, le vrai scientifique de la famille, un modèle d'intelligence pour tous, mais également doté de qualités humaines inégalables. Une preuve de plus que l'homme peut être bon. A Rox, la nouvelle de la famille, j'espère qu'il saura te garder parce que nous on t'a déjà adoptée.

A ma Paulette, qui m'a vue grandir, qui m'a appris la vie, la vraie, qui m'a transmis des valeurs humaines, qui est un modèle de force et de courage.

A ma Ninine que j'adore, qui m'a appris la vie à l'aide du grimoire familial : merci.

A Maï, qui a partagé mes premiers pas dans la vie d'interne, qui s'est occupée de moi tellement bien. Quel plaisir ces passages à Ambronay ! A AAO, le parrain de mon filleul.

A Udo, Jempsy et Alto, sans qui la vie n'aurait eu aucun sens.

A Hector, l'être le plus admirable de ce monde, sa beauté me fascine au quotidien, son humour rend la vie plus belle, sa douceur et sa légèreté m'envoutent. Je l'aime plus que tout.

A François, le vrai merle blanc.

A Elsa, ma voisine-cousin-jumelle, on a tout vécu ensemble depuis notre enfance. De madame Desroches à l'homme slip, on a pu voir toute l'étendue du monde. J'admire la femme que tu es devenue aujourd'hui. Il nous reste tellement à découvrir.

A Amandine, ma Françoise, mon asociale psychopathe préférée, on en aura enfin avec ses études. Merci pour ton soutien pendant toutes ces années. Notre voyage au Cambodge reste pour moi un très beau souvenir.

A Alexandra, une lettre dans l'alphabet a permis de nous rapprocher. Notre amitié m'est très précieuse. On s'est rapprochées dans un des pires moments de notre vie. Tu as toujours été là pour me soutenir quand j'en avais besoin, merci d'être là. Je suis très heureuse que tu aies rencontré l'homme de ta vie, avec qui tu peux faire ta Alexandra.

A Marianne, ma moule, sans qui la D4 aurait été fade, merci de m'avoir présenté Hector, merci d'avoir été là quelque soit la distance qui a pu nous séparer.

A Gouiller, mon pote que je kiffe.

A mon BBDD adorée que j'aime. Le quai Jean Moulin, c'était the place to be. Benjdoudou, tu rends mon BBDD heureux, merci de la demander en mariage. A Rom Doudou et Mimi, sans qui les Monday parties n'auraient jamais existé. A Anne-Laure, Bibi et Nono !

A Cam Cam, ma colloc, mon amie, ma confidente. Merci d'être là, c'était un vrai bonheur de vivre avec toi. A valou, pour toutes ses journées documentaire animalier.

A Romain, de la sucrière à la gratinée, nous avons vraiment passé du bon temps. Merci d'être un ami si présent. J'espère que tu prendras soin correctement de Delphine qui est vraiment une fille au top.

A Maud et Joséphine, pour leur douceur de vivre et leur grain de folie. A Cuminet pour les rendre si heureuses.

A la Valence Team (IV) : Anya, Thomas et le petit Raphael ! Zuzu, Steph, Zaz, Nico, Clément. Ses moments à vos côtés ne sont pas prêts de s'effacer

A JP, grâce à toi, je me suis lancée dans la neuro, des soirées à l'ESC, nous avons bien avancé.

A Lolo, la plus fun et la plus géniale des internes de neuro : merci !

A ma Gargou, pour être une super amie, ce semestre au 301 ne s'oubliera pas.

A Galoute, tu reviens de loin, tu as vraiment été très courageuse et admirable. Notre semestre au 301 était exceptionnel.

A Grosse Min, pour être un GMM.

A Maud, le trognon, pour le potager des halles.

A Sebastien, pour ce nouvel an mythique, nous n'en dirons pas plus.

A ma belette, ma Lise Proi, sans qui l'année recherche aurait été bien fade. On devait travailler main dans la main et je crois qu'on a fait bien plus que ce qu'on nous demandait. Des caffè latte, des vidéos, des irm, des masques, des rats : voilà notre année. Je te félicite d'être enfin sortie de ta zone de confort. Merci pour tout pour avoir fait ta belette (« la chose »).

Au B13 : Vieille chouette pourrie, Juju le lapin, Elisa la marmosetta, Monica le koala

Au Docteur Albert Beschet, sans qui mon aventure neurologique au sens large du terme n'aurait pas eu lieu. Merci de m'avoir poussée (avec tant de délicatesse) dans la neurologie.

A Karine, qui m'a passionnée pour la neurologie et surtout le vasculaire.

Au Docteur Max Grosclaude, ses visites au CH de Valence resteront mythiques.

Au Docteur Julien Bouvier, qui a passé des nuits blanches pour la réalisation de ce travail. Sans lui, rien n'aurait été possible. Merci pour tes conseils si précieux.

Aux neurologues de neuro qui m'ont appris mon métier : Philippe Petiot (le préféré des internes), Geneviève, Laura, Tae Hee, Amandine, Stéphanie, Sylvain, Damien, Virginie, Teodor, Aurélien, Thomas et ceux que j'oublie.

Au Dr Croisile, la référence des troubles cognitifs sur Lyon, qui possède une culture historique inégalable.

Aux infirmières de neuro : la team 201 (Manu, Catherine, Ruthie, Bernie, Severine, Sonia), le 202 (Lydie), la seizure team 301 (Elodie, Mathilde, Eloïse, Audrey, Marion), le 402 (ma soso, Maud, Wawa, Anaïs). Et bien sur : Cathy Cat, la meilleure cadre que j'ai jamais connue. Et toutes les autres.

A Marlène et Fabien pour m'avoir transmis votre passion pour la recherche. Merci pour cette année géniale. A Paul, pour publier autant dans nature (synchrotron for life).

Au cermep qui m'a accueilli cette année, même si on m'a donné un surnom stupide.

A mes co-internes.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

*« You can't wait for inspiration, you have to go after it with a club»
Jack London*

Table des matières

INTRODUCTION	17
CHAPITRE I LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX	18
I. EPIDEMIOLOGIE	19
II. PHYSIOPATHOLOGIE	19
II.1 ETIOLOGIES	19
II.2 NOTION DE PENOMBRE ISCHEMIQUE	19
II.3 DE L'ISCHEMIE CEREBRALE A L'INFARCTUS CEREBRAL : LA CASCADE ISCHEMIQUE	21
II.4 LA DUALITE DE LA NEUROINFLAMMATION : ENTRE PROTECTION ET DESTRUCTION CELLULAIRE	23
A. REPOSE IMMUNITAIRE INNEE	23
B. REPOSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE	25
C. LES INTERVENANTS DE LA MORT CELLULAIRE	26
D. RESOLUTION DE L'INFLAMMATION ET REPARATION TISSULAIRE	28
III. UNE URGENCE : LA REPERFUSION CEREBRALE	28
CHAPITRE 2 PROBLEMATIQUE DES LESIONS D'ISCHEMIE REPERFUSION (I/R)	30
I. PHYSIOPATHOLOGIE	31
I.1 I/R ET RENFORCEMENT DE L'INFLAMMATION	31
I.2 I/R ET MORT CELLULAIRE	32
I.3 DYSFONCTION MICROVASCULAIRE ET « NO-REFLOW »	33
II LA MITOCHONDRIE : LA PRINCIPALE ACTRICE DES LESIONS D'I/R	34
II.1 STRUCTURE ET COMPOSITION	34
II.2 FONCTIONS PRINCIPALES	35
II.3 IMPLICATION DU PORE DE TRANSITION DE PERMEABILITE MITOCHONDRIALE DANS LES LESIONS D'I/R	36
A. CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES	36
B. COMPOSITION DU PTPM	38
CHAPITRE 3 NEUROPROTECTION ET POST-CONDITIONNEMENT : ETAT DE L'ART	42
I. CONCEPT DE NEUROPROTECTION	43
I.1 CONTEXTE	43
I.2 CIBLES DE LA NEUROPROTECTION	43
III.3 LIMITES DE LA NEUROPROTECTION	44
II. NEUROPROTECTION ET POST-CONDITIONNEMENT : UNE TRANSLATION CŒUR-CERVEAU	44
II.1 HISTORIQUE	44
II.2 MECANISMES CELLULAIRES IMPLIQUES DANS LE POST-CONDITIONNEMENT	46
II.3 POST CONDITIONNEMENT MECANIQUE	51
A. CYCLES D'ISCHEMIE REPERFUSION MECANIQUES	51
B. ISCHEMIE D'UN MEMBRE A DISTANCE	51
II.4 POSTCONDITIONNEMENT PHARMACOLOGIQUE	52
A. IMMUNOSUPPRESSEURS	52
B. ANESTHESIQUES GENERAUX	55
C. OPIOÏDES	57
D. ANTIOXYDANTS	58
E. POST-CONDITIONNEMENT PAR HYPOXIE PROVOQUEE	58
II. 5 PERSPECTIVES CLINIQUES DU POST-CONDITIONNEMENT	59
III. LIMITES DE LA TRANSLATION CŒUR-CERVEAU	59
III.1 TISSU MYOCARDIQUE	59
III.2 TISSU NERVEUX	60
III.3 UN OBSTACLE DE TAILLE : LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE	61
	13

CHAPITRE IV EXPERIENCE LYONNAISE D'UNE TRANSLATION CŒUR-CERVEAU	64
ETUDE DE LA CYCLOSPORINE A EN POST-CONDITIONNEMENT A LA PHASE AIGUE D'UN AVC	
I. INTRODUCTION	65
II. MATERIELS ET METHODES	66
II.1 DESIGN DE L'ETUDE	66
II.2 POPULATION DE L'ETUDE	66
II.3 PROTOCOLE EXPERIMENTAL	66
II.4 EVALUATION CLINIQUE	67
II.5 IMAGERIE DE L'INFARCTUS CEREBRAL	67
II.6 EVALUATION DE LA TAILLE DE L'INFARCTUS	68
II.7 EVALUATION DE LA SECURITE DE L'ETUDE	68
II.8 ANALYSES STATISTIQUES	69
III. RESULTATS	70
III.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ETUDE	70
III.2 TAILLE DE L'INFARCTUS	71
III.3 DEVENIR CLINIQUE A 3 MOIS	72
III.4 SECURITE DE LA CSA	72
IV. DISCUSSION	72
V. CONCLUSION	73
ETUDE EN IRM DE L'EFFICACITE DE LA CSA SELON LE COMPARTIMENT GRIS/BLANC	
I. INTRODUCTION	75
II. MATERIELS ET METHODES	75
II.1 PROTOCOLE IRM	75
II.2 TRAITEMENT DES DONNEES, SEGMENTATION ET ANALYSE STATISTIQUE	76
III. RESULTATS PRELIMINAIRES	79
III.1 INCLUSION DES PATIENTS	79
III.2 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	80
III.3 DONNEES IRM	80
IV. DISCUSSION	81
V. CONCLUSION	83
CONCLUSIONS GENERALES	84
ANNEXES	87
BIBLIOGRAPHIE	104

Liste des illustrations

FIGURES

Figure 1.1 Pénombre et Mismatch	21
Figure 1.2 Evaluation spatio-temporelle des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale	22
Figure 1.3 Synthèse des ROS et actions sur les différents constituants cellulaires	27
Figure 2.1 Principaux mécanismes responsables des lésions d'I/R	31
Figure 2.2 Schéma simplifié des rôles de la mitochondrie	41
Figure 3.1 Principes du post-conditionnement mécanique	46
Figure 3.2 Comparaison des infarctus finaux après traitement	46
Figure 3.3 Rupture de la BHE	61
Figure 4.1 Diagramme consort	70
Figure 4.2 Séquences d'IRM obtenues	78
Figure 4.3 Différents masques issus des données IRM	78
Figure 4.4 Diagramme consort de l'étude segmentation	79
Figure 4.5 Distribution du volume de la lésion finale dans la SG	80
Figure 4.6 Distribution du volume de la lésion finale dans la SB	81

TABLEAUX

Tableau 1.1 Principaux intervenants de la neuroinflammation	26
Tableau 3.1 Le cœur et le cerveau face à l'ischémie	63
Tableau 4.1 Caractéristiques cliniques et IRM des patients	71
Tableau 4.2 Caractéristiques cliniques et IRM des patients de l'étude segmentation	80

ANNEXES

Annexe 1 Post-conditionnement mécanique	88
Annexe 2 Post-conditionnement par ischémie d'un membre à distance	94
Annexe 3 Post-conditionnement par isoflurane	96
Annexe 4 Post-conditionnement par sevoflurane	97
Annexe 5 Post-conditionnement par propofol	99
Annexe 6 Post-conditionnement par CsA	100
Annexe 7 Post-conditionnement par opioïdes	102
Annexe 8 Post-conditionnement par hypoxie	103

Liste des abréviations

Akt1 Protéine kinase B	IV Intraveineuse
AIF Facteur induisant l'apoptose	LT Lymphocytes T
AMPA α -Amino-3-hydroxyl-5-Méthylisaozol-4propionate	MAC Concentration alvéolaire minimale
ANT1 Adénine-nucléotide-translocase 1	MEC Matrice extra-cellulaire
APAF-1 Apoptotic peptidase activating factor 1	MP Méthylprednisolone
ATP Adénosine tri-phosphate	MPP Métalloprotéases
AVC Accident vasculaire cérébral	mRS Score de Rankin modifié
Bcl-2 B-cell lymphoma-2	mTOR Mamalian Target of Rapamycin
BHE Barrière hémato-encéphalique	NF- κ B Nuclear factor kappa B
CKMT1 Créatine kinase 1 mitochondriale	NMDA N-Méthyl-D-Aspartate
CCL2 chimiokine ligand 2	NO acide nitrique
CsA Cyclosporine A	NOS NO synthase
CypD Cyclophiline D	PI3K Voie phosphatidyl inositol-3-kinase
DAMPs Patterns de molécules associées au danger	PKC Protéine kinase C
$\Delta\psi_m$ Potentiel de membrane mitochondrial	PTPm Pore de transition de perméabilité mitochondriale
DSC Débit sanguin cérébral	RISK Reperfusion Injury Salvage Kinase
DWI Diffusion weighted imaging	ROS Dérivés actifs de l'oxygène
ERK1/2 Voie p42/44 extracellular signal-regulated kinase	rt-PA Forme recombinante de l'activateur tissulaire du plasminogène
EPO Erythropoïétine	SB Substance blanche
FLAIR Fluid Attenuated Inversion Recovery	SG Substance grise
FT Facteurs de transcription	TEP Tomographie par émission de positon
HKII Hexokinase II	TLR Reconnaissances de type toll
HIF Facteur induit par l'hypoxie	TNF α tumor necrosis factor α
GABA _B Acide gamma-aminobutyrique	TOM Translocase of the Outer Membrane
HSP Protéines de choc thermique	TSPO Récepteur périphérique des benzodiazépines
IAP Inhibitors of apoptotic proteases	TTC 2,3,5-Triphenyl-2H-tetrazolium chloride
ICa Intra-carotidienne	VDAC Canal anionique voltage dépendant
ICAM-1 Intra Cellular Adhesion Molecule 1	
IL Interleukines	
IP Intra-péritonéale	
I/R Ischémie/Reperfusion	
IRM Imagerie par résonance magnétique	

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent un véritable problème de santé publique. Ils sont responsables de la troisième cause de mortalité et de la première cause de handicap acquis dans les pays occidentaux. Le traitement préconisé actuellement pour les infarctus cérébraux repose sur une injection intraveineuse d'un agent thrombolytique par voie intraveineuse dans un délai de 4h30 après le début des symptômes. Cependant des études expérimentales ont démontré que la reperfusion permise par la thrombolyse est à double tranchant. Elle permet en effet de restaurer le débit sanguin cérébral mais elle est à l'origine de lésions cérébrales pouvant entraîner la mort neuronale. On parle alors de lésions d'ischémie-reperfusion (I/R). Les lésions d'I/R constituent une cible pour les thérapeutiques neuroprotectrices. Le post conditionnement, inspiré de la cardiologie, est représenté par l'administration de traitement neuroprotecteur au moment de la reperfusion. La cyclosporine A (CsA), molécule cardioprotectrice dans l'infarctus du myocarde, possède la capacité d'inhiber l'ouverture du pore de transition mitochondrial impliqué dans les lésions d'I/R.

Dans ce contexte, l'objectif de la thèse était dans un premier temps de faire une revue de la littérature de la neuroprotection par post-conditionnement dans l'AVC sur des modèles expérimentaux et de préciser la place de la cyclosporine A (CsA) au sein de ces techniques.

Le deuxième axe de la thèse concerne l'évaluation du bénéfice neuroprotecteur de la CsA couplée à la thrombolyse via une étude nationale multicentrique randomisée (PHRC, Cyclostroke 2010). L'objectif principal était la taille de l'infarctus final sur des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les objectifs secondaires visaient à évaluer la taille de l'infarctus selon le site d'occlusion (proximal/distal), la recanalisation et le score modifié de Rankin (mRS) évalué à 90 jours.

Dans une dernière partie, nous avons utilisé des méthodes de segmentation en IRM, dans le cadre de l'étude cyclostroke, pour évaluer la neuroprotection de la CsA en fonction du compartiment tissulaire : substance grise (SG) et substance blanche (SB).

CHAPITRE I

LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

I. Epidémiologie

Les AVC représentent la première cause de handicap acquis et la deuxième cause de démence dans les pays occidentaux (The National Institute NEJM 1995, Schwamm et al 2010) ; et la deuxième cause de mortalité dans le monde (Lopez et al 2006). La prévalence de cette pathologie est estimée à 400 000 patients en France. Le rapport Bachelot en 2009 place l'AVC comme priorité de santé publique en raison de son coût : environ 8,3 milliards d'euros par an. 225 000 personnes sont classées de manière permanente en affection de longue durée « AVC invalidant » par le régime général de l'assurance maladie (www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf). Les conclusions dramatiques de ce rapport ont motivé la mise en place d'un « plan national d'actions AVC » 2010-2014 ayant comme objectif la réduction de la fréquence et de la gravité des séquelles (www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_actions_AVC_-_17avr2010.pdf).

II. Physiopathologie

II.1 Etiologies

Dans 85% des cas, l'AVC est une ischémie cérébrale focale causée par une diminution voire une absence de débit sanguin cérébral (DSC), favorisée par une occlusion d'une artère par un thrombus et plus rarement par mécanisme hémodynamique.

On retient habituellement 4 grands groupes étiologiques selon la classification TOAST : athérosclérose des gros troncs artériels, causes cardio-emboliques, microangiopathie cérébrale et autres causes spécifiques (hypercoagulabilité, hémopathie, vasculopathies non athéromateuses) (Adams et al 1993). Il est indispensable pour le clinicien de les distinguer afin de mettre en place une prévention secondaire efficace.

II.2 Notion de pénombre ischémique

On distingue trois régions au sein de la lésion ischémique que l'on peut différencier en IRM en séquence de diffusion et de perfusion (Baronet al 1999, Heiss et al 2004) :

- l'*infarctus* (DSC= 8-10ml/100g/min) : perte neuronale irréversible (« core infarct »). Il est évalué en IRM par la séquence de diffusion (DWI) où il apparaît en hypersignal sur les images de b=1000, correspondant à l'œdème cytotoxique. Le centre de l'infarctus est surestimé sur les séquences DWI (Heiss et al 2011). Une partie du volume lésionnel évalué sur la séquence de diffusion (2.4 ml en moyenne) régresserait chez 7% des patients bénéficiant de la thrombolyse (Sakamoto et al 2013; Labeyrie et al 2012).
- l'*oligémie* (DSC normal ou légèrement diminué) : tissu viable, même en l'absence de reperfusion
- la *pénombre ischémique* (DSC inférieur à 20 ml/100g/min): zone de dysfonction neuronale avec préservation de la consommation métabolique en oxygène et augmentation du taux d'extraction en oxygène. En l'absence de revascularisation, cette zone vulnérable est susceptible d'évoluer vers la nécrose (figure 1.1)

L'approche de la pénombre en IRM est estimée en situation d'urgence en évaluant le « mismatch » diffusion/perfusion qui définit la zone à risque de nécrose.

La tomographie par émission de positon (TEP) permet la quantification du débit cérébral régional ainsi le taux d'oxygène et de sa fraction d'extraction au niveau du parenchyme cérébral, il s'agit de la méthode de référence pour évaluer la pénombre (Heiss et al 2011). Le traceur 18F-fluoromisonidazole semble être un bon marqueur de l'évaluation des tissus viables dans la pénombre (Takawasa et al 2007).

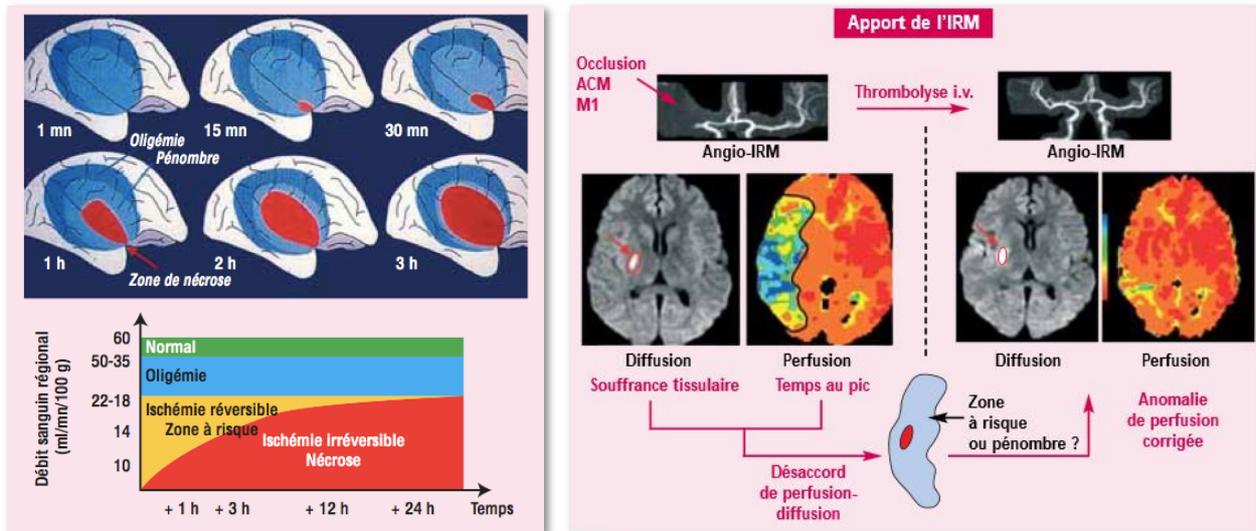


Figure 1.1 Pénombre et mismatch. A gauche représentation schématique de la pénombre. A droite Correction du mismatch en IRM après recanalisation par thromolyse (Correspondances en neurologie vasculaire, Vol. V, octobre-décembre 2005, Nighoghossian)

II.3 De l'ischémie cérébrale à l'infarctus cérébral : la cascade ischémique

La demande métabolique (oxygène et glucose) considérable du tissu nerveux nécessite le maintien d'un débit sanguin constant (50ml/100g/min). Les réponses à l'agression ischémique varient selon les 3 zones évoquées précédemment.

Dans le cœur ischémique, l'insuffisance d'apport énergétique entraîne dans les minutes qui suivent des lésions de nécrose irréversibles (Heiss et al 2011). Les neurones sont vulnérables et deviennent rapidement dysfonctionnels ou morts en réponse au mécanisme anoxo-ischémique (Iadecola et al 2011). En présence d'une déplétion d'adénosine tri-phosphate (ATP), on observe un dysfonctionnement des pompes sodium/potassium (Na^+/K^+ -ATPase), favorisant l'entrée massive de potassium et de calcium dans le cytoplasme et un œdème cytotoxique, la destruction des organites cellulaires, aboutissant à la perte d'intégrité membranaire cellulaire et à la nécrose cellulaire (Iadecola et al 2011; Brambrilla et al 2013). Les dommages cellulaires se constituent plus lentement dans la pénombre en raison de la circulation collatérale piale préservant le DSC et limitant les dommages. En conséquence, l'enjeu thérapeutique est d'épargner cette zone vulnérable (Iadecola et al Nat Med 2011).

Au mécanisme hémodynamique s'ajoutent des phénomènes excitotoxiques parmi lesquels la libération de glutamate joue un rôle essentiel. Ce neurotransmetteur exciteur se fixe aux récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et entraîne une augmentation du calcium intracellulaire activant des enzymes calcium-dépendantes comme les calpaïnes, les caspases, les protéines productrices d'acide nitrique (NO) et les radicaux libres (Brambrilla et al 2013; Iadecola et al 2011). Ces événements conduisent à la nécrose et à la mort cellulaire programmée.

Ce phénomène s'amplifie avec l'apparition d'ondes de dépolarisation propagée (« cortical spreading depression ») qui activent des cascades inflammatoires, permettant ainsi l'extension des lésions ischémiques à distance de l'infarctus initial (Heiss et al 2011). L'activation et la propagation de la neuroinflammation décrite ultérieurement vont également participer à la constitution de l'infarctus final.

En l'absence de revascularisation, 50% de la zone à risque est nécrosée en 400 min.

Dans un deuxième temps, un phénomène d'œdème vasogénique avec inflammation se produit contribuant à l'extension des lésions tissulaires (Heiss et al 2011).

La figure 1.2 résume ces phénomènes mis en jeu lors d'une ischémie cérébrale en fonction du temps.

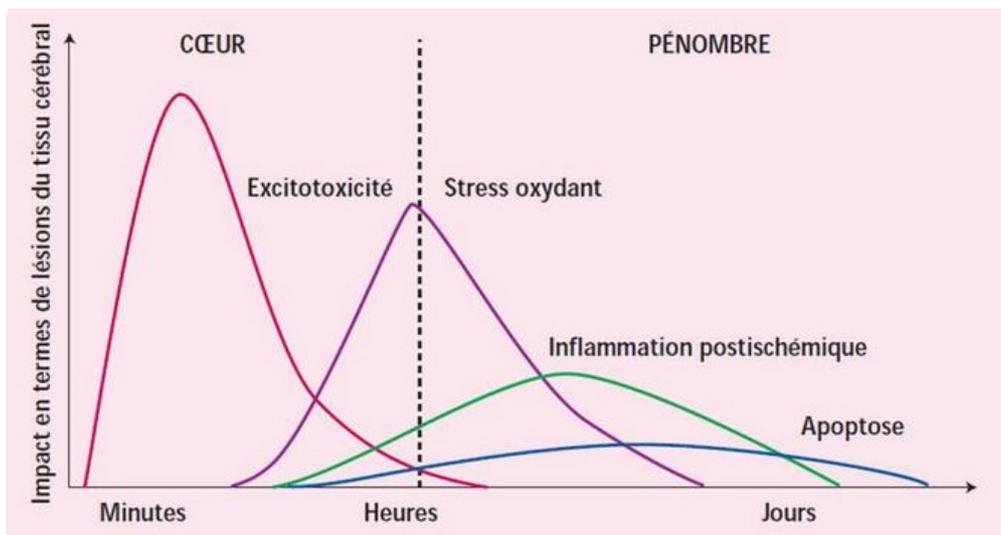


Figure 1.2 Evaluation spatio-temporelle des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale (Correspondances en neurologie vasculaire Vol. VI, jan 2006, Deplanque)

II.4 La dualité de la neuroinflammation : entre protection et destruction cellulaire

a. Réponse immunitaire innée

Ce type de réponse est mis en place rapidement et fait intervenir des récepteurs de faible affinité afin de permettre une large reconnaissance des cibles.

- Compartiment intravasculaire et occlusion microvasculaire

L'inflammation commence immédiatement après l'occlusion artérielle avec production de dérivés actifs de l'oxygène (ROS) déclenchant des cascades de coagulation, l'activation du complément, des plaquettes et des cellules endothéliales (Iadecola et al 2011). La formation de fibrine intravasculaire piège les plaquettes et les leucocytes conduisant à des occlusions microvasculaires. Dans les minutes suivant l'ischémie, des signaux pro-inflammatoires sont générés : le tumor necrosis factor α (TNF α), les interleukines (IL1- β et IL-6), des radicaux libres, de ROS et des enzymes type métalloprotéase (MP) (Iadecola et al 2011). La production de médiateurs de l'inflammation conduit à une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Iadecola et al 2011).

Le stress oxydatif au niveau des cellules endothéliales diminue le taux de NO qui est un puissant vasodilatateur ainsi qu'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion leucocytaire. La perte des effets bénéfiques du NO exacerbe l'occlusion intravasculaire et aggrave les lésions ischémiques par réduction du DSC.

De plus, le stress oxydatif conduit à une contraction des péricytes, cellules contractiles qui remplacent les myocytes au niveau des capillaires, aggravant le phénomène d'occlusion microvasculaire.

- Activation des signaux de danger

L'ATP extracellulaire augmente dans les minutes suivant l'AVC suite à une dépolarisation des cellules gliales mais également par relargage par les cellules vasculaires et sanguines, majorant ainsi la coagulation intravasculaire et l'agrégation plaquettaire (Iadecola et al Nat Med 2011). Ces hautes concentrations d'ATP au sein du parenchyme activent les récepteurs de la

microglie et entraînent la libération de médiateurs pro-inflammatoires (Jacobs et al J Cereb Blood Flow 2012).

La *microglie* (principale défense immunitaire du système nerveux central) développe les caractéristiques des macrophages (Iadecola et al Nat Med 2011) :

- Morphologie amiboïde
- Capacité migratoire
- Phagocytose
- Présentation du complexe majeur d'histocompatibilité de type II
- Expression d'une large variété de récepteurs aux neurotransmetteurs type AMPA (α -Amino-3-hydroxyl-5-Méthylisaozol-4propionate), kainate, adrénergiques, GABA_B (acide gamma-aminobutyrique) opioïdes et canabinoïdes. L'activation de ces récepteurs régule la production de cytokines, ROS et NO (Iadecola et al 2011).

Les « *patterns de molécules associées au danger* » (DAMPs) :

- Proviennent de la dégradation de la matrice extracellulaire par des protéases libérées des cellules mortes et par l'action des ROS sur les lipides
- Sont représentés par les protéines du groupe de haute mobilité B1 (HMGB-1) (protéines intracellulaires liées à l'ADN), les protéines de choc thermique 60 (HSP) et la protéine β -amyloïde
- Activation des récepteurs de reconnaissance de type toll (TLR 2 et 4 principalement) et de type « éboueur » (exprimés à la surface des macrophages et des cellules endothéliales cérébrales) (Iadecola et al 2011)
- Responsables de l'expression de gènes pro-inflammatoires via le facteur de transcription nucléaire NF- κ B induit l'expression de métallo-protéases (MMP-2 et MMP-9) qui dégradent l'architecture de la matrice extra-cellulaire (MEC) (Del Zoppo et al 2007)
- Sécrétions de molécules pro-inflammatoires permettant l'infiltration leucocytaire et la présentation des antigènes par les cellules dendritiques

- Amplification de la réponse inflammatoire

Le cerveau étant richement vascularisé, les médiateurs de l'inflammation ainsi libérés vont renforcer et amplifier l'expression des cytokines et de molécules d'adhésion conduisant à l'infiltration de cellules sanguines au sein du tissu ischémié (Iadecola et al 2011).

SYNTHESE

La réponse inflammatoire débute au niveau intravasculaire sur le site d'occlusion artérielle. La mort neuronale est initiée au niveau de la zone d'infarctus et s'étend progressivement à la zone de pénombre. Cette mort cellulaire active de nombreux signaux de dangers permettant l'expression de gènes pro-inflammatoires. Ces médiateurs de l'inflammation vont amplifier la réponse inflammatoire et recruter des cellules sanguines.

b. Réponse immunitaire adaptative

Ce phénomène est basé cette fois-ci sur des récepteurs de haute affinité, incluant les récepteurs des lymphocytes T et les immunoglobulines. Ce processus nécessite quelques jours pour se mettre en place mais est gardé en mémoire par la suite.

- Réaction immunitaire cellulaire et humorale : la balance immunitaire

Après lyse des membranes cellulaires et rupture de la BHE, les signaux de dangers libérés vont initier la réaction immunitaire. La microglie et les macrophages activent les lymphocytes non conventionnels ($\gamma\delta$ T) sécrétant des cytokines cytotoxiques. Ils sécrètent également le facteur de croissance de transformation TGF β responsable du développement de lymphocytes T régulateurs (T_{reg}) sécrétant l'IL-10 qui diminue la réponse immunitaire (Iadecola et al 2011).

- Passage des cellules sanguines dans le parenchyme cérébral

Les cellules sanguines vont se lier à des molécules d'adhésion sur l'endothélium, comme ICAM-1 (Intra Cellular Adhesion Molecule 1), pour pénétrer dans le parenchyme cérébral via la BHE rompue.

Le tableau 1.1 résume les caractéristiques des différents intervenants lors de la neuroinflammation faisant suite à une ischémie cérébrale.

Intervenants de la réponse immunitaire	Type de réponse	Origine	Localisation	Rôles
Microglie	Innée	Moelle hématopoïétique	SNC	Production de TNF, IL-1 β , ROS, MMP8, MMP9
Macrophages périvasculaires	Innée	Différenciation des monocytes sanguins	Glia Limitans	Production de Cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-12, IL-23, TNF; Chemokine; ROS; NO; Réponse type TH1
	Innée			Type M2 Production de Cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF β , IL10; arginase
Mastocytes	Adaptative	Moelle hématopoïétique	Méninges et vaisseaux sanguins cérébraux	Production d'Histamine, Cytokines (TNF), anticoagulants (héparine), protéases (MMP2 et MMP9) Phagocytose Présentation d'antigène
Monocytes	Innée	Moelle hématopoïétique	Vaisseaux sanguins	Macrophages
Cellules dendritiques	Innée + Adaptative	Différenciation des monocytes sanguins	Méninges, plexus choroïdes, liquide cérébro-spinal	Présentation d'antigènes
Neutrophiles	Innée	Moelle hématopoïétique	Vaisseaux sanguins	Pro-inflammatoire: iNOS, NADPH oxydase, myeloperoxydase, MMP-8, MMP-9, elastase, cathepsines
Lymphocytes	Innée + Adaptative	Moelle hématopoïétique	Vaisseaux sanguins	Présentation antigène LT auxiliaires CD4+ modulation de la réponse immunitaire LT cytotoxiques CD8+ LyδT cytotoxicité et immunomodulation

Tableau 1.1 Principaux intervenants de la neuroinflammation

SYNTHESE

La réponse immunitaire adaptative, gardée en mémoire, se met en place lentement mais elle est spécifique. Les lymphocytes activés par la glie, les macrophages et les neurones sécrètent des cytokines pro- et anti-inflammatoires. On parle alors de balance immunitaire. La rupture de la BHE et l'expression de molécules d'adhésion sur l'endothélium permettent l'afflux de cellules sanguines au sein du parenchyme cérébral et l'entretien de la neuroinflammation.

c. Les intervenants de la mort cellulaire

Les ROS

Le NO est synthétisé grâce à une enzyme la NO synthase (NOS). Elle existe sous 3 formes : neuronale (nNOS), inductible (iNOS) et endothéliale (eNOS). L'expression de iNOS est induite par les cytokines et elle est associée à la cytotoxicité des macrophages.

L'ion superoxyde (O_2^-) est produit par la NADPH oxydase, un complexe enzymatique membranaire. Le peroxyde d'hydrogène est synthétisé par la superoxyde dismutase (SOD). Le NO réagit avec l' O_2^- pour former du peroxynitrite : une molécule cytotoxique.

La formation de radicaux libres et de ROS entraîne une altération des protéines cellulaires, des lipides et des acides nucléiques conduisant à la mort cellulaire et ils sont également impliqués dans les lésions tissulaires post-ischémiques (Iadecola et al 2011). La figure 1.3 décrit les principales réactions chimiques à l'origine des ROS et leurs actions sur les cellules.

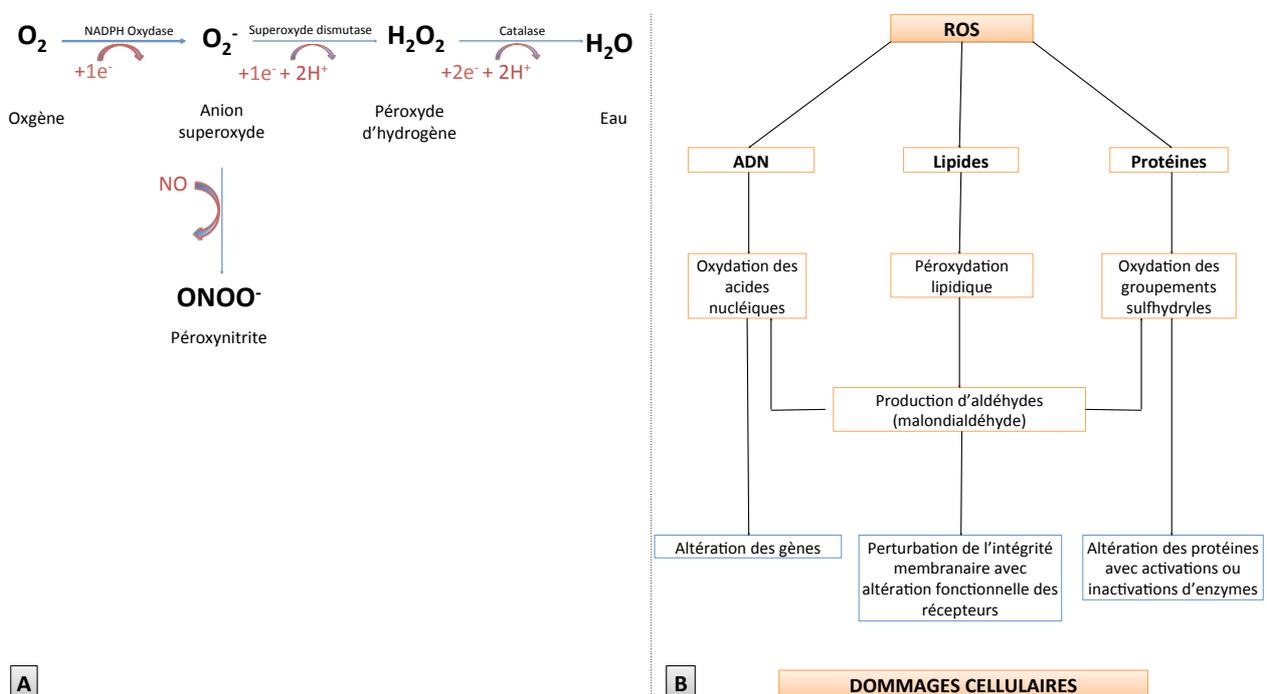


Figure 1.3 Synthèse des ROS et actions sur les différents constituants cellulaires

Le Complément

Le système du complément est composé de plusieurs sous unités protéiques. Il permet la lyse cellulaire, la phagocytose, et joue un rôle chimiotactique pour les cellules inflammatoires. Ses composants sont régulés par la glie et les neurones, ils pénètrent au sein du parenchyme cérébral à travers la BHE lésée (Iadecola et al 2011).

Le Récepteur Fas

Les récepteurs induisant l'apoptose dont le Fas, appartenant la superfamille des récepteurs TNF, sont exprimés au moment de l'agression cérébrale. Son ligand nommé FasL est présent dans les neurones, la microglie, les LT $\gamma\delta$ T et les lymphocytes « natural killer » (NK).

La liaison de FasL au récepteur entraîne l'activation de la caspase 8 et du facteur proapoptotique Bid (BH3 interacting domain) initiant ainsi la voie extrinsèque de l'apoptose (Iadecola et al 2011).

Les Lymphocytes

Les LT cytotoxiques (CD8+ et NK) vont sécréter des perforines qui vont s'insérer dans la membrane plasmique de la cellule cible, former un canal et induisent l'apoptose (Iadecola et al 2011).

d. Résolution de l'inflammation et réparation tissulaire

L'inflammation post-ischémique a pour rôle la réorganisation structurale et fonctionnelle du cerveau lésé. Les étapes importantes sont le nettoyage des cellules mortes, le développement d'un milieu anti-inflammatoire et la production de facteurs de survie afin de favoriser la reconstruction et la réparation. La microglie ainsi que les macrophages phagocytent les débris post-ischémie. Le TGF- β et l'IL-10 ont quant à eux un rôle crucial dans la constitution d'un milieu anti-inflammatoire. Des facteurs de croissance aident à établir un environnement favorable pour la pousse neuronale, la neurogénèse, l'angiogenèse, la gliogenèse et la réorganisation de la matrice extracellulaire (Iadecola et al 2011).

III. Une urgence : la reperfusion cérébrale

A l'heure actuelle, l'unique thérapeutique permettant de réduire le volume des lésions et donc du handicap neurologique est l'administration intraveineuse sur une heure de la forme recombinante de l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) à la dose de 0.9 mg/kg, 10% de cette dose est injecté en bolus selon le protocole NINDS, 3 heures après le début des symptômes (The national Institute of stroke 1995; Hacke et al 1998; Olivot et al 2013). Cette thérapeutique a été généralisée tardivement en 2003 en France et en Europe dans les unités d'urgence

neurovasculaire. En 2008, l'étude ECASS III a permis d'élargir la fenêtre thérapeutique à 4h30 après le début des symptômes (Hacke et al 2008).

Les essais cliniques récents (SYNTHESIS, MR RESCUE, IMSIII) n'ont pas réussi à démontrer la supériorité du traitement endovasculaire (mécanique ou pharmacologique) par rapport au rtPA (Broderick et al 2013, Ciccone et al 2013, Kidwell et al NEJM 2013). Cependant, le nombre faible de patients inclus, des techniques non standardisées, avec des matériaux utilisés très variables, une mauvaise sélection des patients candidats par IRM, des temps de prise en charge longs, constituent les limites de ces études.

CHAPITRE II

PROBLEMATIQUE DES LESIONS D'ISCHEMIE REPERFUSION

I. Physiopathologie

La reperfusion est l'unique moyen de limiter les dommages ischémiques. Cependant, des lésions cellulaires peuvent apparaître de manière paradoxale lors de la restauration du flux sanguin (Cour et al 2010 ; Yang et al 1994). Ce phénomène a largement été étudié en cardiologie, mais les conséquences cellulaires de l'ischémie reperfusion (I/R) sont également retrouvées dans des études sur d'autres organes dont le cerveau. L'I/R est caractérisée par une restriction initiale de l'apport sanguin à un organe suivi d'une restauration rapide et conséquente de la perfusion sanguine. Cette restauration brutale du flux sanguin est associée à une exacerbation des lésions tissulaires et à une réponse inflammatoire : on parle de lésions de reperfusion. La figure 2.1 résume les processus impliqués dans les lésions d'I/R (Eltzschig et al 2011).

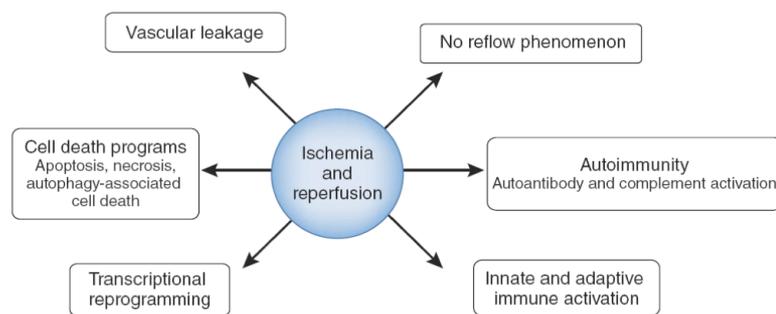


Figure 2.1 Principaux mécanismes responsables des lésions d'I/R (Eltzschig et al Nat Med 2011)

1.1 I/R et renforcement de l'inflammation

Les processus inflammatoires initiés lors de la phase d'ischémie perdurent lors de la reperfusion. Les DAMPs normalement séquestrés dans le secteur intracellulaire, sont relâchés dans le secteur extracellulaire au niveau de la zone lésée activant ainsi la réponse immunitaire innée. Les TLR, en particulier le TLR4, une fois activé peuvent majorer le stress oxydatif (Eltzschig et al 2011).

L'activation pathologique de l'inflammation cause des dommages collatéraux à la zone infarctée. Les lymphocytes T impliqués dans la réponse immunitaire adaptative sont localisés sur le

site infarci dans les 24 heures suivant la reperfusion et s'accumulent 3 à 7 jours après reperfusion, ils ne diminuent qu'après 14 jours (Eltzschig et al 2011).

1.2 I/R et mort cellulaire

L'I/R active de nombreux programmes de mort cellulaire que l'on classe en trois groupes :

- La nécrose

Elle est la conséquence d'une rupture des membranes et du déversement du contenu intracellulaire en extracellulaire. Il s'agit d'un phénomène fréquent dans l'I/R. Ces cellules nécrotiques activent à leur tour la neuroinflammation (Eltzschig et al 2011).

- L'apoptose

Il s'agit d'une activation des cascades de signalisation des caspases avec induction de programmes automatiques de mort cellulaire entraînant le rétrécissement de la cellule et de son noyau avec une membrane plasmique qui reste intègre pendant toute la durée du processus (Eltzschig et al 2011).

La famille de gènes Bcl-2 (B-cell lymphoma) est un centre de décision critique de l'apoptose, les protéines exprimées sont ainsi (Vachon et al 2006):

- Pro-apoptotiques : Bax (Bcl-2-associated protein), Bak (Bcl-2 homologous antagonist killer), Bok (Bcl-2 related ovarian killer)
- Anti-apoptotiques : Bcl-2
- Sensibilisatrices de l'apoptose : Bad (Bcl-2-associated protein death promoter), Bid (BH3 interacting domain death agonist), Bim (Bcl2 interacting mediator of cell death)

L'AIF (Apoptosis inducing factor), normalement contenu dans l'espace inter-membranaire mitochondrial, est pro-apoptotique et migre dans le noyau afin de fragmenter l'ADN.

Les activateurs de l'apoptose entraînent la libération du cytochrome c dans le cytosol qui va se lier à la protéine APAF-1 (Apoptotic peptidase activating factor 1) et à la procaspase 9 pour former l'apoptosome. Ce dernier induit la mort programmée de la cellule par activation des caspases 3 et 7.

Pour freiner l'apoptose, les protéases IAP (Inhibitors of apoptotic proteases) inhibent les caspases. Mais la protéine Smac/Diablo (Second mitochondria-derived activator of caspases/Direct IAP binding protein with low pI) inhibe les IAP favorisant l'apoptose.

La libération d'ATP par les cellules apoptotiques attire les phagocytes qui absorbent les débris cellulaires. L'apport limité d'oxygène active les facteurs de transcription (FT) NF- κ B et HIF (facteur induit par l'hypoxie). L'inhibition de NF- κ B est à double tranchant puisqu'elle permet la diminution de l'inflammation ischémique mais elle augmente les lésions locales (Eltzschig et al 2011).

- *L'autophagie ou autolyse*

Dégradation d'une partie du cytoplasme par la cellule, réponse à un stress majeur comme la privation de nutriment. La transcription du gène HIF joue un rôle dans la régulation de l'autophagie dans des conditions d'apport en oxygène limité (Eltzschig et al 2011).

1.3 Dysfonction microvasculaire et « no-reflow »

Lors de l'I/R au niveau vasculaire, on note:

- Augmentation de la perméabilité vasculaire avec inflammation des cellules endothéliales
- Activation de la coagulation
- Activation du système du complément
- Déséquilibre entre facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs

Ces phénomènes aggravent les dysfonctionnements microvasculaires (Eltzschig et al 2011).

D'autre part, la relaxation vasculaire atténuée peut à la reperfusion être à l'origine d'un phénomène nommé le « no-reflow » (Hall et al Nat 2014). Ce phénomène est caractérisé par une augmentation de la résistance microvasculaire après restauration du flux sanguin, associée à un mauvais pronostic clinique car cette microvascularisation permet la survie tissulaire (Eltzschig et al 2011). L'ischémie induit des contractions soutenues des péricytes en dépit d'une réouverture de l'artère cérébrale avec comme conséquence une diminution du DSC (Yemisci et al 2009; Hall et al 2014). La contraction des péricytes induit un rétrécissement segmentaire des capillaires qui piège les érythrocytes faisant obstacle à la microcirculation. La paroi des microvaisseaux étant une

source majeure de radicaux libres, le peroxy-nitrite active ce phénomène de « no-reflow » (Yemisci et al 2009).

La mort des péricytes produit une diminution du débit sanguin dans les capillaires et participe à la rupture de la BHE (Hall et al 2014).

SYNTHESE

La reperfusion cérébrale est le seul moyen de sauver la pénombre. Cependant, son action est à double tranchant puisqu'elle peut de manière paradoxale causer des lésions dites de reperfusion liée à la nécrose, l'apoptose et l'autophagie au sein des cellules. Ces lésions augmentent la taille de l'infarctus final et aggravent le pronostic clinique. Le phénomène de «no-reflow» contribue à l'aggravation de ces lésions en raison d'une perfusion cérébrale insuffisante malgré une recanalisation efficace.

II La mitochondrie : la principale actrice des lésions d'I/R

II.1 Structure et composition

La mitochondrie est un organe intracellulaire composé de deux membranes délimitant deux compartiments. Elle est en interaction avec le noyau cellulaire, le réticulum endoplasmique, le cytosquelette et le cytoplasme.

- La *membrane externe* est perméable aux molécules hydrophiles de masse moléculaire inférieure à 5kDa via une protéine transmembranaire : la porine. Lorsque les molécules sont de tailles plus importantes, et lorsqu'elles possèdent une séquence N-terminal pouvant se lier à une protéine nommée TOM (Translocase of the Outer Membrane), elles peuvent pénétrer dans la mitochondrie par transport actif. La rupture de cette membrane entraîne la libération des facteurs pro-apoptotiques conduisant à la mort cellulaire (Spierings et al 2005).
- L'*espace inter-membranaire*, entre la membrane externe et interne, est un espace étroit, dont la composition est similaire à celle du cytosol. Elle est caractérisée par une charge positive en raison d'une concentration élevée en protons (H^+). Il contient les facteurs pro-apoptotiques.
- La *membrane interne* a quant à elle une perméabilité sélective. La plupart des ions et des molécules ont besoin d'un transporteur spécifique pour rentrer dans la mitochondrie. La surface de la membrane est optimisée par la présence de replis ou invaginations qui

permettent l'augmentation de la surface membranaire. Elle est riche en cardiolipines, phospholipides contenant 4 chaînes acyles dont la plupart sont insaturés (Schug et al 2009). Elle contient des protéines de transport de protons, complexes de la chaîne respiratoire et l'ATP synthase. Le canal de pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPm), dont nous discuterons plus précisément dans les paragraphes suivant, se situe au sein de cette membrane interne.

- La *matrice*, compartiment interne, contient de nombreuses enzymes notamment celles impliquées dans le cycle de Krebs ainsi que des substrats permettant le fonctionnement de la chaîne respiratoire. Elle possède des copies du génome mitochondrial (Friedman et al 2014).

II.2 Fonctions principales

USINE ENERGETIQUE DE LA CELLULE

Le cycle de Krebs est une voie métabolique aboutissant à la formation de substrats énergétiques conduisant à la production d'ATP à travers la chaîne respiratoire. Il fait suite au catabolisme des glucides, des lipides (β -oxydation) et des acides aminés.

La chaîne respiratoire est composée de 4 complexes. Le complexe V est celui de l'ATP-synthase. Deux sous unités, F_0 et F_1 , le constituent. F_0 , nommée rotor, composée de sous unités hydrophobes, est mobile dans le plan de la membrane et peut tourner autour d'un axe. F_1 , appelée stator, quant à elle regroupe des sous unités catalytiques solubles responsables de la synthèse d'ATP. L'énergie osmotique issue du gradient électrochimique est transformée en énergie mécanique et les sous unités β de la partie F_1 (Giorgio et al 2013).

Les électrons issus de ces réactions chimiques sont ainsi transportés le long de la chaîne respiratoire jusqu'à l'oxygène pour former une molécule d'eau. Il existe un véritable gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane interne (Friedman et al 2014).

On parle de potentiel de membrane mitochondrial ($\Delta\psi_m$). La force de proton motrice (FPM), générée par la chaîne de transport d'électrons, permet de pomper électrons et protons afin d'établir le $\Delta\psi_m$.

SYNTHESE DE ROS

Dans certaines conditions, l'oxygène au niveau de la chaîne respiratoire aboutit à la formation d'ion superoxyde, de peroxyde, et de peroxyde d'hydrogène. Les ROS possèdent un ou des électrons non appariés sur leur couche externe, responsables de leur grande instabilité. Nous avons déjà vu précédemment qu'ils étaient à l'origine d'importants dommages cellulaires.

REGULATION DU CALCIUM

L'homéostasie calcique au sein de la cellule fait intervenir la mitochondrie, la membrane cellulaire et le réticulum endoplasmique. Dans la matrice extracellulaire, la concentration calcique est de l'ordre du milli molaire contre 100 nano molaires dans le cytoplasme. Un canal uniport calcique permet l'influx de calcium (Ca^{2+}) dans la mitochondrie. L'efflux de calcium de la mitochondrie est quant à lui permis par des canaux calciques voltages dépendants : NCE (Na^+ -dépendant pathway for Ca^{2+} efflux) : 1 ion calcium sort contre 3 ions sodium et NICE (Na^+ -indépendant pathway for Ca^{2+} efflux) : 1 ion de calcium sort contre 2 protons.

APOPTOSE

Déjà décrite précédemment.

II.3 Implication du PTPm dans les lésions d'I/R

a. Caractéristiques fonctionnelles

PHENOMENE DE PERMEABILITE TRANSITOIRE DE LA MITOCHONDRIE

Le PTPm est un canal non spécifique situé à la membrane interne de la mitochondrie (Sun et al 2012). Lors de modifications de l'homéostasie calcique, d'un stress oxydant ou d'une déplétion énergétique les molécules de moins de 1,5 kDA peuvent diffuser à travers ce canal en raison d'un accroissement de la perméabilité (Halestrap et al 2009 ; Siemen et al 2013). Le terme de transition de perméabilité fait référence à cette augmentation de perméabilité de la membrane mitochondriale interne et externe.

CONSEQUENCES DE L'OUVERTURE DU PTPM

Dissipation du $\Delta\psi_m$

L'ouverture du PTPm entraîne une perméabilité de la membrane interne, ce qui conduit à une dissipation de la FPM, du $\Delta\psi_m$ et donc à un arrêt de la synthèse d'ATP (Alavian et al 2014 ; Siemen et al 2013).

Gonflement de la matrice mitochondriale

La deuxième conséquence est le passage de molécules de bas poids moléculaire (cofacteurs, ions) à travers la membrane interne entraînant la perte du gradient électrochimique entre le cytosol et la mitochondrie, ainsi que du relargage de calcium accumulé (Halestrap et al 2009). Un gonflement mitochondrial massif fait suite à l'afflux de fluide lié à ce changement de perméabilité membranaire (Siemen et al 2013). Ce phénomène, étudié par microscopie électronique en transmission, débute au moment de l'infarctus cérébral et se majore lors de la reperfusion pour atteindre un pic à 24 heures après reperfusion (Liang et al 2013).

Initiation de l'apoptose ou mort cellulaire programmée

Le gonflement entraîne une pression sur la membrane externe de la mitochondrie, pouvant causer une rupture de la membrane externe avec libération de cytochrome c et autres protéines pro apoptotiques (Halestrap et al 2009 ; Baines (a) et al 2009). L'action de ses protéines conduit à la mort cellulaire par apoptose (Baines (a) et al 2009).

Martin Crompton a montré que l'ouverture de ce PTPm participe aux lésions cardiaques lors de la reperfusion après une période d'ischémie (Crompton et al J 1990).

REGULATEURS DU PTPM

Le calcium

Il est connu depuis une quarantaine d'années que des concentrations élevées en calcium dans la mitochondrie peuvent entraîner un gonflement massif de cet organite (Halestrap et al 2009, De Marchi et al 2014). In vitro, il a été démontré que l'ouverture du PTPm était possible grâce à l'ajout de calcium et il pouvait rapidement se fermer avec l'ajout de chélateurs de calcium (Halestrap et al 2009). Lorsque la phosphorylation oxydative est inhibée lors d'une ischémie, afin de subvenir aux besoins en énergie la mitochondrie utilise la glycolyse anaérobie. Ceci entraîne la formation de lactates qui contribuent à l'acidification du cytosol. La mitochondrie va donc tenter

de rétablir un pH normal en éliminant les ions H^+ . Il se produit une élévation de calcium dans le cytosol. La mitochondrie va capter ce calcium via le canal uniporteur de calcium. Lorsque l'élévation du calcium mitochondrial devient trop importante, l'ouverture du PTPm se déclenche (Baines (a) et al 2009).

Les autres cations divalents

D'autres cations divalents comme le Magnésium, le Manganèse, le Baryum ou le Strontium, jouent un rôle inhibiteur sur l'ouverture du pore de transition (Halestrap et al 2009).

Le pH de la matrice mitochondriale

Le pH acide d'une cellule soumise à une ischémie inhibe l'ouverture du canal (Halestrap et al 2009). Lors de la restauration du flux, le pH augmente avec la concentration en calcium conduisant à l'ouverture du PTPm (Baines (a) et al 2009).

L'ATP/ADP et le phosphate inorganique (Pi)

Le manque d'oxygène causé par l'ischémie entraîne un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ATP par la mitochondrie (Baines (a) et al 2009). Afin de maintenir le $\Delta\psi_m$, la mitochondrie utilise l'ATP synthase en hydrolysant l'ATP. Il s'en suit une diminution d'ATP et une augmentation de la synthèse de Pi, facilitant l'ouverture du PTPm (Baines (a) et al 2009).

Les ROS

Durant l'ischémie, des ROS sont générés au niveau des complexes I à III. A la reperfusion, on note une libération massive de ROS qui induisent également l'ouverture du PTPm (Baines (a) et al 2009).

b. Composition du PTPm

Le PTPm est un canal formé de plusieurs protéines dont la composition exacte reste incertaine, elle est le sujet de nombreux débats scientifiques (Dalter et al 2014). Enumérons les molécules candidates participant à la structure du PTPm.

Canal anionique voltage dépendant (VDAC)

Il s'agit d'une porine, protéine la plus abondante dans la membrane externe de la mitochondrie, favorisant le transport d'ATP/ADP à travers le feuillet externe (Baines (b) et al 2009). VDAC peut être stimulé et inhibé par des protéines de la famille Bcl-2. De plus des anticorps anti-VDAC peuvent inhiber le phénomène de transition de perméabilité induit par le calcium (Siemen et al 2013).

Adénine-nucléotide-translocase 1 (ANT1)

Cette protéine est située sur la membrane interne mitochondriale. Les sites de contact entre membrane interne et membrane externe mitochondriale favorisent le phénomène de transition de perméabilité par l'interaction des différentes protéines.

Cyclophiline D (CypD)

Il s'agit d'une protéine de la matrice mitochondriale, qui catalyse la rotation des liaisons peptidiques de proline induisant des changements de conformation de la protéine cible (Baines (a) et al 2009). Elle se lie à la protéine ANT (Dalter et al 2014). Les souris avec inactivation de gène, knock out (KO) pour la CypD, sont plus résistantes aux lésions d'ischémie reperfusion du myocarde (Giorgio et al 2013 ; Dalter et al 2014).

Protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2

Des protéines telles que Bax ou Bak pourraient induire l'ouverture du PTPm par un mécanisme indépendant de la Cyclophiline D (Baines (a) et al 2009). La cascade de l'apoptose active la sphingomyélinase, hydrolase impliquée dans le métabolisme des sphingolipides, et réalise le clivage des sphingomyélines en céramides et phosphocholine. Ces céramides peuvent former un canal ionique en s'assemblant sous l'influence de la famille des protéines Bcl-2 (Siemen et al 2013).

Complexe V de l'ATP synthase

La CypD se lie au complexe V de l'ATP synthase (F_0F_1) à la partie STATOR (Giorgio et al 2013). La sous-unité c de F_0 forme un canal voltage dépendant dont l'ouverture persistante conduit à une dépolarisation incontrôlée de la membrane interne mitochondriale (Alavian et al 2014). Une concentration en calcium élevée au sein de la matrice mitochondriale élargit l'anneau de la sous-unité c et la décroche des sites de liaison de la CypD au niveau de la partie F_1 du complexe V, entraînant l'ouverture du PTPm (Alavian et al 2014). La déplétion de la sous-unité c

empêche la transition de perméabilité du PTPm, atténuant l'excitotoxicité et la mort liée aux ROS (Alavian et al 2014).

Récepteur périphérique des benzodiazépines (TSPO)

La TSPO, protéine de 18 kDa hautement hydrophobique, est située au niveau de la membrane externe de la mitochondrie. Elle s'associe au VDAC et à l'ANT pour former le PTPm. L'expression des TSPO est corrélée à l'inflammation tissulaire (Jaremko et al 2014).

Transporteur mitochondrial de phosphate

Ce transporteur semblerait agir avec la CypD (Baines (a) et al 2009, Gutiérrez-Aquilar et al 2014). Il pourrait agir avec la périphérie du PTPm en se liant de manière spécifique à la CypD (Gutiérrez-Aquilar et al 2014).

Protéine p53

La protéine p53, facteur de transcription, s'accumule dans la matrice mitochondriale en cas de stress oxydatif et provoque l'ouverture du PTPm par interaction avec la CypD. Le complexe p53-CypD se forme lors des phénomènes d'ischémie reperfusion dans l'AVC (Vaseva et al 2012).

Hexokinase II (HKII)

L'HKII joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la membrane externe mitochondriale, prévenant ainsi le relargage de facteurs pro-apoptotiques contenus dans l'espace intermembranaire (Chiara et al 2008).

Créatine kinase 1 mitochondriale (CKMT1)

La déplétion de CKMT1, protéine dans l'espace intermembranaire mitochondrial, induit une dépolarisation mitochondriale et la mort cellulaire par apoptose. Cette protéine jouerait un rôle clé dans la régulation du PTPm grâce à un complexe différent de celui impliquant la CypD (Dalter et al 2014).

La figure 2.2 résume les principaux rôles de la mitochondrie.

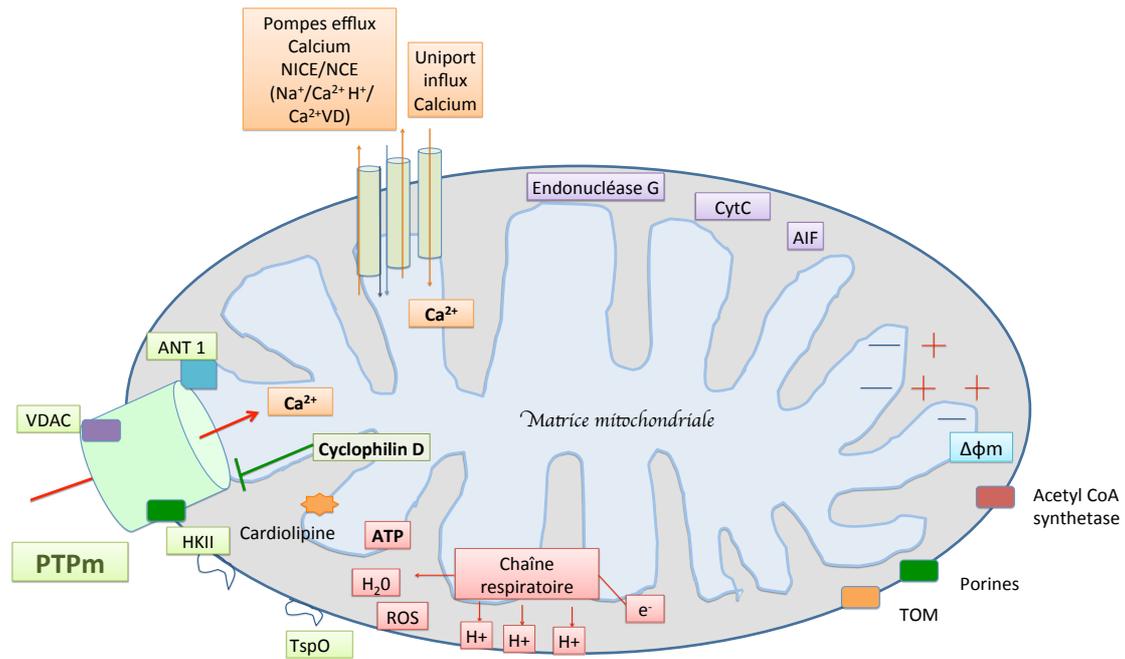


Figure 2.2 Schéma simplifié des rôles de la mitochondrie. En orange la régulation du calcium, en vert la régulation du PTPm. En rose la synthèse d'ATP et de ROS, en violet les molécules impliquées dans l'apoptose

SYNTHESE

La mitochondrie joue un rôle majeur dans le fonctionnement cellulaire, usine énergétique de la cellule, elle permet la régulation du calcium et peut déclencher l'apoptose. La cible principale des lésions d'I/R est le PTPm situé sur la membrane interne de la mitochondrie, qui dans les conditions d'ischémie (concentration intracellulaire élevée en Ca^{2+} , pH acide, chute d'ATP, production de ROS), s'ouvre : on parle de perméabilité transitoire de la mitochondrie. Les conséquences sont la dissipation du $\Delta\psi_m$, le gonflement de la matrice mitochondriale et l'initiation de l'apoptose. La composition exacte du PTPm reste inconnue. ANT, CypD, VDAC, TSP0 et l'HKII ne sont pas des éléments essentiels du PTPm, cependant ils semblent réguler la perméabilité mitochondriale.

CHAPITRE III

NEUROPROTECTION ET POST-CONDITIONNEMENT : ÉTAT DE L'ART

I. Concept de neuroprotection

I.1 Contexte

L'AVC représente un véritable challenge thérapeutique. Nous avons pu constater la complexité des cascades inflammatoires mises en jeu. Nous ne disposons actuellement que d'un traitement : la reperfusion par rt-PA. De nombreuses molécules pharmacologiques ont été utilisées dans des études précliniques et cliniques (Iadecola et al 2011).

I.2 Cibles de la neuroprotection

- L'*inflammation* (Naumura et al 2013) : le thalidomide est un inhibiteur de la synthèse de TNF α et a démontré chez la souris une réduction du nombre de cellules inflammatoires chez la souris. Des anticorps monoclonaux couplés à des récepteurs TNF sont capables de franchir la BHE et de réduire la taille de l'infarctus final (Majid et al 2014). Les traitements ciblant la microglie ont également des effets neuroprotecteurs.
- Les *ROS*: le nebivolol diminue l'expression d'iNOS et donc de stress oxydatif chez le rat. Les anti-oxydants sont testés actuellement en pré-clinique (Majid et al 2014).
- La perméabilité anormale de la *BHE* faisant suite à un infarctus cérébral est la conséquence de l'action des MMP, du relâchement des jonctions serrées entre les cellules endothéliales et également du rt-PA. L'éthanol montre une inhibition de l'expression et de l'activité des MMP chez le rat avec comme bénéfique la réduction de l'œdème cérébral (Majid et al 2014). La doxycycline augmente l'expression des jonctions serrées et inhibe les MMP permettant un maintien correct de la BHE (Majid et al 2014).
- L'*excitotoxicité* peut être contrôlée en diminuant ou en désactivant les récepteurs NMDA (Majid et al 2014).
- L'*apoptose* cellulaire a été tentée avec des traitements agissant négativement sur la voie des caspases (Majid et al 2014).
- L'*autophagie* : la protéine mTOR (mammalian Target of Rapamycin) joue un rôle clé dans la régulation de l'autophagie. La rapamycine conduit à une inhibition de ce phénomène (Majid et al 2014).

III.3 Limites de la neuroprotection

L'expérimentation animale permet de démontrer des effets neuroprotecteurs dans l'AVC, en revanche, la translation de l'animal à l'homme est souvent difficile. Les échecs pré-cliniques limitent les perspectives de la neuroprotection chez l'homme (Tymianski et al 2013).

Les échecs peuvent être liés au design imparfait des études (et particulièrement le délai avant traitement) et au choix des agents insuffisamment étudiés en préclinique avant de réaliser la translation clinique (Albers et al 2011).

Une des priorités du consortium VII du Stroke Treatment Academic Industry Roundtable (STAIR) est de réaliser des études avec un traitement efficace avant le début de l'ischémie ou dans les premières heures. L'action doit durer quelques heures à quelques jours. D'autre part, la limitation des lésions liées à la reperfusion est un véritable enjeu pour améliorer ces traitements (Albers et al 2011).

SYNTHESE

La neuroprotection au sens large est un véritable challenge dans le traitement aigu de l'AVC. De nombreuses études précliniques ont testé des molécules influant sur les différentes étapes de la neuroinflammation. Cependant, aucune n'a démontré d'efficacité réelle et la translation à l'homme reste difficile. Les critères STAIR permettent d'améliorer la réalisation des études précliniques en standardisant les procédures.

II. Neuroprotection et post-conditionnement : une translation cœur-cerveau

II.1 Historique

CONCEPT DE PRE-CONDITIONNEMENT

La cardiologie a étudié bien avant la neurologie les traitements dits de conditionnement d'une ischémie. Le préconditionnement ischémique (basé sur la réalisation de séquences brèves

mais répétées d'I/R coronaires avant une occlusion coronaire prolongée avec reperfusion) a permis de réduire la taille de l'infarctus final du myocarde, en préservant la fonction endothéliale, et en diminuant l'accumulation des polynucléaires neutrophiles et l'apoptose (Cour et al 2010; Zhao et al 2003). Il se produit d'ailleurs naturellement chez les patients souffrant d'angor préalablement à la survenue d'un infarctus du myocarde.

Le préconditionnement est également possible au niveau cérébral par réalisation de cycles d'ischémies courtes et de reperfusions avant une ischémie prolongée (Zhao et al 2006). Le cerveau est en quelque sorte « préparé » à cette agression ischémique et s'adapte mieux à l'infarctus prolongé. Cependant, son application en clinique est difficile.

LE POST-CONDITIONNEMENT : UNE IDEE INNOVANTE

Le concept de post-conditionnement est né dans un deuxième temps, regroupant des techniques permettant de limiter les lésions d'I/R dans les suites d'une ischémie prolongée avec reperfusion. Zhao, un des pionniers en matière de post-conditionnement, a réalisé chez le chien présentant un infarctus du myocarde expérimental, des épisodes brefs de clampage puis déclampage coronaire (réalisant ainsi des cycles d'I/R) permettant de réduire de manière superposable aux techniques de préconditionnement la taille de l'infarctus final (Zhao et al 2003).

Ce concept a été appliqué en neurologie dans le cadre de l'ischémie cérébrale. Lors d'ischémies cérébrales expérimentales, réalisées par occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne (t-MCAO), le post-conditionnement a permis de réduire la taille finale de l'infarctus final chez le rat (Zhao et al 2006). Ce concept s'est élargi à tous les stimuli ischémiques pharmacologiques ou mécaniques, introduits immédiatement au moment de la reperfusion cérébrale, permettant de limiter les lésions d'ischémie reperfusion lors d'un infarctus cérébral : on parle de post-conditionnement cérébral (Zhao et al 2012).

La figure 3.1 résume les principes du post-conditionnement mécanique lors d'une ischémie cérébrale, que nous allons décrire dans le chapitre suivant. La figure 3.2 montre les effets bénéfiques du pré et du post-conditionnement.

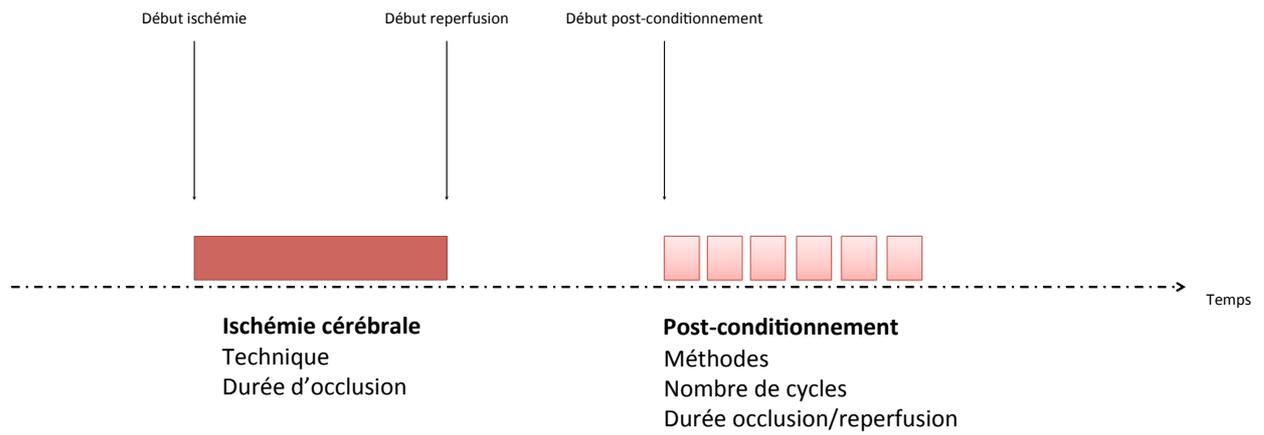


Figure 3.1 Principes de post-conditionnement mécanique

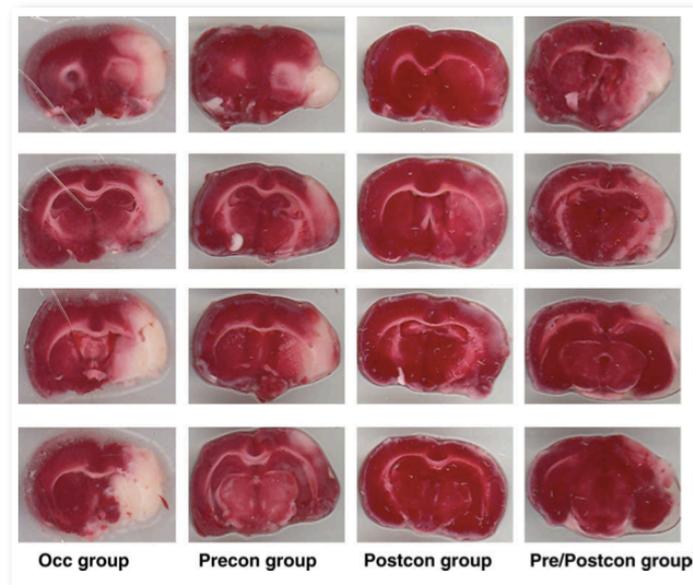


Figure 3.2 Comparaison des infarctus finaux après coloration TTC selon les différents groupes sans, avec pré- et post-conditionnement (Taskapilioglu et al J Clinical Neurosci 2009)

II.2 Mécanismes cellulaires impliqués dans le post-conditionnement

De nombreuses études pré-cliniques (résumées dans l'annexe 1) ont étudié la physiopathologie du post-conditionnement cérébral mécanique. Les auteurs ont étudié différentes

techniques de post-conditionnement (selon l'artère occlue, le nombre de cycles, la durée d'occlusion et de reperfusion) et évalué leur efficacité sur la taille de l'infarctus final et l'amélioration clinique. Ils ont également mis en évidence les mécanismes impliqués dans ce phénomène.

ACTIVATION DE LA VOIE RISK

Les études cardiologiques ont mis en évidence une voie d'activation de kinases impliquées dans le post-conditionnement. Il s'agit de la voie RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) (Berdeaux dossiers; Cour et al 2010).

Activateurs de la voie RISK

- Adénosine (ADO)
- Opioïdes (Patelia et al 2008)
- Erythropoïétine (EPO)
- NO
- ROS : le post-conditionnement permet une inhibition de la production de superoxyde et une diminution du stress oxydatif (Zhao et al 2006; Xing B et al 2008, Liang et al 2012, Li (a) et al 2012, Rezazadeh et al 2013, Liang et al, Liu (b) et al 2014, Wei et al 2014).
- Bradykinines (Pignataro (a) et al 2011)
- Cytokines : La chimiokine ligand 2 (CCL2) est une cytokine sécrétée par les cellules endothéliales et les macrophages. L'expression du récepteur de cette chimiokine nommé CCR2 a été démontrée au niveau des cellules endothéliales, des astrocytes, de la glie et des neurones lors s'une ischémie (Rehni et al 2012). L'effet neuroprotecteur du post-conditionnement pourrait impliquer l'activation des récepteurs CCR2 car leur antagonisation atténue l'effet bénéfique des cycles d'I/R répétés avant l'ischémie prolongée (Rehni et al 2012).

Cascades intracellulaires de signalisation impliquées

Les récepteurs tyrosine/kinases possèdent trois domaines. Le domaine extracellulaire permet la fixation du ligand, entraînant sa dimérisation et l'activation du domaine intracellulaire. Les protéines intracellulaires vont s'amarrer sur ce domaine et induire les voies de signalisation suivantes.

- Voie phosphatidyl inositol-3-kinase (PI3K)

Elle active la protéine kinase B (Akt1) en la phosphorylant. Elle phosphoryle et inactive les agents pro-apoptotiques (Bad, Bax, Bim, p53, caspases, ROS, protéine kinase C) (Pignarato et al 2008, Scartabelli et al 2008, Liu et al 2013, Wei et al 2014). Elle permet la phosphorylation de la glycogène synthase kinase 3 (GSK3 β) maintenant le PTPm fermé.

- Voie p42/44 extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2)

Elle inactive par phosphorylation Bad, Bax, Bim et la caspase 3.

Ces deux voies ont une action sur le PTPm en inhibant son ouverture.

- Voie mTOR (mammalian target of rapamycin)

Voie mTOR1 contrôle les protéines ribosomales S6 et le facteur 4E-BP1 qui interviennent dans la synthèse protéique, la croissance cellulaire, la plasticité synaptique. La rapamycine inhibe cette voie. Le post-conditionnement est aggravé en cas d'administration de rapamycine (Xie et al 2014).

Effecteurs

- PTPm

On note une inhibition de son ouverture lors du post-conditionnement (Matsumoto et al 1999 ; Robin et al 2011 ; Liang et al 2013)

- Ouverture du canal mitochondrial ATP-dépendant (mitoK_{ATP})

Lors du post-conditionnement il inhibe l'ouverture du PTPm (Robin et al 2011).

REGULATION DE L' APOPTOSE HORS PTPM

Le post-conditionnement augmente l'expression de gènes anti-apoptotiques et diminuent les protéines pro-apoptotiques contribuant à une réduction de l'apoptose (Zhao et al, Xing et al 2008, Yuan et al 2011, Zhang et al 2012, Ding et al 2012, Liu (a) et al 2012, Liang et al 2014, Wang (a) et al 2014). Il permettrait l'inhibition de la translocation du cytochrome c de la mitochondrie au cytosol et la réduction de son expression (Xing et al, Wang et al 2008).

La voie intrinsèque de l'apoptose implique la mitochondrie mais également le réticulum endoplasmique (RE). La protéine C/EBP (CCAAT-enhancer-binding proteins ou CHOP) et la caspase 12 (contenue dans le RE) interviennent dans l'apoptose induite par le stress du RE. La protéine chaperonne BiP/GRP78 (Immunoglobulin binding protein/78kDa glucose-regulated protein) fixe le calcium et aide au maintien de l'homéostasie calcique au sein du RE, elle est anti-apoptotique. Le post-conditionnement pourrait jouer un rôle suppresseur du stress du RE en augmentant l'expression de la BiP (Yuan Y et al 2011). La protéine NF- κ B (Nuclear factor kappa B) activée induit l'expression de gènes pro-apoptotiques au niveau neuronal. La protéine I κ B α une

fois phosphorylée permet la translocation du facteur de transcription de NF- κ B dans le noyau. Le post-conditionnement supprime la phosphorylation de la protéine I κ B α , inhibe la translocation de NF- κ B dans le noyau, supprime l'expression de Bim et Bax (pro-apoptotiques) (Liang et al 2014).

Ce traitement permettrait également de diminuer les protéines kinases activées par le mitogènes (Liu et al 2013).

ACTION SUR L'EXCITOTOXICITE

La voie mTOR active l'expression de transporteurs à la surface membranaire notamment le transporteur de glutamate 1 permettant d'éliminer le glutamate du secteur extracellulaire (GLUT-1). La glutamine synthétase élimine le glutamate intracellulaire. L'expression de GLUT-1 est augmentée lors du post-conditionnement tout comme l'activité de la glutamine synthétase (Zhang et al 2010, Zhang et al 2012).

D'autre part cette technique permet une atténuation des récepteurs kainates glutamatergiques concentrés au niveau des densités post-synaptiques 95 (Liu et al 2013).

ACTION SUR LA STABILISATION PROTEIQUE APRES STRESS OXYDATIF

Le protéasome permet la dégradation de protéines anormales exprimées lors d'un stress oxydatif. Le post-conditionnement permet une stabilisation du protéasome ainsi qu'une réduction de l'agrégation de protéines anormales (Liang et al 2012).

Les HSP sont des protéines de choc thermique. Produites lors d'un stress cellulaire, elles interviennent dans les changements de conformation et la stabilisation de nombreuses protéines intracellulaires. Les HSP27 et 70 inhibent la libération de cytochrome c par la mitochondrie et maintiennent l'activité Akt. HSP70 et 90 interagissent avec Apaf-1 pour empêcher la formation de l'apoptosome. HSP40 stabilise HSP70. Le post-conditionnement maintient la quantité d'HSP40 et active l'expression de HSP70 (Liang et al 2012 ; Xing et al 2008).

IMPLICATIONS DES CANAUX IONIQUES

Les canaux sensibles aux protons (ASICs) sont exprimés à la périphérie des neurones du SNC et s'ouvrent si le pH est acide. La régulation négative de l'expression et de l'activité de ASICa semble être impliquée dans les mécanismes de post et pré-conditionnement (Pignataro (a) et al 2011).

Les isoformes des échangeurs Na⁺/Ca²⁺ (NCX1, NCX2 et NCX3) sont des transporteurs situés sur la membrane plasmique dans les cellules cérébrales et permettent de maintenir l'homéostasie de ces ions lors d'une agression cérébrale (Pignataro (b) et al 2011). NCX3 est

surexprimée durant le post-conditionnement. Le dichlorobenzamil inhibe l'effet neuroprotecteur de ces canaux chez la souris (Kaur et al 2010).

ROLE SUR LA REACTION IMMUNITAIRE ADAPTATIVE

Le post-conditionnement est également associé à une inhibition de la neuroinflammation en diminuant la transcription et l'expression des TLR2 et TLR4 ainsi qu'en atténuant la production de la cytokine neurotoxique IL-1 β et d'IL-6 (Kong et al 2013 ; Wang et al 2014). L'AVC induit une immunodépression au sein des organes lymphoïdes périphériques qui permet de limiter au maximum les effets délétères de la neuroinflammation (Chamorro et al 2012). Chez la souris, le post-conditionnement semble bloquer l'infiltration, au sein de l'infarctus, par les cellules immunitaires de la réponse innée et adaptative, atténue la lymphopénie périphérique et améliore ainsi l'état d'immunodépression post AVC (Joo et al 2013).

ROLE SUR LA PERMEABILITE DE LA BHE

La MMP9 est impliquée dans la dégradation de la matrice extracellulaire et la protéolyse de la membrane basale qui contribue à l'intégrité de la BHE. La laminine et la fibronectine, substrat de la MMP9, jouent un rôle majeur dans la régulation de l'apoptose. Le post-conditionnement diminue l'expression de la MMP9 (Liu et al 2012).

ROLE SUR LA PLASTICITE NEURONALE POST ISCHEMIE

Le post-conditionnement diminue les protéines de guidage type « répulsif » des fibres nerveuses et améliore le maintien axonal lors de la repousse neuronale (Kong et al 2013).

REMARQUES

Combiner les techniques de pré et de post-conditionnement semble peu pertinent (Pignarato et al 2008, Gao (a) et al 2008, Scartabelli et al 2008).

Un avantage de cette technique est qu'elle permettrait de diminuer les effets délétères bien connus de la thrombolyse IV (Ren et al 2008).

Le post-conditionnement retardé (3 à 6 heures après l'infarctus) permettrait une protection à long terme jusqu'à deux mois en diminuant la taille de l'infarctus, en améliorant les neurotests chez le rat, en diminuant l'œdème réactionnel et en limitant la rupture de BHE (Ren et al 2008).

SYNTHESE

Le post-conditionnement permet une réduction significative de la taille de l'infarctus final et une amélioration clinique dans les études chez l'animal. L'activation de la voie RISK par cette technique permettrait une inhibition de l'ouverture du PTPm. La régulation de l'apoptose, la stabilisation protéique, la protection de la BHE, la diminution de l'excitotoxicité et de la neuroinflammation sont visibles chez les animaux post-conditionnés. Il existerait même un rôle à long terme dans la plasticité neuronale avec conditionnement

II.3 Post conditionnement mécanique

a. Cycles d'ischémie reperfusion mécaniques

La neuroprotection mécanique est permise par plusieurs techniques : le pré-conditionnement (brèves ischémies réalisées avant une ischémie prolongée), la reperfusion graduelle (procédure de reperfusion avec contrôle du débit sanguin), enfin le post-conditionnement est une série d'interruptions mécaniques réalisées immédiatement après reperfusion (Gao (a) et al 2008, Zhao et al 2006). Les effets protecteurs du post-conditionnement mécanique cérébral diffèrent selon le nombre de cycles d'occlusion-reperfusion, la durée d'occlusion-reperfusion et le début du post-conditionnement (Pignarato et al 2008, Gao (a) et al 2008). L'annexe 1 résume les principales études pré-cliniques de post-conditionnement.

b. Ischémie d'un membre à distance

Voir annexe 2.

Techniques

- Cycles d'ischémie reperfusion d'un membre à distance
 - + Artère fémorale uni ou bilatérale
 - + Artère humérale

Mécanismes d'action

- Réduction du stress oxydatif, production de nNOS
- Augmentation du phénomène d'autophagie au sein de la pénombre en pré-conditionnement et post-conditionnement par phosphorylation de Akt/GSK-3 β (Tapuria et al 2008)

- Cascade d'activation de la PKC
- Diminution de l'apoptose et atténuation de l'apoptose en réponse à un stress oxydatif avec régulation des protéines Bcl-2 et Bax
- Activation du canal K_{ATPM}

Fenêtre temporelle d'utilisation

- Précoce immédiat à la reperfusion
- Retardé à 3h, 6h et 48h

Résultats

- Réduction de la taille de l'infarctus final en post-conditionnement avec diminution de la mort neuronale en CA1
- Amélioration clinique surtout quand réalisée précocement sur l'apprentissage et la mémoire
- Efficace en combinaison avec le rt-PA

Effets indésirables

- Pas de nécrose du membre à distance utilisé

Avantages

- Séduisante en clinique, peut s'appliquer sur un organe non vital (Hess et al 2013)
- Non invasif
- Facile à réaliser avec un brassard au lit du patient

Limites

- Pas d'effet démontré en clinique : échec de la translation préclinique à clinique

II.4 Postconditionnement pharmacologique

a. Immunosuppresseurs

CYCLOSPORINE A (CSA)

Voir annexe 6.

Mécanisme d'action

- Utilisation classique : immunosuppresseur prévenant le rejet aigu des allogreffes
- Diminution de l'apoptose à la reperfusion

Interaction avec la cyclophiline D

Inhibition de la translocation du cytochrome c

Inhibition de l'ouverture du PTPm

Fenêtre temporelle d'utilisation

- Précoce : immédiatement à la reperfusion
- Retardée : 1 à 72h après la reperfusion

Voie d'administration et posologie

- Intraveineuse (IV) : 5 à 50mg/kg
- Intra-carotidienne (ICa) : 5 à 10mg/kg
- Intra-péritonéale (IP) : 1mg/kg à 20mg/kg

Résultats

- Réduction de l'infarctus final mitigée en post-conditionnement : diminution de la mort neuronale en hippocampique CA1 (75% de neurones sauvés) retrouvée parfois mais pas de réduction de la taille de l'infarctus dans d'autres séries. Efficacité de la CsA en pré-conditionnement
- Amélioration clinique aux neurotests (plan cognitif) variables selon les séries
- Efficacité si administrée précocement à la reperfusion
- Amélioration de l'efficacité de la CsA si ouverture de BHE mécanique à l'aiguille ou avec agent hyperosmolaire type mannitol
- Injection intra-carotidienne permettant de hautes concentrations au niveau cérébral

Effets indésirables

- Neurotoxicité avec épilepsie et décès si injectée à 50mg/kg en IV

Avantages

- Traitement disponible facilement
- Injection facile à réaliser au lit du patient, non invasif
- Efficacité démontrée en cardiologie (Piot et al 2008)

Limites

- Passage de la BHE : 5% de la dose administrée arrive dans le parenchyme cérébral (Begley et al 1990)
- Expulsion active de la CsA du cerveau via les P glycoprotéines (PGP) situées sur les cellules endothéliales formant la BHE (Sakata et al 1994)
- Neurotoxicité si concentration intracérébrale trop élevée
- Plus efficace en pré-conditionnement

FR901459

Mécanisme d'action

- Dérivé de la CsA
- Prévient le gonflement mitochondrial (action sur le PTPm)

Fenêtre temporelle d'utilisation

- Précoce immédiat

Voie d'administration et posologie

- 2mg/kg en IV
- Intra-cérébro-ventriculaire (Pompe Azlet)

Résultats

- CsA plus efficace que le FR901459

METHYLPREDNISOLONE (MP)

Mécanisme d'action

- Corticostéroïdes similaires à l'hormone produite par les glandes adrénorégulées
- Rôle anti-inflammatoire
- Co-administrée à la CsA en clinique pour renforcer l'immunosuppression

Fenêtre temporelle d'utilisation

- Retardée

Voie d'administration et posologie

- 10mg/kg en IP
- 10mg/kg en IP combiné à 1mg/kg de CsA en IP

Résultats

- Pas d'efficacité si administré seul
- MP en association avec la CsA peut induire des effets neuroprotecteurs de manière transitoire et partielle
- Amélioration clinique sur le plan cognitif si combiné à la CsA

Effets indésirables

- Aucun

Avantages

- Permet de diminuer les doses de CsA et d'éviter ainsi la neurotoxicité

Limites

- Moins efficace que la CsA seule sur la taille de l'infarctus final

TACROLIMUS FK506

Mécanisme d'action

- Immunosuppresseur
- Famille des inhibiteurs de la calcineurine

Fenêtre temporelle d'utilisation

- Précoce

Voie d'administration et posologie

- 2mg/kg en IP

Résultats

- Pas de réduction de l'infarctus final, pas d'amélioration clinique
- Pas d'efficacité comparé à la CsA

Effets indésirables

- Aucun

b. Anesthésiques généraux

Voir annexes 3, 4 et 5.

ANESTHESIQUES VOLATILS : GAZ HALOGENES

Mécanisme d'action

- Implication du canal KATPm et Inhibition de l'ouverture du PTPm
- Inhibition de l'activation de nf- κ B
- Activation de la voie PI3K/Akt
- Diminution des lésions oxydatives et de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1 β , IL6)
- Induction de l'expression de HIF-1 et iNOS
- Augmentation de l'IL10 et des anti-oxydants
- Réduction de la rupture de BHE
- Diminution de l'apoptose avec régulation de Bcl-2, Bax, caspase 3

- Augmentation de la concentration en GABA (acide gamma-aminobutyrique) au niveau des synapses

Gaz utilisés

- isoflurane
- sevoflurane

Fenêtre temporelle d'utilisation

- Précoce immédiat

Voie d'administration et posologie

- Isoflurane : 1.4 (0.75) à 2% de 30 à 60 min
- Sevoflurane : 0.5 à 1.5 MAC (concentration alvéolaire minimale)

Résultats

- Réduction de la taille de l'infarctus final à partir de 0.5 MAC
- Amélioration clinique sur la coordination motrice, l'apprentissage et la mémoire
- Efficacité du sevoflurane si combiné à un traitement par insuline chez les rats diabétiques

Effets indésirables

- Aucun rapporté dans les études pré-cliniques

Avantages

- Réalisation en clinique possible

Limites

- Neurotoxicité des gaz halogénés dose-dépendantes à partir de 1MAC (Brosnan et al 2013)

ANESTHESIQUES VOLATILS : GAZ NOBLES

Le xenon à 50% a démontré des effets neuroprotecteurs anti-apoptotiques au niveau de la moelle épinière dans les lésions d'ischémie-reperfusion, avec amélioration clinique des rats après post-conditionnement (Yang et al 2012).

Cependant la neurotoxicité dose-dépendante est la même que pour les gaz halogénés (Brosnan et al 2013). L'élément limitant de l'utilisation de ce gaz est qu'il ne doit pas être administré pendant ou avant le rt-PA car il inhibe son action. Il peut être administré à postériori à visée neuroprotectrice et anti-hémorragique (David et al 2010).

ANESTHESIQUES INTRA VEINEUX : PROPOFOL

Mécanisme d'action

- Phosphorylation Akt/PI3K
- Inhibition de l'internalisation du récepteur AMPA sous unité GluR2 via PI3K
- Diminution de la perméabilité au calcium cellulaire

Fenêtre temporelle d'utilisation

- Précoce immédiat

Voie d'administration et posologie

- 10 à 20 mg/kg/h de 30 min à 4h en IV

Résultats

- Amélioration de la mémoire spatiale à long terme
- Diminution significative de la taille de l'infarctus

c. Opioides

Voir annexe 7.

Mécanisme d'action

- Opiacé psychotrope de synthèse : stimulation des récepteurs opiacés
- Récepteurs delta et kappa-opioïde neuroprotecteur
- Ouverture des canaux KATP
- Activation de la voie PI3K/Akt
- Augmentation de l'expression de Bcl-2, suppression de Bax
- Atténuation de l'expression d'ICAM-1 avec implication de la PKC

Fenêtre temporelle d'utilisation

- Précoce et retardée

Voie d'administration et posologie

- Morphine : 5mg/kg IV
- DADLE [D-Ala2, D-Leu5]-Enkephalin : agoniste sélectif du récepteur delta opioïde :
0.25 nmol, 2.5 nmol
- Remifentanil : 0.6 µg/kg/min durant 5 min

Résultats

- Réduction de la taille de l'infarctus final
- Amélioration de la mémorisation spatiale

d. Antioxydants

BRADYKININE (BK)

Cette enzyme évite la libération de MnSOD par la mitochondrie et réduit l'activité de SOD et CAT si elle est administrée précocément. Le traitement par BK, en IP, à la dose de 150 µg/kg, 3 à 6 heures après ischémie réduit la taille de l'infarctus final et améliore les neuroscores des rats (Danielisova et al 2008; Danielisova et al 2014).

HONOKIOL

Cet antioxydant, composé actif de *Magnolia officinalis*, à la dose de 0.1 à 10 µg/kg (IV) ou 50 µg/kg (IP), diminue de manière significative la taille de l'infarctus final, en limitant la peroxydation lipidique, et en réduisant l'infiltration leucocytaire (Liou et al 2003; Hu (a) et al 2013).

L'honokiol a également des propriétés anti-inflammatoires avec notamment l'inhibition du NF-κB (Zhang et al 2013).

La fenêtre thérapeutique prolongée et la capacité de cette molécule à franchir la BHE font de cet agent une thérapeutique potentielle (Hu (a) et al 2013).

e. Post-conditionnement par hypoxie provoquée

Voir annexe 8.

L'hypoxie par inhalation d'un gaz pauvre en oxygène ou de monoxyde de carbone, permet de diminuer l'apoptose avec inhibition de Bax et caspase 3, augmentation de Bcl-2 et inhibition de l'activation de NF-κB.

SYNTHESE

En somme, le post-conditionnement pharmacologique est dirigé principalement sur le PTPm et induit une diminution de l'apoptose quel que soit la molécule utilisée. L'ischémie d'un membre à distance n'a pas démontré d'efficacité en clinique. L'utilisation des opioïdes, des gaz halogénés et des antioxydants est séduisante. Les limites de ces techniques sont que leur administration peut entraîner des effets neurotoxiques. La CsA, facile à administrer, non neurotoxique à des concentrations faibles, a déjà fait ses preuves en cardiologie, il est intéressant d'évaluer son utilisation en clinique dans l'AVC.

II. 5 Perspectives cliniques du post-conditionnement

Le post-conditionnement pharmacologique est intéressant en clinique. Le post-conditionnement mécanique semble plus difficile à mettre en place en clinique sans prendre de risque pour le patient. Cependant, des études semblent montrer que le post-conditionnement réalisé avant une chirurgie de plaque carotidienne chez le rat semblerait éviter la mort neuronale causée par la restauration du flux post-chirurgie en inhibant le stress oxydatif et en diminuant la réponse inflammatoire (Yang et al 2013, Feng et al 2012). Ces données sont intéressantes car la réalisation d'un tel traitement pourrait envisageable lors des chirurgies d'endariectomie.

D'autre part, la combinaison de ces techniques en clinique lors des manœuvres de reperfusion cérébrale par voie endovasculaire semble être intéressante.

III. Limites de la translation cœur-cerveau

III.1 Tissu myocardique

Composition

- 3 types de cardiomyocytes
- Les cardiomyocytes communs sont liés entre eux par des desmosomes et les jonctions gap ; ils permettent le transfert des potentiels d'action (PA) et la contraction musculaire. Cette contraction est involontaire et le rythme est donné par le système nerveux végétatif. Ils forment un réseau tridimensionnel complexe.
- Les cellules cardionectrices sont spécialisées dans l'initiation de l'excitation et dans la conduction de l'excitation.
- Les cellules myoendocrines sécrètent le peptide natriurétique.

Transmission de l'influx nerveux

- Jonctions gap

Type de Vascularisation

- Terminale
- Artères de surface et artères septales
- Possible collatéralité

Evaluation de la perfusion cardiaque

- Scintigraphie myocardique (thallium ou sestamibi) couplée à une épreuve d'effort ou stimulation médicamenteuse
- IRM de perfusion myocardique : injection de gadolinium, étude au cours du premier passage séquence T1, évaluation de la perfusion tissulaire

Particularités de la perfusion

- Notion de réserve coronaire : ratio entre le débit coronaire obtenu en réponse à une vasodilatation maximum en réponse à un stimulus par rapport au débit coronaire de repos
- Notion de viabilité myocardique : myocytes hypoperfusés mais viables

Recanalisation après traitement

- 93% (Widimsky et al 2014)

III.2 Tissu nerveux

Composition

- Deux compartiments
- Les corps cellulaires des neurones (10%) forment la substance grise
- Les cellules gliales dites de soutien (90%) : oligodendrocytes (participant à la formation de myéline), astrocytes (rôle nourricier) et microglie (rôle dans l'inflammation). Elles constituent la substance blanche.

Transmission de l'influx nerveux

- Transmission inter-synaptique
- Libération de neurotransmetteurs

Type de Vascularisation

- anastomotique
- anastomoses extra et intra-crâniennes, superficielles et profondes, base du crâne via le polygone de Willis

Evaluation de la perfusion cérébrale

- IRM de perfusion : nombreuses interprétations possibles selon le paramètre utilisé, étude au cours du premier passage séquence T2 ou T2*
- TEP : gold standard mais non réalisée en routine clinique

Particularités de la perfusion

- Evaluation de la zone de pénombre avec le mismatch : zone hypoperfusée non infarctée

Recanalisation après traitement

- 61% des cas (Widimsky et al 2014)

III.3 Un obstacle de taille : la BHE

Il s'agit d'une barrière entre le SNC et le compartiment sanguin, composé de cellules endothéliales, de péricytes, d'astrocytes et de la lame basale (MEC). On parle d'unité neuro-vasculaire pour décrire les interactions entre les différentes cellules (Del Zoppo et al 2010). Ce couplage neuro-vasculaire permet de moduler le DSC en fonction de la demande.

La réponse de la BHE à l'ischémie cérébrale est une augmentation de perméabilité de la barrière causée par la dégradation de la lame basale avec adhésion avec infiltration de cellules inflammatoires sanguines dans le SNC (figure 3.3).

Cette augmentation transitoire de la perméabilité de la BHE se déroule en deux temps : la première a lieu quelques minutes à la reperfusion, la deuxième à quelques heures de la reperfusion permet la formation d'un œdème vasogénique (Weiss et al 2009). Le passage d'agents pharmacologiques via cette BHE rompue est difficilement prévisible en raison des fluctuations de la perméabilité de cette interface sang-cerveau.

La prise en charge pharmacologique des pathologies neurologiques comme l'AVC est complexe en raison de la faible disponibilité de nombreux médicaments dans le cerveau (Gheris-Egea et al Rev Neurol 2008).

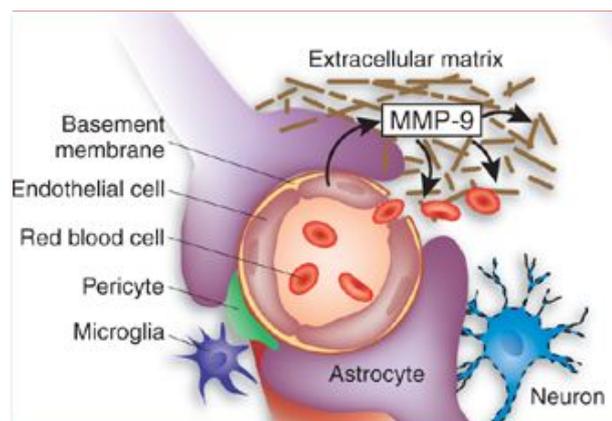


Figure 3.3 Rupture de BHE à la phase aigüe d'un AVC (Zlokovic Nature med 2006)

Le tableau 3.1 résume les principales différences entre ces deux organes vitaux dans un contexte d'ischémie.

SYNTHESE

L'AVC et l'infarctus du myocarde sont deux pathologies similaires en termes de mécanismes : l'obstruction artérielle conduit à une nécrose tissulaire. Cependant, ces deux organes diffèrent dans la propagation de l'ischémie. La prise en charge est différente en termes de fenêtre et de moyens thérapeutiques. Dans le cerveau, la BHE constitue un obstacle majeur dans la prise en charge pharmacologique des patients en phase aiguë d'un AVC.

		Tissu Cardiaque	Système nerveux central
<i>Organisation</i>		3 couches endocarde myocarde épicarde	2 compartiments substance grise/substance blanche + BHE
<i>Cellules constitutives</i>		Cardiomyocytes communs Cellules cardionectrices Cellules myoendocrines	Neurones Cellules gliales oligodendrocytes, astrocytes, microglie
<i>Communication intercellulaire</i>		Jonctions gap inter-myocytes	Nombreuses connexions inter-neurales + neurotransmetteurs
<i>Type de vascularisation</i>		Terminale	Anastomotique
<i>Situation d'ischémie</i>		Début: sous-endocarde dès 30min Direction: transmurale, épicarde Maximum en 3 à 6h	Immédiate Centre de l'infarctus extension à la pénombre Mort de 2 millions de neurones toutes les minutes
<i>Fenêtre thérapeutique</i>		24h	3-4h30
<i>Etiologie</i>		Uniforme Occlusion thrombotique par rupture de plaque	Multi-factorielle Athérosclérose, Cardio-embolique, Microangiopathie cérébrales, Autres causes spécifiques
<i>Zone à risque</i>		Zone de viabilité myocardique	Zone de pénombre
<i>Reperfusion</i>	<i>Techniques</i>	Dose de charge de clopidogrel Fibrinolyse IV Angioplastie coronaire	Fibrinolyse IV Thrombectomie endovasculaire en cours d'évaluation
	<i>Similitudes</i>	Efficacité de la thrombolyse IV Pas de supériorité de la thrombolyse IA Intérêt des techniques endovasculaires	
	<i>Efficacité</i>	93% des cas	61% des cas
	<i>Limites</i>	Complications liées à la coronarographie	Courte fenêtre thérapeutique Approche multidisciplinaire Tortuosité et fragilité artérielle Manque de données sur la combinaison avec un traitement anti-thrombotique Risque de complications hémorragiques intra- crâniennes Longues courbes d'apprentissage
<i>Evaluation de la perfusion</i>		Différée Scintigraphie myocadique IRM de perfusion: arrivée de gadolinium dans le secteur interstitiel, technique de premier passage T1 Information sur la perfusion tissulaire	En urgence PET scan IRM de perfusion: paramètres de la microvascularisation cérébrale, technique de premier passage T2* Pas de quantification possible Pas d'information sur la perfusion tissulaire
<i>Evaluation de la recanalisation</i>		Coronarographie score TIMI	Artériographie, angioscanner ou angio-IRM score TIC1, AOL

Tableau 3.1 Le cœur et le cerveau face à l'ischémie

CHAPITRE IV

EXPERIENCE LYONNAISE D'UNE TRANSLATION CŒUR CERVEAU

EVALUATION DE LA CYCLOSPORINE EN POST-CONDITIONNEMENT DANS L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

I. Introduction

Le volume final de l'infarctus est un marqueur prédictif important du pronostic fonctionnel des AVC (Schwamm et al Stroke 2010). Le traitement est la reperfusion précoce par thrombolyse (rtPA) (The National Institute of neurological disorders 1995 ; Hacke et al 1998, Hacke et al 2008 ; Olivot et al 2013). Des études expérimentales ont montré que la reperfusion est à double tranchant et peut avoir des effets délétères, incluant la mort neuronale. Des thérapies de neuroprotection avant la reperfusion ont été testées afin de diminuer l'infarctus final et de potentialiser les bénéfices d'une reperfusion précoce (Albers et al 2011). A ce jour, aucun médicament neuroprotecteur n'est disponible pour traiter l'AVC en dépit d'un grand nombre d'études précliniques réalisées (Fisher et al 2011). La reperfusion déclenche un nombre d'événements pathologiques incluant l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP) de la mitochondrie connu pour jouer un rôle crucial dans les dommages cérébraux irréversibles (Crompton et al 1990 ; Schnizel et al 2005). Dans les conditions saines, le PTP est fermé et la membrane mitochondriale interne est imperméable à presque tous les métabolites et les ions. Au moment de la reperfusion faisant suite à une ischémie prolongée, le PTP s'ouvre et permet le passage des molécules inférieures à 1500 Daltons qui s'équilibrent de part et d'autre de la mitochondrie. Le gradient électrochimique mitochondrial s'effondre entraînant une diminution puis un arrêt de synthèse d'ATP ainsi que la dégradation de l'ATP par des enzymes qui accélèrent la perte énergétique liée aux lésions ischémiques (Bernardi et al 1996). Des facteurs pro-apoptotiques comme le cytochrome c sont libérés dans le cytosol. Le rôle clé de l'ouverture du PTP dans les lésions de reperfusion a été mis en évidence par des travaux expérimentaux montrant que la cyclosporine, un puissant inhibiteur du PTP, peut réduire la taille de l'infarctus final lorsqu'elle est administrée au moment de la reperfusion dans différents organes incluant le cerveau (Argaud (a) et al 2005 ; Borlongan et al 2005 ; Korde et al 2007 ; Cho et al 2013). Dans une étude récente, nous avons démontré que la cyclosporine, injectée en bolus par voie intraveineuse immédiatement après angioplastie coronaire, permettait de diminuer de manière significative la taille de l'infarctus final (Piot et al 2008).

Le cerveau et le cœur partagent des mécanismes physiopathologiques communs liés aux lésions de reperfusion. Dans cette étude pilote, l'objectif était de montrer que l'administration de cyclosporine au moment de la thrombolyse pouvait réduire la taille de l'infarctus final, mesuré par

imagerie de résonance magnétique (IRM), la méthode de référence pour l'imagerie des études de phase II dans l'AVC (Whitehead et al 2009 ; Ebinger et al 2009 ; Widimsky et al 2014).

II. Matériels et méthodes

II.1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée, réalisée dans 8 centres hospitalo-universitaires et deux centres régionaux tertiaires en France. La cyclosporine était achetée grâce à des subventions institutionnelles et le producteur de ce médicament n'a joué aucun rôle dans cette étude. L'étude a été menée selon la Déclaration d'Helsinki (version 1996), les recommandations de bonne pratique européennes (version 11, juillet 1990) et la loi française. Le protocole et le design de l'étude ont été lus et approuvés par le comité d'éthique local. Tous les patients ou leurs parents proches ont donné un consentement écrit avant l'inclusion dans l'étude. Cette étude a été enregistrée en tant que : ClinicalTrials.gov : NCT01527240.

II.2 Population de l'étude

Les patients étaient éligibles si âgés de 18 à 85 ans, sans aucun handicap neurologique au préalable, présentant un infarctus cérébral de la circulation antérieure et un score NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) compris entre 6 et 18, et si la prise en charge s'effectuait dans les 4.5 heures après le début des symptômes.

Les patients ayant une allergie à la cyclosporine, un antécédent d'insuffisance rénale ou une créatinine plasmatique au dessus de 120 μmol par litre (1.36 mg par decilitre), une insuffisance hépatique, une hypertension artérielle mal contrôlée, les femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception étaient exclus de l'étude. L'autre critère d'exclusion était un antécédent de dysfonctionnement immunitaire (lymphome, cancer, sérologie positive pour le virus de l'immunodéficience acquise, hépatite virale) les six mois précédents l'accident neurologique.

II.3 Protocole expérimental

Avant administration de rt-PA (Alteplase_Boehringer Ingelheim), les patients qui possédaient les critères d'inclusion étaient randomisés de manière aléatoire dans le groupe cyclosporine ou placebo. La randomisation était réalisée par un ordinateur. Des enveloppes numérotées et scellées étaient distribuées dans chaque unité neurovasculaire et n'étaient ouvertes qu'après que le consentement du patient ait été donné.

Dans les cinq minutes après administration de rt-PA, les patients recevaient un autre bolus de 2.0 mg par kilogramme de poids corporel de cyclosporine (Sandimmune®, Novartis) ou un volume équivalent de solution saline. La cyclosporine était diluée dans une solution saline par des infirmières en charge de l'étude qui préparaient les traitements dans chaque centre.

Le médicament ou le placebo étaient injectés à travers un cathéter positionné dans une veine au pli du coude. Les médecins s'occupant du recrutement et du suivi des patients ne connaissaient pas le résultat de la randomisation durant toute la durée de l'étude. Le code attribué au traitement restait inconnu de l'équipe participant au suivi clinique ou à l'analyse des données.

II.4 Evaluation clinique

Les patients étaient évalués cliniquement au moment de l'inclusion, à un, 5 et 30 jours après randomisation. Le devenir clinique à 90 jours était évalué par le score de Rankin modifié (mRS), allant de 0 à 6, un haut score signifie un handicap conséquent. Cette évaluation était effectuée par un neurologue aveugle du traitement reçu et n'ayant pas participé à l'évaluation clinique à la phase aiguë. Les patients ayant un score mRS compris entre 0 et 1 étaient considérés comme ayant un bon pronostic. Les neurologues étaient entraînés et certifiés dans l'utilisation de ces échelles cliniques.

II.5 Imagerie de l'infarctus cérébral

Les méthodes d'imagerie médicale utilisées dans cette étude étaient en accord avec les recommandations actuelles (Wintermark et al 2008). Le premier moyen d'imagerie était l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les séquences réalisées étaient : diffusion, 3D time of flight (TOF), angiographie des artères intracrâniennes, écho de gradient (EG). La perfusion cérébrale était optionnelle et dépendait des pratiques locales. En cas de contre-indication à l'IRM, un scanner était réalisé. Le protocole scanner incluait une séquence sans injection et une angiographie scanner des artères intracrâniennes et des artères cervicales. Le site d'occlusion des

artères cérébrales était classifié comme : « proximal » lorsque le site d'occlusion était l'artère carotide interne (ACI) et/ou la portion proximale de l'artère cérébrale moyenne (ACM), et « distal » lorsque l'occlusion artérielle était au niveau du segment M2 de l'ACM. La recanalisation précoce, évaluée entre 3 et 6 heures après la thrombolyse était évaluée par le score Arterial Occlusive Lesion (AOL) (0=pas de recanalisation de l'occlusion, 1=recanalisation incomplète ou partielle de l'occlusion sans flux distal, 2= recanalisation incomplète ou partielle de l'occlusion avec flux distal, 3= recanalisation complète avec flux distal). La recanalisation était considérée comme effective pour les patients avec un score AOL à 2 ou 3. De manière systématique, à 24 heures de la thrombolyse, des imageries sans injection de produit de contraste (scanner ou IRM-EG) permettaient d'évaluer la présence de transformation hémorragique (TH). Une TH d'un infarctus cérébral était définie selon les critères décrits dans l'étude ECASS II (Hacke et al 1998). Une IRM de suivi avec séquence T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) obtenue 30±15 jours était réalisée afin de déterminer la taille de l'infarctus final, objectif principal de l'étude.

La classification TOAST permettait de classer les étiologies des infarctus cérébraux, après réalisation des examens complémentaires conformes aux recommandations actuelles (Adams et al 1993).

II.6 Evaluation de la taille de l'infarctus

A l'admission (avant traitement), la taille de l'infarctus était mesurée par les séquences de diffusion. Les IRM étaient interprétées par un radiologue certifié, aveugle du traitement reçu et du devenir clinique. Les lésions sur les séquences de diffusion et de FLAIR étaient délimitées par deux procédures faisant appel à deux logiciels d'analyse d'image NEUROI (<http://www.nottingham.ac.uk/research/groups/clinicalneurology/neuroi.aspx>) et MIPAV (<http://mipav.cit.nih.gov/index.php>) , qui permettent respectivement la délimitation semi-automatique des régions d'intérêt et ensuite la correction manuelle.

II.7 Evaluation de la sécurité de l'étude

Les constantes hémodynamiques étaient notées à l'inclusion et à différents moments définis. Les patients qui présentaient une augmentation d'au moins quatre points du score NIHSS dans la première semaine bénéficiaient d'imageries répétées. Concernant l'innocuité de

l'administration de cyclosporine, des bilans biologiques de routine tels que le dosage de la créatinine, le bilan hépatique étaient réalisés à l'inclusion, à 24 et 72 heures après traitement. Des effets secondaires majeurs étaient définis par la présence d'hématome symptomatique, l'aggravation du score neurologique (une augmentation d'au moins 4 points au NIHSS), ou d'autres complications (embolie pulmonaire, décompensation cardiaque majeure ou sepsis).

II.8 Analyses statistiques

Pour calculer la taille de l'échantillon ciblé dans cette étude, nous avons utilisé des données d'articles publiés décrivant la taille de l'infarctus cérébral des patients recevant une thrombolyse et également des informations recueillies dans notre base de données. Nous avons fait l'hypothèse que l'administration de cyclosporine pouvait réduire la taille de l'infarctus de 20%. Pour un pouvoir statistique de 80% et une probabilité de 0,05 pour une erreur de type I, nous avons calculé que la taille de l'échantillon devrait être de 126 patients (63 dans chaque groupe). Toutes les analyses étaient préspecifiées et réalisées par des experts indépendants, aveugles du traitement reçu. Tous les patients subissant la randomisation étaient inclus en intention de traiter pour la sécurité et le devenir clinique. L'analyse de l'objectif principal (la taille finale de l'infarctus) était faite uniquement chez les patients ayant bénéficié de l'IRM à J30, selon le principe de l'intention de traiter modifiée.

Les données étaient reportées comme moyenne et déviation standard ou médiane, les catégories variables et l'écart interquartile comme fréquence et pourcentage. La distribution normale pour les variables continues était évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons inter-groupes étaient réalisées par le test de Student ou le test Wilcoxon rank-sum pour les variables continues et le test de Fisher pour les catégories variables. Les analyses de sous groupes additionnels permettaient de comparer la taille de l'infarctus final entre les deux groupes selon le statut de recanalisation et le site d'occlusion, en utilisant le test de Wilcoxon rank-sum. Concernant le devenir clinique à 90 jours, le score binaire de mRS était croisé avec le type de traitement reçu. Les résultats étaient évalués avec l'utilisation d'un test de Fisher exact bilatéral. Une comparaison entre l'incidence des effets indésirables cumulés et de la mortalité à 90 jours entre les deux groupes était permise grâce à un test de Fisher exact. Toutes les valeurs de P reportées de manière bilatérale.

III. Résultats

III.1 Caractéristiques de la population de l'étude

D'octobre 2009 à juillet 2013, 127 patients ont été randomisés dans les deux groupes de l'étude (figure 4.1). Les caractéristiques démographiques et les facteurs de risques étaient équilibrés dans les deux groupes sauf pour les antécédents de fibrillation auriculaire qui étaient plus élevés chez les patients contrôles comparés au groupe cyclosporine (tableau 4.1). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant : le score NIHSS à l'entrée, le temps entre le début des symptômes et la thrombolyse, le site d'occlusion artérielle (tableau 4.1). Pour les patients ayant satisfait au critère de jugement principal (n=110), le taux de recanalisation n'était pas significativement différent entre les deux groupes, 65% (n=32) dans le groupe cyclosporine contre 59% (n=35) dans le groupe placebo.

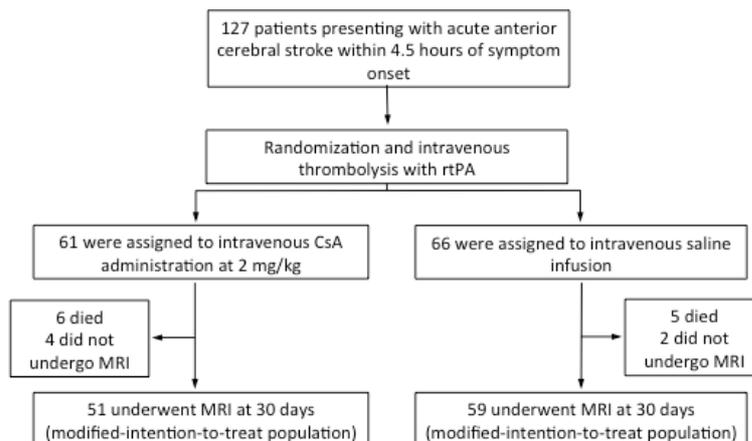


Figure 4.1 Diagramme consort de l'étude

	Cyclosporine (n = 61)	Control (n = 66)	P Value
Age (yrs)	67±11	68±13	0.72
Male gender no (%)	32 (52%)	33 (50%)	0.86
Baseline median NIHSS (IQR)	12(8-15)	13(10-16)	0.15
Risk factors for stroke			
Dyslipidemia, no(%)	21 (34%)	21 (32%)	0.85
Smoking, no(%)	26 (43%)	24 (37%)	0.47
Hypertension, no(%)	37 (61%)	30 (45%)	0.10
Diabetes, no(%)	7 (12%)	8 (12%)	0.94
TIA, Stroke no(%)	6 (10%)	5 (8%)	0.75
Atrial Fibrillation History, no(%)	8 (13%)	19 (29%)	0.04
Myocardial Infarct History, no(%)	4 (7%)	7 (11%)	0.53
Stroke Etiology- no(%)			0.58
Cardio-embolic	26 (42)	36(54)	
Athero-thrombotic	22(36)	20(30)	
Arterial dissection	3(5)	2(3)	
Unknown	10(17)	8(12)	
Baseline Blood Pressure (IQR) (mmHg)	146(133-157)	140(128-162)	0.43
Time from stroke onset to initial MRI (min)	121±47	111±44	0.09
Time from stroke onset to thrombolysis (min)	161±47	149±46	0.09
Occlusion Site (Distal/Proximal) no	31 / 30	28 / 38	0.34
Baseline Infarct Size at admission by MRI (IQR) – mL	18.9 (6.7; 44.5)	14.7(8.0; 39.9)	0.71

Tableau 4.1 Caractéristiques cliniques et IRM des patients à l'entrée

III.2 Taille de l'infarctus

A l'admission, une séquence de DWI était réalisée lors de l'imagerie par IRM chez 96 des 110 patients soit 87% des patients (52 sur 59 du groupe contrôle contre 44 sur les 51 du groupes cyclosporine). Il n'y avait pas de différence au niveau de la taille de l'infarctus initial entre les deux groupes : 18.9 ml IQR [6.6 ; 44.5ml] dans le groupe CsA versus 14.7ml IQR [8.0 ; 39.9ml] dans le groupe contrôle (p=0.71).

La deuxième IRM était réalisée dans les 30±15 jours après l'AVC. L'analyse primaire a montré une réduction non significative de 24% de la taille de l'infarctus sur les séquences T2-FLAIR dans le groupe CsA versus le groupe contrôle, avec un volume médian de 21.8 ml IQR [de 5.1 à 62.2ml] versus 28.8 ml IQR [de 7.7 à 95ml] respectivement (p=0.18).

Chez les patients avec occlusion proximale et recanalisation efficace, nous avons observé une réduction significative de la taille de l'infarctus final dans le groupe CsA comparé au groupe contrôle, avec une taille d'infarctus médiane de 14.9ml IQR [de 1.3 à 23.2ml] versus 48.3ml IQR [de 34.5 à 118.2ml] respectivement ($p=0.009$). Les patients traités par CsA avec occlusion distale et recanalisation efficace n'ont pas de diminution significative de la taille de l'infarctus final comparé au groupe placebo, 24.8ml IQR [de 8.5 à 38.6 ml] versus 10.9ml IQR [de 3.1 à 28.0ml] respectivement ($p=0.21$).

III.3 Devenir clinique à 3 mois

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant le niveau de dépendance à 3 mois. 41% des patients avaient un score mRS entre 0 et 1 dans le groupe CsA contre 40% dans le groupe contrôle ($p=0.56$).

III.4 Sécurité de la CsA

Nous avons rapporté 11 décès avant J90, 10 de ces décès se sont produits avant l'IRM à J30. Les effets indésirables graves étaient superposables dans les deux groupes : hématomes symptomatiques (CsA=4, placebo=3), infarctus cérébral malin (CsA=7, placebo=6) ou complications non neurologiques : embolie pulmonaire (CsA=1, placebo=1), défaillance cardiaque (CsA=3, placebo=2). Nous n'avons pas détecté de modification de la fonction rénale ou hépatique après l'administration de CsA.

IV. Discussion

Dans cette étude pilote, l'administration de CsA comparée au placebo, en combinaison avec la thrombolyse, est sans danger et est associée à une réduction non significative de la taille de l'infarctus final chez les patients présentant un AVC aigu. Une diminution significative a été observée dans le sous-groupe de patients avec recanalisation au niveau d'une artère proximale.

Les études cliniques en cardiologie ont rapporté une réduction significative de la taille de l'infarctus du myocarde lorsque la CsA était administrée immédiatement à la reperfusion par angioplastie lors de la coronarographie (Piot et al 2008). Une méta-analyse récente a montré que les traitements de reperfusion restent moins efficaces dans l'AVC que pour l'IDM, que ce soit par

thrombolyse ou par traitement endovasculaire (Patel et al 2013). Le taux de recanalisation dans cette étude était de 61% (contre 93% dans les études cardiologiques), il peut en partie expliquer le manque de réduction significative de la taille de l'infarctus après l'administration de CsA qui cible de manière spécifique les lésions de reperfusion.

La réduction significative du volume de l'infarctus final chez les patients ayant bénéficié d'une recanalisation efficace d'une artère proximale est en accord avec les observations des études pré-cliniques et cliniques de la CsA dans l'IDM. En effet la CsA permet une réduction maximale de la taille de l'IDM finale chez les patients avec occlusion proximale (Staat et al 2005). Bien que la reperfusion endovasculaire soit associée à un pronostic clinique favorable quel que soit la localisation de l'occlusion, le bénéfice semble être plus important pour les patients avec occlusion proximale (ACI ou ACM) (Lemmens et al 2013). La CsA pourrait être protectrice lors des reperfusions par voie endovasculaire d'occlusions proximales.

Les données expérimentales suggèrent que les lésions d'I/R peuvent être évitées en partie par l'intervention au moment de la reperfusion des techniques de post-conditionnement (Zhao et al 2003 ; Zhao et al 2006, Pignarato et al 2008). Le mécanisme de cette neuroprotection semblerait impliquer la limitation de ROS et la modulation de la voie Akt et de la PKC (Gao (b) et al 2008, Zhao et al 2012). Quelques études rapportent que par la modulation de ces voies, le post-conditionnement peut inhiber le PTPm de la même manière que la cyclosporine (Argaud (b) et al 2005, Osman et al 2011). En effet, la cyclosporine ou ses analogues immunosuppresseurs NIM811 peuvent réduire la taille de l'infarctus final dans les suites d'une ischémie focale sur des modèles animaux (Korde et al 2007 ; Cho et al 2013). La cyclosporine se lie à une protéine chaperonne la cyclophiline D, un composant clé de la perméabilité du PTP. Elle joue un rôle essentiel dans l'ouverture du PTPm et son inhibition protège les souris des lésions d'I/R (Schnitzel et al 2005 ; Baines et al 2005 ; Nakagawa et al 2005). L'ouverture du PTPm semble se faire dans les premières minutes de reperfusion suite à une ischémie prolongée et pourrait jouer un rôle dans les lésions d'I/R (Fisher et al 2003).

D'autres méthodes, comme le per-conditionnement par ischémie d'un membre à distance, ont été essayées en clinique (Hougaard et al 2014). Cette approche ne montre pas d'effet significatif sur la pénombre sauvée, la taille de l'infarctus ou la croissance lésionnelle mesurée en IRM.

V. Conclusion

Cette étude de phase II n'a pas démontré d'effet bénéfique global de la CsA couplée à la thrombolyse intraveineuse dans la prise en charge des AVC aigu. Cependant, pour un sous groupe de patients avec une occlusion proximale, l'administration de CsA pourrait avoir un effet bénéfique. Un essai de phase III est nécessaire pour déterminer si la CsA, administrée au moment de la recanalisation, peut améliorer le devenir clinique des patients en phase aigue d'un AVC.

EVALUATION DE LA CSA COUPLEE A LA THROMBOLYSE, ETUDE D'IRM LONGITUDINALE PAR SEGMENTATION SUBSTANCE GRISE/SUBSTANCE BLANCHE

I. Introduction

La substance grise (SG) et la substance blanche (SB) ne sont pas égales face à l'ischémie en raison de cascades neuroinflammatoires différentes selon le compartiment cellulaire (Ho et al 2005). La substance blanche représente plus de la moitié du cerveau chez l'homme (Matute et al 2013). La majorité des AVC touche les deux compartiments ; et dans 25% des cas, la lésion est uniquement dans la SB (Matute et al 2013). Le volume sanguin cérébral (CBV) et le débit sanguin cérébral (CBF) sont plus élevés dans la SG ce qui la rend plus vulnérable à l'ischémie (Bristow et al 2005 ; Arakawa et al 2006).

L'enjeu de la neuroprotection est de cibler spécifiquement des mécanismes de neuroinflammation au sein de la SG et de la SB (Dewar et al 1999 ; Falcao et al 2004).

En conséquence, nous avons évalué la croissance lésionnelle au sein des deux compartiments (SB et SG) dans les deux bras thérapeutiques et déterminé le volume de pénombre épargnée et sa répartition en SB et SG par une approche IRM séquentielle.

II. Matériels et méthodes

Le protocole expérimental est décrit précédemment. Les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'une IRM à J0 et à J15-30.

II.1 Protocole IRM

Données anatomiques

La séquence de diffusion (DWI) (TR/TE=3400/93ms, résolution=1.2*1.2*6.5mm) était acquise avec 6 combinaisons de vecteurs de gradient de diffusion utilisant les valeurs de b à 0, 500 et 1000s/mm². Les cartes de coefficient apparent de diffusion (ADC) étaient calculées en utilisant les méthodes standard (Le Bihan et al 1986).

Une angiographie en séquence de temps de vol (TOF pour Time Of Flight ») (130 coupes, épaisseur=1.4mm, TR/TE=25/3.4ms, matrice de 560*560, champ de vue de 220*180mm et 5.3minutes de temps d'acquisition) était réalisée.

Une séquence écho de gradient (GRE) pondérée T_2^* était réalisée avec les caractéristiques suivantes : TR/TE=784/26ms, résolution=0.0*0.9*6mm.

Enfin une séquence en inversion récupération pondérée T_2 avec atténuation des fluides (FLAIR) était réalisée avec TR/TE=8690/10ms, TI=2300ms, résolution=0.9*0.9*6mm.

Toutes les séquences étaient acquises dans un plan axial (figure 4.2).

Etude basale de perfusion

En plus des séquences anatomiques, une séquence de perfusion (PWI) était réalisée par imagerie dynamique en écho de gradient, echo planar imaging (GE-EPI) (20 coupes contiguës, épaisseur=6.5mm, TR/TE=1550/30ms, matrice 128*128, champ de vue de 230*230mm), après injection d'un bolus de 0.1mmol/kg de gadolinium-DOTA (0.1 mmol/kg, Guerbet, France).

II.2 Traitement des données, segmentation et analyse statistique

L'analyse des données était réalisée avec les logiciels Matlab (MathWorks Inc., Natick, MA, USA) et SPM8 (SPM, Welcome Department of Imaging Neuroscience, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

Données anatomiques

La séquence T_2^* était segmentée en substance grise (SG), substance blanche (SB) et liquide cébrospinal (LCS) en utilisant SPM afin d'obtenir des cartes de probabilité à priori. La segmentation des noyaux gris centraux (NGC = noyau caudé, pallidum, putamen et thalami) était réalisée manuellement par un clinicien expérimenté grâce au logiciel the Medical Imaging and Interaction Toolkit (MITK, www.mitk.org). Ensuite, en utilisant les masques binaires des NGC obtenus et les cartes de probabilité de WM, GM et LCS avec un seuil à 0.5, les volumes moyens de SG, SB et LCS étaient cartographiés pour chacun des sujets (figure 2).

Analyse des données de perfusion

Les étapes de pré-traitements incluaient des corrections dans le plan (réalignement) de chaque dynamique. La fonction artérielle d'entrée était extraite au niveau d'une coupe contenant l'artère cérébrale moyenne. Ensuite, les cartographies de temps de transit moyen (MTT) et de temps au

maximum (T_{max}) étaient calculées au pixel près avec une approche de déconvolution. Cette approche est basée sur une valeur singulière de décomposition, utilisant une méthode insensible au temps d'arrivée du traceur et d'une régulation automatique des oscillations (Ostergaard et al 1996 ; Wu et al 2003).

Le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) était estimé à partir de l'aire sous la courbe de la concentration du voxel. Pour obtenir des cartes quantitatives, le CBV moyen était normalisé à 5% dans la substance grise au niveau de l'hémisphère controlatérale. Les cartes de MTT et de T_{max} étaient estimées à partir de l'aire sous la courbe et du temps au maximum de la fonction déconvoluée, respectivement (Meier et al 1954). Le rCBF était calculé d'après le théorème du volume central à partir du CBV et du MTT calculés précédemment.

Données de coregistration

Pour chaque patient, les images segmentées, les cartes paramétriques en FLAIR et en perfusion étaient coregistrées aux cartes d'ADC. Après coregistration, la résolution spatiale était de 1.2*1.2*6.5mm. De plus, la séquence FLAIR et les cartes de perfusion basale et d'ADC étaient obtenues pour chaque sujet.

Analyse des régions d'intérêt

3 régions d'intérêt (ROI) étaient manuellement tracées sur chaque coupe par des cliniciens expérimentés, sans connaissance des bras thérapeutiques, à l'aide du logiciel MITK.

La figure 4.3 présente les 3 régions d'intérêt :

- ROI_{Diff} : infarctus sur la séquence de DWI initiale
- ROI_{Flair} : infarctus sur la séquence de FLAIR final
- ROI_{Tmax} : zone anormale sur les séquences de PWI avec un seuil à 6s

Deux paramètres ont été évalués:

1/ Evaluation de la croissance lésionnelle

- Globale : zone en hypersignal sur le FLAIR final (FLAIR+) mais non visible sur la séquence de diffusion initiale (DWI-)
- Dans la SG : zone FLAIR+, DWI –
- Dans la SB : zone FLAIR+, DWI-

2/ Evaluation de la pénombre sauvée (« salvage penumbra »)

- Globale : zone avec anomalie en T_{max} ($T_{max} +$) sans anomalie sur le FLAIR final (FLAIR-)
- Dans la SG : $T_{max} +$, FLAIR -
- Dans la SB : $T_{max} +$, FLAIR -

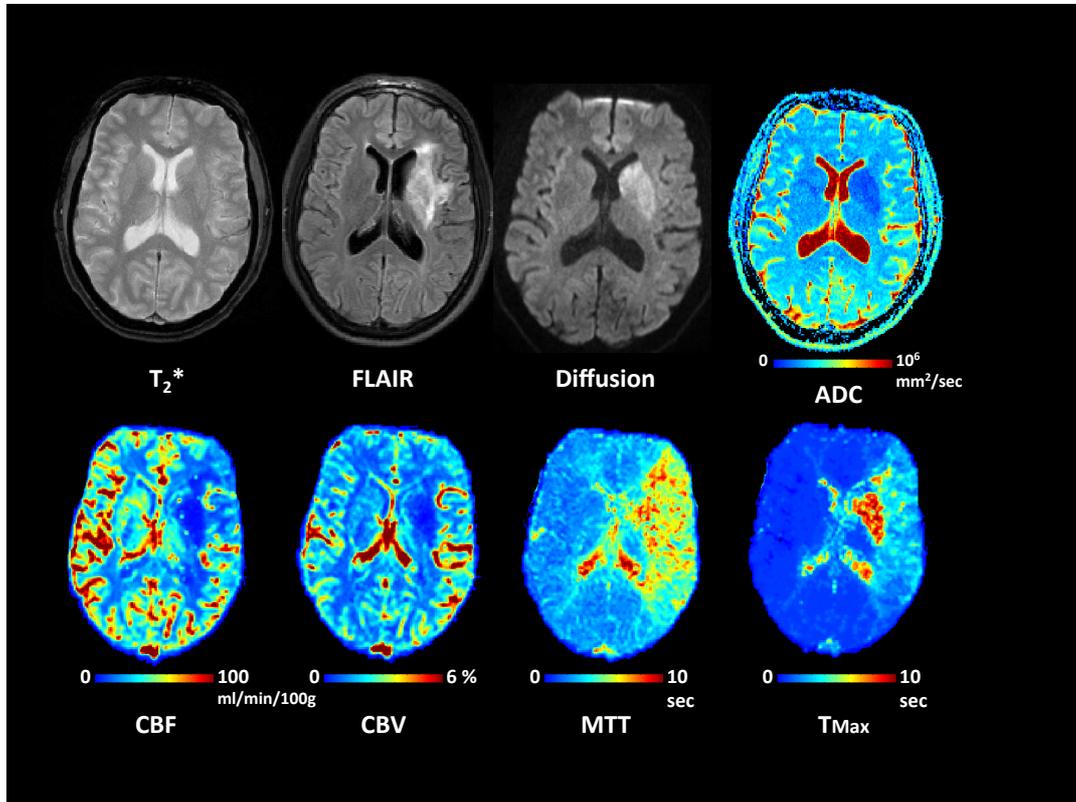


Figure 4.2 Séquences d'IRM obtenues T2*, FLAIR, DWI et PWI avec les différents paramètres utilisés

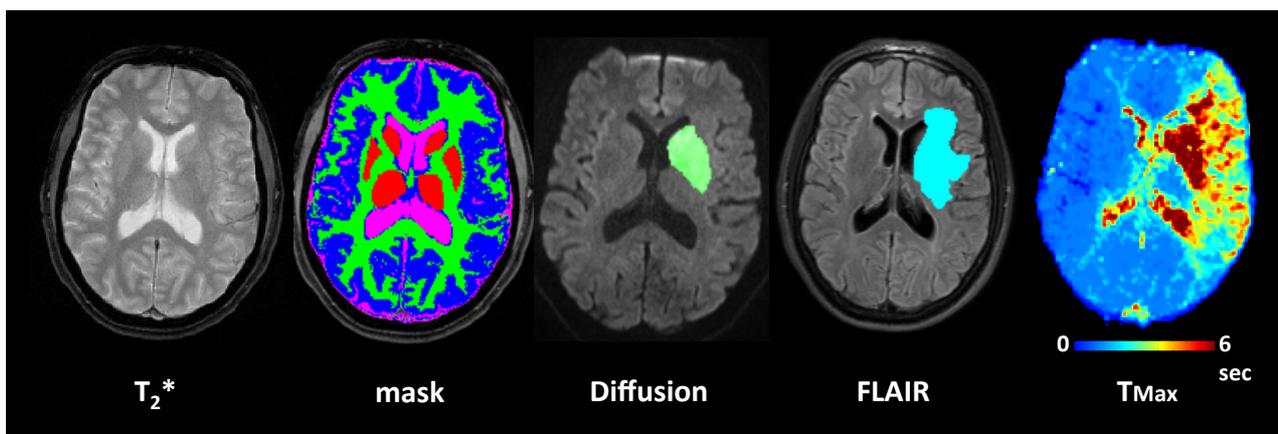


Figure 4.3 Différents masques issus des données IRM. De gauche à droite : Segmentation à partir du T₂*, masques SG (bleu + rouge), SB (vert), LCR (violet), masque de diffusion (vert), masque de flair (bleu cyan), Cartographie de T_{max}

Des analyses statistiques non paramétriques (Wilcoxon signed-rank test) ont été réalisées pour comparer la distribution compartimentale des volumes d'infarctus parmi les patients selon les 2 groupes, à l'aide du logiciel r-project (www.r-project.org/).

III. Résultats préliminaires

III.1 Inclusion des patients

127 patients étaient randomisés dans l'étude. La figure 4.4 résume les patients inclus pour l'étude de segmentation. 84 patients ont bénéficié de toutes les séquences d'IRM requises pour notre étude de croissance lésionnelle (41 dans le groupe CsA, 43 dans le groupe placebo). La réalisation de la perfusion étant optionnelle dans le cadre de l'étude, seuls 25 patients dans le groupe CsA et 18 dans le groupe contrôle ont bénéficié d'une séquence de PWI.

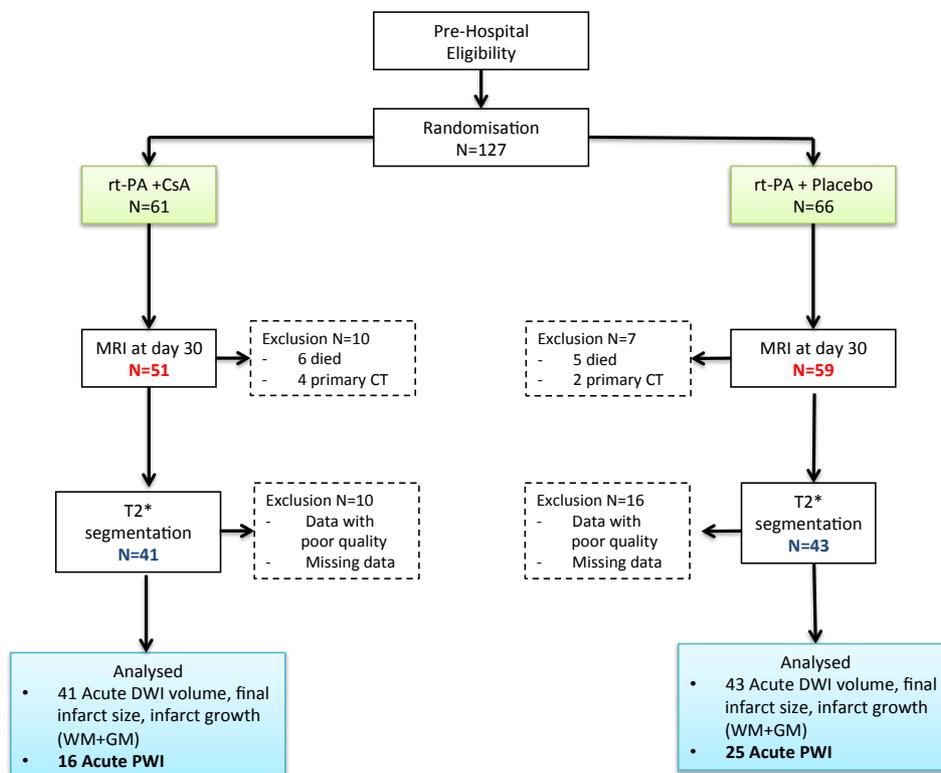


Figure 4.4 Diagramme Consort étude segmentation

III.2 Caractéristiques des patients (tableau 4.2)

	Csa N=41	Control N=43
Median age	73 (27-85)	69 (34-81)
Men	23 (56%)	19 (44%)
NIHSS at admission	12(4-18)	13(6-19)
DWI, mL, median	16,15(0,90-114,31)	18,02(0,82-173,88)
FLAIR, mL, median	20,57(0,29-220,74)	26,91(1,3-205,6)

Tableau 4.2 Caractéristiques des patients à l'entrée et des volumes d'infarctus initiaux et finaux

III.3 Données IRM

1/ Evaluation de la croissance lésionnelle

- Croissance lésionnelle : Flair total

Absence d'effet de la CsA sur la taille de l'infarctus final ($p=0,39$).

- Croissance lésionnelle : dans la SG (figure 4.5)

Absence d'effet de la CsA sur le volume lésionnel final dans la SG ($p=0.66$).

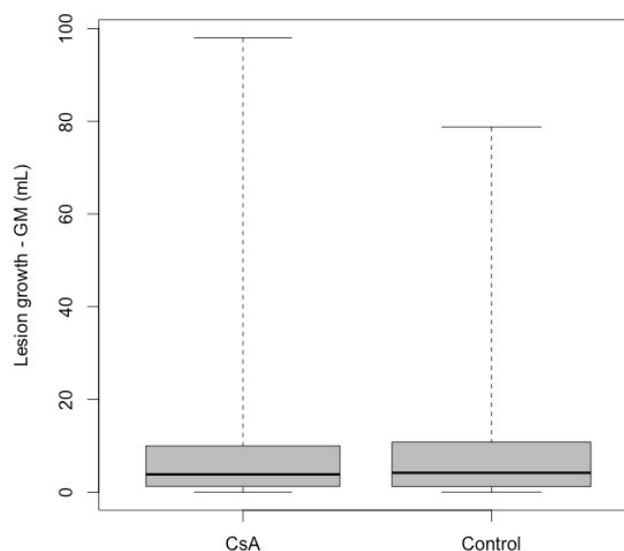


Figure 4.5 Distribution du volume de la lésion finale dans la SG selon les deux groupes CsA versus Placebo 80

- Croissance lésionnelle : dans la SB (figure 4.6)

Pas d'effet de la CsA sur le volume lésionnel final dans la SB (p=0.23)

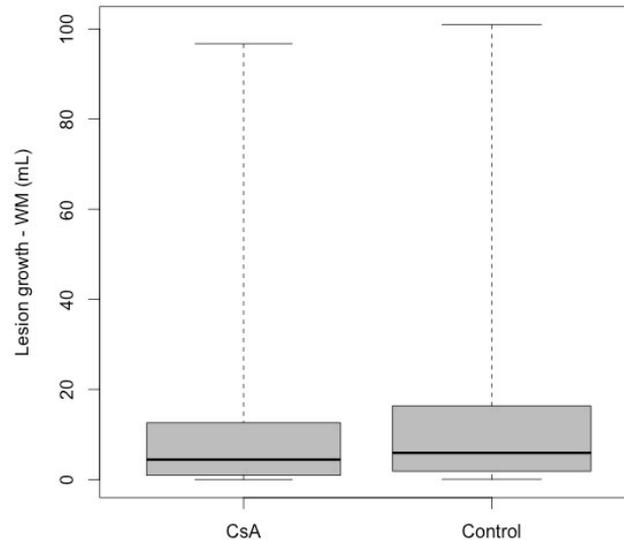


Figure 4.6 Distribution du volume de la lésion finale dans la SB selon les deux groupes CsA versus Placebo

2/ Evaluation de la zone de pénombre sauvée

Il n'y a pas de différence significative de pénombre sauvée dans la SB ou dans la SG selon les deux groupes (p=0.37, p=0.45 respectivement).

IV. Discussion

La CsA n'a pas démontré d'efficacité sur le critère principal, la réduction de la taille de l'infarctus final. Les données concernant la segmentation ne montrent pas de différence de croissance lésionnelle au sein des deux compartiments WM versus GM. Le faible effectif des patients ayant bénéficié des séquences de perfusion constitue une limite majeure à l'interprétation des données concernant l'évaluation de la pénombre.

La SG est plus vulnérable que la SB. Les seuils conduisant à l'infarctus sont plus élevés dans la SG (CBV=1.67ml/100g, ADC=918*10⁻⁶mm²/s) que dans la SB (CBV=1.19ml/100g,

ADC=805*10⁻⁶mm²/s) dans les 24 heures d'un AVC (Bristow et al 2005 ; Arakawa et al 2006). Considérer un seuil de paramètre de perfusion unique pour les deux compartiments a tendance à surestimer le volume de SB et de sous-estimer le volume de SG à risque (Simon et al 2005).

L'extension des lésions ischémiques au sein de la substance blanche est généralement plus rapide. En effet, l'ischémie provoque un effondrement du cytosquelette des axones avec interruption de la transmission du signal électrique vers les zones synaptiques, ainsi qu'un gonflement des oligodendrocytes de 30 minutes à 3 heures après ischémie (Dewar et al 1999 ; Petty et al 1999). Paradoxalement, SB semble plus résistante que la SG (Falcao et al 2004). D'une part, le seuil d'ischémie est plus bas, d'autre part, l'accumulation d'adénosine responsable d'un effet protecteur en retardant l'entrée de calcium en intra-cellulaire (Dohmen et al 2001 ; Falcao et al 2004). Un mécanisme d'autoprotection a été observé dans la SB avec intervention des récepteurs GABA et adénosine A₁. Ces deux phénomènes entraînent l'activation de la PKC. On parle de « tolérance ischémique » (Phan et al 2011).

S'agissant de l'épargne de la pénombre (« salvage penumbra »), il semble qu'une action préférentielle sur la SB serait pertinente dès lors que le passage de la pénombre à l'infarctus serait plus lent dans ce secteur en raison d'une plus grande résistance à l'ischémie (Koga et al 2005). Cette action est d'autant plus justifiée que la réversibilité des lésions en diffusion touche plus souvent la SB (Tisserand et al 2014). De plus, la localisation de cette zone à risque est plus importante que sa taille en terme de conséquence clinique : on parle de pénombre éloquente (Rosso et al 2014).

Les études pré-cliniques sont réalisées presque exclusivement chez le rat, alors qu'il possède seulement 10% de SB, ce qui rend la translation à l'homme difficile (Ho et al 2005; Matute et al 2013). Le développement de molécules neuroprotectrices doit se faire sur des animaux possédant le même ratio SG/SB que l'homme pour envisager une translation à l'homme (Zhang et al 2000).

En dépit de l'absence d'effet neuroprotecteur observé, cette analyse segmentaire ouvre des perspectives intéressantes en matière d'approche de la neuroprotection en imagerie.

V. Conclusion

Dans le cadre des syndromes d'I/R, la translation thérapeutique cœur-cerveau du post-conditionnement représente un axe de développement majeur. Toutefois, cette approche reste complexe et limitée en matière de protection tissulaire en raison de la spécificité des mécanismes de la cascade ischémique cérébrale. Néanmoins, cette étude mériterait d'être complétée par une étude clinique avec plus de patients recanalisés pour valider l'impact sur les dommages de la reperfusion.

CONCLUSIONS GENERALES

Nom, prénom du candidat : ONG Elodie

CONCLUSIONS

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent un véritable problème de santé publique. Ils sont responsables de la troisième cause de mortalité et de la première cause de handicap acquis dans les pays occidentaux. Le traitement préconisé actuellement pour les infarctus cérébraux repose sur une injection intraveineuse d'un agent thrombolytique par voie intraveineuse dans un délai de 4h30 après le début des symptômes. Cependant des études expérimentales ont démontré que la reperfusion permise par la thrombolyse est à double tranchant. Elle permet en effet de restaurer le débit sanguin cérébral mais elle est à l'origine de lésions cérébrales pouvant entraîner la mort neuronale. On parle alors de lésions d'ischémie-reperfusion (I/R). Les lésions d'I/R constituent une cible pour les thérapeutiques neuroprotectrices. Le post conditionnement, inspiré de la cardiologie, est représenté par l'administration de traitement neuroprotecteur au moment de la reperfusion. La cyclosporine A (CsA), molécule cardioprotectrice dans l'infarctus du myocarde, possède la capacité d'inhiber l'ouverture du pore de transition mitochondrial impliqué dans les lésions d'I/R.

Nous avons effectué une revue de la littérature des différentes techniques de neuroprotection par postconditioning dans l'AVC testées sur des modèles expérimentaux. Nous nous sommes intéressés plus précisément à la CsA.

Nous avons réalisé un essai clinique, l'étude Cyclostroke, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'effet de la CsA versus placebo couplée à la thrombolyse intraveineuse, sur la taille de l'infarctus final en imagerie cérébrale à la phase aiguë des AVC. Les patients après randomisation bénéficiaient d'un bolus de 2mg/kg de CsA ou du placebo par voie intraveineuse directement après l'injection de thrombolytique.

L'objectif principal était la taille de l'infarctus final sur des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) à 30 jours. Les objectifs secondaires visaient à évaluer la taille de l'infarctus selon le site (proximal/distal) de l'occlusion, la recanalisation et le score modifié de Rankin (mRS) évalué à 90 jours.

Les résultats montrent que sur 110 des 127 patients inclus dans l'étude, ayant bénéficié d'une IRM, il n'y avait pas de réduction significative de la taille de l'infarctus final dans le groupe CsA comparée au groupe placebo (21.8ml IQR[5.1;69.2 ml] versus 28.8ml IQR [7.7 ; 95.0ml] respectivement, $p=0.18$). Chez les patients avec occlusion proximale et recanalisation efficace, la taille de l'infarctus était réduite significativement dans le groupe CsA comparée au groupe contrôle (14.9ml IQR [1.3; 23.2ml] versus 48.3ml IQR [34.5 ; 118.2ml] respectivement, $p=0.009$). La distribution des patients avec un mRS inférieur à 2 à 90 jours n'était pas différente significativement entre les deux groupes. Les effets secondaires majeurs étaient comparables dans les deux groupes.

En somme, la CsA n'entraîne pas de diminution significative de la taille de l'infarctus final. Cependant, une réduction significative a été observée chez les patients avec occlusion artérielle proximale et recanalisation efficace.

Les données de cet essai permettent la réalisation d'une deuxième étude en cours, évaluant l'effet de la CsA sur la croissance lésionnelle de l'infarctus dans les compartiments substance grise substance blanche et dans la zone de pénombre.

Le Président de la thèse,

Pr Norbert NIGHOGHOSIAN
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer
Professeur, N. N. NIGHOGHOSIAN
Neuro-Vasculaire
69, Boulevard Pasteur - 69677 ERON Cedex

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 24 SEP. 2014

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

ANNEXES

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement				Résultat global			Mécanismes impliqués
		Méthodes	Durée	Début	Technique	Nombre de cycles	Durée d'occlusion	Durée de reperfusion	Date de l'évaluation	Réduction infarctus	Amélioration clinique	
Zhao et al JCBF 2006	rat	pMCAO	15 min	Précoce 30s	CI homolat	3	10s	30s	48 h	80%	NR	Inhibition de la production de superoxyde Blocage de l'apoptose (TUNEL)
			20 min							51%		
			60 min							17%		
Pignarato et al JCBF 2008	rat Culture neurone cortical rat	pMCAO Déprivation glucose et d'oxygène	100 min	Précoce et retardé 10 min, 30 min, 5h et 24h	CI homolat Déprivation glucose et d'oxygène	5 3 1	2 min 5 min 10 min	2min 5 min 10 min	24h	Jusqu'à 50 %	NR	ERK, MAPK, Akt: phosphorylation prolongée dans le cortex Pas d'effets synergique du pré et postconditioning
										Jusqu'à 30%		
Gao et al J Neurosci Res 2008	rat	pMCAO	30 min	Précoce, retardé, graduelle	CI bilat	3 10	10 s 10 s	10 s 10 s	48h	oui	NR	Amélioration du CBF Pas d'effets synergique du pré et postconditioning
Ren C et al PLoS one 2008	rat	pMCAO	30 min	Retardé 3h et 6h 6h	CI bilat	3, 5, 6, 10 6	10s, 30s, 1min, 3min, 5min, 10min, 15min, 30min, 60min 15min	15min	48 h	oui	oui	Amélioration de la fixation du FDG en PET Réduction de l'œdème cérébral Diminution des effets délétères post rt-PA
										+++		
Scartabelli et al Neuropharma 2008	hippocampal slice rat	Déprivation de glucose et d'oxygène	30 min	Précoce 5min	Déprivation glucose et d'oxygène	1	3min	5min	24h	40%	NR	Pas d'effets synergique du pré et postconditioning Activation de la voie de signalisation mGlu1/mGlu5-PI3K-Akt
Xing B et al Stroke 2008	rat	tMCAO	60 min	Précoce immédiat	ACM	6	30s	30s	24h	oui	oui	Pas d'amélioration du CBF Régulation de Bcl-2 Diminution du stress oxydatif Diminution de l'activité de la caspase 3
									72h	oui	oui	Réduction de l'expression du CytC

Annexe 1 Post-conditionnement mécanique

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement				Résultat global			Mécanismes impliqués
		Méthodes	Durée	Début	Technique	Nombre de cycles	Durée d'occlusion	Durée de reperfusion	Date de l'évaluation	Réduction infarctus	Amélioration clinique	
Wang et al Stroke 2008	rat	occlusion 4 vaisseaux	10 min	Précoce immédiat	CI bilat	3	15s 30s 15s 45s	15s 30s 60s 15s	7j	Diminution mort cellulaire dans la pyramide CA1 et neurones corticaux	oui Apprentissage et mémoire	Amélioration du CBF Inhibition de la translocation du CytC de la mitochondrie au cytosol
Taskapilioglu et al J Clin Neurosci 2009	rat	tMCAO	120min	Précoce immédiat	ACM	3	30s	30s	24h	oui	NR	Amélioration après pré et postconditionnement, et association des deux techniques
Zhang W et al Int J Mol Sci 2010	rat	occlusion 4 vaisseaux	10 min	Précoce immédiat	CI bilat	6	10s	10s	3h, 6h, 24h, 72h	Diminution de la mort cellulaire au niveau de CA1	NR	Augmentation du transporteur glutamate GLT-1
Yuan Y et al Brain Res 2011	rat	pMCAO	30 min	Précoce 30s	CI homolat	3	10s	30s	24h	29%	NR	Suppression du stress du RE médiée par PI3K/Akt Diminution de l'expression de CHOP, de l'activation des caspases, diminution de l'apoptose (TUNEL) Augmentation de l'expression de GRP78
Pignarato G et al Int J Physiol Pathol 2011	rat	tMCAO	100 min	Retardé 10min	ACM	1	10min	10min	30min, 5h, 24h	oui	NR	Diminution de ASIC1a dans le cortex temporopariétal péri-ischémique médiée par pAKT Diminution de l'expression de mRNA ASIC1a
Robin et al Brain Res 2011	rat	tMCAO	60 min	Précoce immédiat et retardé 5min	ACM	3	30s	30s	24h	41% Pas d'effet si retardé	oui	Ouverture du canal mitoKATP avec augmentation du seuil d'ouverture du PTPm

Annexe 1 Post-conditionnement mécanique (suite)

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement				Résultat global			Mécanismes impliqués
		Méthodes	Durée	Début	Technique	Nombre de cycles	Durée d'occlusion	Durée de reperfusion	Date de l'évaluation	Réduction infarctus	Amélioration clinique	
Zhang W et al J Clini Neurosci 2011	rat	occlusion 4 vaisseaux	10 min	Précoce immédiat	CI bilat	6	10s	10s	3h, 6h, 24h, 72h	Diminution de la mort neuronale	NR	Augmentation de la synthèse de glutamate synthétase
Zhang W et al J Clini Neurosci 2012	rat	occlusion 4 vaisseaux	10 min	Précoce immédiat	CI bilat	6	10s	10s	24h, 72h	oui	NR	Diminution de l'apoptose dans les neurones hippocampiques CA1 (TUNEL) Diminution de la caspase 3 Augmentation Bcl2
Liang J et al Int J Med Sci 2012	rat	occlusion 2 vaisseaux	15 min	Précoce immédiat	CI bilat	3	30s	30s	12h, 24h, 48h	Amélioration de la survie des neurones dans la zone CA1	NR	Réduction de l'agrégation protéique Réduction de la production de protéine de stress oxydatif Préservation de l'activité du protéasome Maintien de la quantité de HSP40 et activation de l'expression de HSP70
Rehni AK et al Cytokine 2012	mice	occlusion 2 vaisseaux	17 min	Précoce immédiat	CI bilat	3	10s	10s	24h	oui	oui Mémoire et coordination motrice	Activation des récepteurs des chémokines CCR-2
Ding et al Int Journal of Mol Sci 2012	rat	occlusion 4 vaisseaux	10 min	Précoce immédiat	CI bilat	6	10s	10s	72h	Atténuation de la mort cellulaire au niveau de la région CA1	NR	Diminution des protéines clivées capsase-3, caspase-6, caspase-9 et Bax Augmentation de l'activité de la protéine Bcl-2
Li et al Journal of Int Med Res 2012	rat	tmCAO	2h	Précoce immédiat	ACM	3	30s	30s	24h	oui	NR	Diminution de la production de ROS et de H2O2 Augmentation de la superoxyde dismutase et de l'activité du protéasome

Annexe 1 Post-conditionnement mécanique (suite)

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement			Résultat global			Mécanismes impliqués	
		Méthodes	Durée	Début	Technique	Nombre de cycles	Durée d'occlusion	Durée de reperfusion	Date de l'évaluation	Réduction infarctus		Amélioration clinique
Liu et al CNS 2012	rat	pMCAO	2h	Précoce immédiat	CI homolat	5	10 s	10 s	24h, 72h	oui	oui	Diminution de l'œdème cérébral Réduction de l'apoptose (TUNEL) Diminution de l'expression de MMP9 et atténuation de la perte de laminine et de fibronectine
Kong et al Neurochem Res 2013	rat	tMCAO	2h	Précoce et retardé 24H	ACM	3	5 min	5 min	48h	18%	oui	Expression diminuée des protéines de guidage "répulsif" des fibres nerveuses Diminution de la sécrétion d'IL-1β et d'IL6 Amélioration du maintien axonal et de la repousse neuronale
Rezazadeh et al 2013	rat	embolique MCA	30 min	Précoce immédiat	CI bilat	5	10 s	30s	48h	oui	oui	Diminution de l'œdème cérébral Pas de diminution des ROS
Liang et al Journal of International Med Res 2013	rat	tMCAO	2h	Précoce immédiat	ACM	3	30s	30s	24h	oui	NR	Diminution de la production de ROS Maintien du potentiel de membrane mitochondrial et évite le gonflement mitochondrial
Joo et al Neuroscience 2013	mice	focal ischemia	45 min	Précoce 2min Retardé 3h	ACM	3	15s	15s	72h	49.6 à 27.3% +++	oui	Atténuation de la lymphopénie périphérique Réduction de l'infiltration des cellules de l'immunité innée et adaptative au niveau cérébral (microglie, macrophages, CD4, CD8 et lymphocytes B)

Annexe 1 Post-conditionnement mécanique (suite)

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement			Résultat global			Mécanismes impliqués	
		Méthodes	Durée	Début	Technique	Nombre de cycles	Durée d'occlusion	Durée de reperfusion	Date de l'évaluation	Réduction infarctus		Amélioration clinique
Liu et al Stroke 2013	rat	occlusion 4 vaisseaux	15 min	Retardé 10min	CI bilat	1	3min	10 min	5 j	Réduction de la perte neuronale	NR	Augmentation de la phosphorylation d'Akt Atténuation des récepteurs kainates glutamatergiques concentrés au niveau des densités post-synaptiques 95 et des protéines kinases activées par le mitogène
Liang et al PLoS One 2014	rat	tMCAO	2h	Précoce 30s	ACM	3	30s	30s	24h	oui	oui	Inhibition de la translocation de NF-κB/p65 dans les neurones Suppression de la phosphorylation de IκBα Suppression de l'expression des protéines pro-apoptotiques médiées par NF-κB (Noxa, Bim, Bax) Réduction de l'apoptose
Liu et al Nitric Oxid 2014	rat	occlusion 4 vaisseaux	10 min	Précoce immédiat	CI bilat	3 10 3 10	15s 15s 30s 30s 15s 15s	15s 15s 30s 30s 60s 60s	24	24 à 33% +++	NR	Augmentation du CBF Synthèse ralentie de NO nNOS est impliqué dans le postconditionnement
Wei et al Metab Brain Dis 2014	rat	pMCAO	30 min	Précoce 30s	CI bilat	3	10 s	30s	48h	oui	NR	Favorise la voie de signalisation de Akt/mTOR, et la voie anti-apoptotique Bcl-2/Bcl-XL Inhibe la voie proapoptotique (CytC/caspase) Atténuation de la production de iNOS et de nitrotyrosine

Annexe 1 Post-conditionnement mécanique (suite)

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement				Résultat global		Mécanismes impliqués	
		Méthodes	Durée	Début	Technique	Nombre de cycles	Durée d'occlusion	Durée de reperfusion	Date de l'évaluation	Réduction infarctus		Amélioration clinique
Wang et al J Neuroinfl 2014	rat	tMCAO	2h	Précoce immédiat	ACM	5	10s	10s	48h	oui	oui	Inhibition de l'apoptose, diminution oedème Suppression de la transcription et de l'expression de cytokines proinflammatoires IL-1 β Inhibition de la transcription et de l'expression de TLR2 et TLR4 Atténuation de la transcription et de l'expression d'IRAK4
			3h							non	non	
Xie et al Stroke 2014	neurones fœtaux rat	Déprivation de glucose et d'oxygène	6h	Précoce immédiat	Déprivation glucose et d'oxygène	3	15min	15min	18h	Aggravation avec rapamycine	Diminution de la phosphorylation des protéines de la voie mTOR (S6K1, S6, 4EBP1) et augmentation de la synthèse de ces protéines	
	rat	pMCAO	30 min		CI homolat	3	30s	30s	48h			

Annexe 1 Post-conditionnement mécanique (suite)

Type d'étude	References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement			Résultat global			Mécanismes impliqués	
			Méthodes	Durée	Début	Ischémie à distance	Nombre de cycles	Durée d'occlusion	Durée de reperfusion	Date de l'évaluation	Réduction infarctus		Amélioration clinique
Pré-clinique	Ren et al Brain Res 2009	rat	Bilat CI + Bilat CI	30min	Précoce immédiat Retardé 3h Retardé 6h	Artère fémorale	3	15min	15min	48h	67% 43% non	oui non	Rôle important de la synthèse protéique dans la récupération Possibles voies de connexion nerveuse entre les deux organes
	Wang et al Anesth Analg 2011	rat	tMCAO	120min	Précoce immédiat	Artère fémorale	3	10min	10min	24h	oui	oui	Inhibition médiée par les ROS de la cascade d'activation de δ PKC
	Hoda et al Stroke 2012	mice	embolique	120min	Précoce immédiat pendant rt-PA (10mg/kg)	Artère fémorale	5	5min	5min	6j	50%	oui	Efficace en combinaison avec le rt-PA Phosphorylation d'Akt prolongée Amélioration du CBF
	Peng et al Brain Res 2012	rat	occlusion 4 vaisseaux	8min	Précoce immédiat	Artère fémorale bilat	3	15min	15min	24h, 48h	oui	oui apprentissage et mémoire	Régulation des protéines Bcl2 et Bax Intervention d'eNOS au niveau de la voie PI3K/Akt
	Qi et al CNS 2012	rat	tMCAO	120min	Précoce immédiat et retardé 10, 30 min	Artère fémorale bilat	3	10min	10min	22h	oui si postC immédiat	oui si postC immédiat	Autophagie favorisée dans la pénombre permise par la phosphorylation AKT/GSK3 β Activation de la caspase-3
	Sun et al JCBF 2012	rat	tMCAO	90min	Retardé 6h Retardé 3h, 6h	Artère fémorale bilat	3	15s 5min 8min	15s 5min 8min	72h	oui +++ oui	oui	Diminution de l'apoptose Activation du canal KATP

Annexe 2 Post-conditionnement par ischémie d'un membre à distance

Type d'étude	References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement				Résultat global			Mécanismes impliqués
			Méthodes	Durée	Début	Ischémie à distance	Nombre de cycles	Durée d'occlusion	Durée de reperfusion	Date de l'évaluation	Réduction infarctus	Amélioration clinique	
	Pignarato G et al Neurobiol Dis 2013	rat	tMCAO	100 min	Précoce 10s Retardé 5, 10min	Artère fémorale	10 2 3 1 1 2 1	10s 5s 5s 10s 20s 10s 5s	10s 5s 5s 10s 10s 10s 5s	24h 7j	jusqu'à 50%	oui	Augmentation de l'expression p-ERK au niveau cortical Production de nNOS
Pré-clinique	Burda R et al Acta Histochem 2014	rat	occlusion 4 vaisseaux Injection de Kainate (8mg/kg i.p.)	10min	Retardé 48h	Artère fémorale	1	20min	NR	7j	oui diminution de la mort neuronale au niveau de CA1	oui apprentissage et mémoire	Diminution de l'apoptose
	Liu et al Trans Stroke Res 2014	rat	tMCAO	120min	Précoce immédiat	Artère fémorale bilat	3	10min	10min	NR	oui	oui	Atténuation de l'apoptose en réponse au stress du RE
Clinique	Hougaard et al Stroke 2014				Début des symptômes	Artère humérale (200 ou 25 mmHg au dessus de la Tas du patient)	4	5min	5min	1 mois	non	non	Etude neutre

Annexe 2 Remote post-conditionnement (suite)

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement		Durée de traitement	Date de l'évaluation	Résultat global		Mécanismes impliqués
		Méthodes	Durée	Début	Molécule utilisée	Posologie			Réduction infarctus	Amélioration clinique	
Lee et al Anesthesiology 2008	coupes de cerveau de rat cortico- striatales	Déprivation de glucose et d'oxygène	15min	Précoce immédiat	isoflurane	2%	30min	2h	oui	oui	Implication du canal KATP mitochondrial
	rat	tMCAO	90min	Précoce 1min							
Mc Murtrey et al Brain Res 2010	coupes de cerveau de rat hippocampe	Déprivation de glucose et d'oxygène	60min	Combiné avec pré- condition- nement	isoflurane	2%	60min	NR	NR	NR	Diminution du LDH Effet synergique du pré et post conditionnement Implication de l'inhibition de CaMKII
Li et al Neuroscience 2011	rat	tMCAO	90min	Précoce 1min	isoflurane	2%	60min	1h	oui	oui	Diminution du contenu en ADP mitochondrial au niveau de la pénombre corticale, diminution de la perméabilité membranaire
	culture neurones corticaux	Déprivation de glucose et d'oxygène	10min	Précoce immédiat	isoflurane	2%	60min	1h			
Fang Li et al Brain Res 2012	rat	tMCAO	90min	Précoce immédiat	isoflurane	1.4%	30min	24h	oui	oui	Réduction de la rupture de BHE Induction de l'expression de HIF-1 α et iNOS
Li et al Neurobiol Dis 2013	rat	tMCAO	90min	Précoce immédiat	isoflurane	2%	60min	28j	oui	oui	Réduction de la production d'IL1 β et IL6 Inhibition de l'activation de NF- κ B
Zhao et al Neuroscience 2014	rat 7 jours	ligature Cl gauche	120min	Précoce immédiat	isoflurane	1.5%	30min	7j 35 jours	oui	oui mémoire spatiale	Inhibition de l'ouverture du PTPm

Annexe 3 Post-conditionnement par isoflurane

References	Modèle animal		Ischemie cérébrale			Postconditionnement			Résultat global			Mécanismes impliqués
			Méthodes	Durée	Début	Molécule utilisée	Posologie	Durée de traitement	Date de l'évaluation	Réduction infarctus	Amélioration clinique	
Wang et al Brain Res 2010	rat	tMCAO	90min	Précoce immédiat	sevoflurane	0.5 MAC 1 MAC 1.5MAC	30min	24h	non oui	non oui mémoire et apprentissage	Diminution des cellules en apoptose (TUNEL) Régulation positive de Bcl2 Diminution de p53 et Bax Activation de la voie PI3k/Akt	
Adamczyk et al Br J Anaesth 2010	rat	tMCAO	60min	Précoce immédiat Retardé 5min	sevoflurane	2.6%	15min	24h 7j	45% non	oui amélioration coordination motrice non	Implication du canal KATP mitochondrial	
Zhang et al Molecules 2011	rat	tMCAO	90min	Précoce immédiat	sevoflurane	0.5 MAC 1 MAC 1.5 MAC	30min	72h	oui	NR	Diminution du TNF α , IL-1 β , NO, NOS, lipides sanguins, malondialdéhyde Augmentation de l'IL-10, des activités anti-oxydantes	
Peng et al CNS Neurosci Ther. 2011	coupes d'hippocampes de rat	Déprivation de glucose et d'oxygène	13min	Précoce immédiat	sevoflurane	2% 4% 6%	60min	60min	oui	NR	Meilleur effet quand concentration de sevoflurane plus élevée Amélioration de la récupération de la fonction de transmission synaptique Augmentation de la concentration en GABA dans les synapses	
Liu et al Mol Biol Rep 2012	rat	tMCAO	90min	Précoce immédiat	sevoflurane	1.5 MAC	30min	120min	NR	NR	Diminution des lésions oxydatives Amélioration de l'activité immunitaire avec régulation de l'expression des enzymes à activité antioxydantes: Bcl-2, Bax, c- Fos, caspases 3	

Annexe 4 Post-conditionnement par sévoflurane

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement			Résultat global		Mécanismes impliqués	
		Méthodes	Durée	Début	Molécule	Posologie	Durée de	Date de	Réduction		Amélioration
Ye et al Brain research 2012	rat	pMCAO + Cl bilat	60 min	Précoce immédiat	sevoflurane	2.5%	60min	24h	oui	NR	Implication de la voie PIK3/Akt et augmentation de HIF-1 α et HO-1
	rat								oui	oui	Rats diabétiques: infarctus plus large et déficits fonctionnels plus importants que rats sains avec échec du postC Diminution des canaux KATP si hyperglycémie mitochondriaux Contrôle glycémique par insuline pouvant restaurer les effets neuroprotecteurs du sevoflurane par modulation des canaux KATP mitochondriaux
Li et al PLoS One 2013	rat diabétique	tMCAO	120min	Précoce immédiat	sevoflurane	2.6%	15min	24h	non	non	
Dong et al neuroscience 2014	rat jeune								oui	oui	
	rat âgé	tMCAO	120min	Précoce immédiat	sevoflurane	2.6%	15min	24h	non	non	Pas d'augmentation des protéines Bcl2 chez les rats âgés donc pas de réduction d'apoptose (TUNEL)
Li et al Int J Devl Neuroscience 2014	rat	tMCAO	60 min	Précoce immédiat	sevoflurane	2.4%	1h	72h	oui	oui	Diminution du stress oxydatif Implication de la voie Akt/Nrf2
Wang et al Neurol Res 2014	rat	tMCAO	90min	Précoce immédiat	sevoflurane	NR	NR	24h	oui	oui	Implication des canaux KATP mitochondriaux et de PTPm Diminution de l'apoptose (TUNEL)

Annexe 3 Post-conditionnement par sévoflurane (suite)

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement			Résultat global				
		Méthodes	Durée	Début	Mode d'administration	Molécule utilisée	Posologie	Durée de traitement	Date de l'évaluation	Réduction infarctus	Amélioration clinique	Mécanismes impliqués
Wang et al Brain Res 2009	rat	tMCAO	120min	Précoce immédiat	IV	propofol	10 mg/kg/h	30min	22h	oui	oui	Phosphorylation Akt/PI3K Effet non dose dépendant
							20					
							35					
Wang et al J of Neurochem 2011	rat	tMCAO	60min	Précoce immédiat	IV	propofol	20mg/kg/h	4h	24h, 14j et 28j	oui même à long terme	oui amélioration de la mémoire spatiale à long terme	Inhibition de l'internalisation du récepteur AMPA GluR2 au niveau de l'hippocampe
Wang et al PloS One 2013	rat	tMCAO	60min	Précoce immédiat	IV	propofol	20mg/kg/h	4h	24h, 28j	oui	oui	Apport de PI3K à la sous unité C- terminal du récepteur AMPA GluR2 à 24h de l'ischémie. Permet la stabilisation de la structure post- synaptique et inhibe l'internalisation de GluR2

Annexe 5 Post-conditionnement par propofol

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement				Résultat global					Mécanismes impliqués				
		Méthodes	Durée	Début	Molécule utilisée	Voie d'administration	Posologie	Combinaison avec ouverture BHE	Nombre de prises	Date de l'évaluation	Effets indésirables	Réduction infarctus	Amélioration clinique					
Uchino et al Brain Res 1998	rat	Occlusion 2 vx (CI)	10min	Retardé 30min	CsA	IP	10mg/kg	Mécanique	7 (1/j)	7j	NR	Diminue la mort neuronale en CA1	NR	Action sur le PTPm				
Yoshimoto et al Brain research 1999	rat	tMCAO	120min	Retardé 1h	CsA	ICa	10mg/kg	non	1	48h	non	40%	NR	Amélioration de l'efficacité si ouverture de BHE mécanique ou pharmacologique au préalable Plus efficace que le FK506 Inhibition de l'ouverture du PTPm				
				Précoce 5min			5mg/kg					Epilepsie Décès			20%			
				Retardé 1h			Mannitol ICa 2g/kg					non			10%			
				Retardé 3h												10mg/kg	non	Moins efficace à 6h
				Retardé 6h												10mg/kg		
Précoce 5min	10mg/kg	20%																
Matsumoto et al Life Sci 2002	rat	tMCAO	120min	Précoce immédiat	CsA	IP	30mg/kg	non	1	48h	non	oui	NR	Dosage à 20Mg/kg CsA immédiatement et à 24h de la reperfusion est neuroprotecteur				
				Précoce immédiat +			20mg/kg								2			
Vachon et al Brain Res 2012	rat	Occlusion 3 vx (CI+pMCAO)	35min	Précoce immédiat	CsA	lca	10mg/kg	non	1	24h	NR	oui	oui	Injection de CsA intra-carotidienne: haute concentration dans le cerveau				
Domanska-Janik et al Brain Res Mol Brain Res 2004	gerbilles de Mongolie	Occlusion 2 vx (CI)	5 min	Précoce immédiat	CsA	lca	5 et 10mg/kg	non	1	7j	NR	Diminue la mort neuronale en CA1 (75% sauvés) pas d'effet pas d'effet	NR	Inhibition du passage de cytochrome c dans le cytoplasme via l'inhibition du PTPm				
				Retardé 6h Retardé 2 ou 3h			FK506								IP	2mg/kg		

Annexe 6 Post-conditionnement par CsA

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement				Résultat global					Mécanismes impliqués
		Méthodes	Durée	Début	Molécule utilisée	Voie d'administration	Posologie	Combinaison avec ouverture BHE	Nombre de prises	Date de l'évaluation	Effets indésirables	Réduction infarctus	Amélioration clinique	
Yu et al Brain Res 2004	rat	tMCAO	60min	Retardé 3h puis à 24h, 48h et 72h	CsA MP CsA + MP	IP	1mg/kg 10mg/kg 10mg/kg 1mg/kg + 10mg/kg	non	4	72h	NR	non oui non	non oui seulement à J1	Basses doses de CsA (moins toxiques) avec la MP peut induire des effets neuroprotecteurs de manière partielle et transitoire
Murozono et al Eur J Pharmacol 2004	souris mdr1a KO	tMCAO	30min	Précoce immédiat et à 24h	CsA	IP	10mg/kg 1mg/kg	Mutation mdr1a	2	48h	oui	Augmentation de la taille de l'infarctus oui	NR	Effets anti-ischémiques de la CsA, effets neurotoxiques dépendant de la dose délivrée en intracérébral
Borlongan et al Life Sci 2005	rat	tMCAO	60min	Retardé 3h puis à 24h, 48h et 72h	CsA MP CsA + MP	IP	1mg/kg 10mg/kg 10mg/kg 1mg/kg + 10mg/kg	non	4	72h	NR	non oui non	oui sur le plan cognitif oui sur le plan cognitif	Basses doses de CsA (moins toxiques) avec la MP peut induire des effets neuroprotecteurs
Muramatsu et al Brain Res 2007	gerbilles de Mongolie	Occlusion 2 vx (CI)	5min	Précoce immédiat	CsA FR901459	IV	2ml/kg	non	1	4j	NR	oui	NR	CsA plus efficace que le FR901459
Yuen et al J Transl Med 2011	rat	tMCAO	3h	Retardé 30min, 24h et 48h	CsA CsA + EPO	IP IP SC	20mg/kg 20mg/kg 5000 UI/kg	non	NR	21j	NR	oui	NR	CsA + EPO combinés neuroprotection supérieure à CsA ou
Leger et al Exp Neurol 2011	rat 7j	pMCAO + CI	50min	Précoce immédiat	CsA	IP	20mg/kg	non	1	48h	NR	non	NR	Inhibition du PTPm avec diminution de l'apoptose si CsA en préconditioning
Cho et al Int J Stroke 2013	rat	tMCAO	60min	Précoce 1min	CsA	Ica	10mg/kg	non	1	24h	NR	non	non	CsA efficace en préconditionnement

Annexe 5 Post-conditionnement par CsA (suite)

References	Modèle animal	Ischemie cérébrale			Postconditionnement			Résultat global				Mécanismes impliqués
		Méthodes	Durée	Début	Voie d'administration	Molécule utilisée	Posologie	Nombre d'injection	Date de l'évaluation	Réduction infarctus	Amélioration clinique	
Pateliya et al Biol Pharm Bull 2008	souris	Occlusion 2 vaisseaux (CI)	10min	Précoce	IV	morphine	5m/kg	1	24h	oui	oui	Activation des récepteurs opioïdes Ouverture des canaux KATP
Wang et al European J Pharmacol 2011	rat	Occlusion 4 vaisseaux	10min	Précoce	IV	DADLE	0.25 nmol 2.5 nmol 25 nmol	1	72h, 5j, 9j	oui Protection des neurones CA1	oui sur la mémorisation spatiale	En addition avec le pré-conditionnement, amélioration cognitive Aggravation de l'infarctus final pour des doses de 25nmol Activation de la voie PI3K/Akt
Min et al J Korean Med Sci 2011	HUVEC	Anoxie	12h	Précoce Retardé 6h	IV	morphine	0.3 µM 3 µM 30 µM	1	0, 1, 3, 6, 9, 12h	NR	NR	Atténuation de l'expression d'ICAM-1 via les récepteurs kappa et delta opioïdes, implication de la PKC Diminution de l'adhésion des neutrophiles Efficacité dès 3µM
Hu et al Neurol Sci 2013	rat	Occlusion 4 vaisseaux (CI)	10min	Précoce	IV	remifentanil	0.6 µg/kg/min	durant 5 min	72h	NR	oui sur la mémorisation spatiale	Influence sur la voie anti-apoptotique via PI3K/Akt Augmentation de l'expression du gene Bcl-2 Suppression de l'expression de Bax

Annexe 7 Post-conditionnement par opioïdes

References	Modèle animal	Ischemie		Postconditionnement				Résultat global			Mécanismes impliqués
		Méthodes	Durée	Début	Méthode d'hypoxie	Cycles	Durée	Date de l'évaluation	Réduction infarctus	Amélioration clinique	
Leconte et al Stroke 2009	souris	tMCAO	60min	Retardé: entre 1 à 5j	8% d'O2	3/semaine	1h	43j	IRM: diminution de l'atrophie thalamique	NR	Efficace si retardé à 5 jours après ischémie In vitro, démonstration de l'implication de HIF-1α et ciblage sur les gènes EPO et adrenomédulline
Schallner et al PloS One 2012	rat	Ischémie rétinienne	60min	Précoce: immédiat	250 ppm CO	1	1h	7j	NR	NR	Diminution de l'apoptose, inhibition de Bax et caspase 3, augmentation de Bcl-2 Atténuation de l'activation gliale Inhibition de l'expression de H0-1 Inhibition de l'activation de NF-κB

Annexe 8 Post-conditionnement par hypoxie

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Adamczyk S, Robin E, Simerabet M et al. Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial K ATP channel. *Br J Anaesth* 2010 ;104(2) :191-200

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 ; 24(1) :35-41

Alavian KN, Beutner G, Lazrove E et al. An uncoupling channel with the c-subunit ring of the F1F0 ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 pii :201401591

Albers GW, Goldstein LB, Hess DC, et al. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies. *Stroke* 2011 ; 42(9):2645-50

Arakawa S, Wright PM, Koga M et al. Ischemic thresholds for gray and white matter : a diffusion and perfusion magnetic resonance study. *Stroke*. 2006 ;37(5) :1211-6

Argaud L (a), Gateau-Roesch O, Muntean D et al. Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005 ; 38(2) :367-74

Argaud L (b), Gateau-Roesch O, Raisky O et al. Post-conditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005 ; 111(2):194-7

Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury : demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997 ; 17(10) :1048-56

Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature* 2005 ; 434(7033) :658-62

Baines CP (a). The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2009 ; 104(2):181-8

Baines CP (b). The molecular composition of the mitochondrial permeability transition pore. *J Mol Cell Cardiol* 2009 ; 46(6) :850-7

Begley DJ, Squires LK, Zlokovic BV et al. Permeability of the blood-brain barrier to the immunosuppressive cyclic peptide cyclosporin A. *J Neurochem*. 1990 ;55(4) :1222-30

Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET : implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999 ; 9(4) :193-201

Bernardi P, Petronilli V. The permeability transition pore as a mitochondrial calcium release channel : a critical appraisal. *J Bioenerg Biomembr* 1996 ; 28(2):131-8

Borlongan CV, Yu G, Matsukawa N et al. Acute functional effects of cyclosporine-A and methylprednisolone treatment in adult rats exposed to transient ischemic stroke. *Life science* 2005 ; 76(13) :1503-12

Brambrilla R, Couch Y, Lambertsen KL. The effect of stroke on immune function. *Mol Cell Neurosci*. 2013 ; 53 :26-33

Bristow MS, Simon JE, Brown RA et al. MR perfusion and diffusion in acute ischemic stroke :human gray and white matter have different thresholds for infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005 ;25(10) :1280-7

- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM et al. Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke *N Engl J Med*. 2013 Mar 7; 368(10):893-903
- Brosnan H, Bickler PE. Xenon neurotoxicity in rat hippocampal slice cultures is similar to isoflurane and sevoflurane. *Anesthesiology*. 2013 ; 119(2) : 335-44
- Burda R, Danielisova V, Gottlieb M et al. Delayed remote ischemic postconditioning protects against transient cerebral ischemia/reperfusion as well as kainate-induced injury in rats. *Acta Histochem*. 2014 ; 116(6) :1062-7
- Chamorro A, Meisel A, Planas AM et al. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012 ; 8(7) :401-10
- Chiara F, Castellaro D, Marin O et al. Hexokinase II detachment from mitochondria triggers apoptosis through the permeability transition pore independent of voltage-dependent anion channels. *Plos One* 2008 ; 3(3) :e1852
- Cho TH, Pialat JB, Hermier M. Imagerie par résonance magnétique multimodale dans la prise en charge en urgence des accidents ischémiques cérébraux. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Neurologie 17-046-B-80* 2009
- Cho TH, Aguetaz P, Campuzano O et al. Pre- and post-treatment with cyclosporine A in a rat model of transient focal cerebral ischaemia with multimodal MRI screening. *Int J Stroke* 2013. 8(8):669-74
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators Endovascular treatment for acute ischemic stroke *N Engl J Med*. 2013 Mar 7; 368(10):904-13
- Cour M, Argaud L. Ischemia-reperfusion and cellular protection. *EM-Consulte Réanimation* 2010 19, 185-190
- Crompton M, Costi A. A heart mitochondrial Ca²⁺-dependent pore of possible relevance to reperfusion-induced injury: evidence that ADP facilitates pore interconversion between the closed and open states. *Biochem J* 1990 ; 266(1):33-9
- Danielisova V, Gottlieb M, Nemethova M et al. Effects of bradykinin postconditioning on endogenous antioxidant enzyme activity after transient forebrain ischemia in rat. *Neurochem Res*. 2008 ; 33(6) :1057-64
- Danielisova V, Gottlieb M, Bonova P et al. Bradykinin postconditioning ameliorates focal cerebral ischemia in rat. *Neurochem Int*. 2014 ; 72 :22-9
- Datler C, Pazarentzos E, Mahul-Mellier et al. CKMT1 regulates the mitochondrial permeability transition pore in a process that provides evidence for alternative forms of the complex. *J Cell Sci* 2014 ; 127 (Pt8) :1816-28
- David HN, Haelewyn B, Risso JJ et al. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator : adverse and beneficial effects in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010 ; 30(4) :718-28
- Del Zoppo GJ, Milner R, Mabuchi T et al. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia. *Stroke* 2007 ; 38(2Suppl) :646-51
- Del Zoppo GJ. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 ;1207 :46-9

- De Marchi E, Bonora M, Giorgi C et al. The mitochondrial permeability transition pore is a dispensable element for mitochondrial calcium efflux. *Cell Calcium* 2014 ; 56(1) :1-13
- Dewar D, Yam P, McCulloch J. Drug development for stroke : importance of protecting cerebral white matter. *Eur Pharmacol.* 1999 ;375(1-3) :41-50
- Ding ZM, Wu B, Zhang WQ et al. Neuroprotective effects of ischemic preconditioning and postconditioning on global brain ischemia in rats through the same effect on inhibition of apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2012 ; 13(5) :6089-101
- Dohmen C, Kumura E, Rosner G et al. Adenosine in relation to calcium homeostasis :comparison between gray and white matter ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001 ;21(5) :503-10
- Domanska-Janik K, Buzanska L, DIuzniewska H et al. Neuroprotection by cyclosporin A following transient brain ischemia correlates with the inhibition of the early efflux of cytochrome C to cytoplasm. *Brain Res Mol Brain Res.* 2004 ;121(1-2) :50-9
- Dong P, Zhao J, Zhang Y et al. Aging causes exacerbated ischemic brain injury and failure of sevoflurane post-conditioning : Role of B-Cell Lymphoma-2. *Neuroscience* 2014 : 275C :2-11
- Ebinger M, Christensen S, De Silva DA. Expediting MRI-based proof-of-concept stroke trials using an earlier imaging end point. *Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial Investigators.* *Stroke* 2009 ; 40(4):1353-8
- Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation *Nat. Med.* 2011 ; 17(11) :1391-401
- Falcao AL, Reutens DC, Markus R et al. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol.* 2004 ;56(5) :695-701
- Fang Li Q, Xu H, Sun Y et al. Induction of inducible nitric oxid synthase by isoflurane post-conditioning via hypoxia inducible factor1 α during tolerance against ischemic neuronal injury. *Brain res.* 2012 ; 1451 :1-9
- Feng C, Luo T, Qi L et al. Ischemic postconditioning alleviates neuronal injury caused by relief of carotid stenosis in a rat model of cerebral hypoperfusion. *Int J Mol Sci.* 2012 ;13(10) :13338-51
- Fisher M, Ratan R. New perspectives on developing acute stroke therapy. *Ann Neurol* 2003 ; 53(1):10-20
- Fisher M. New approaches to neuroprotective drug development. *Stroke* 2011; 42(1 Suppl):S24-7
- Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature* 2014 ; 505(7483) :335-43
- Gao (a) X, Ren C, Zhao H. Protective effects of ischemic postconditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning. *J Neurosci Res* 2008 ; 86(11) :2505-11
- Gao (b) X, Zhang H, Takahashi T et al. The Akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke ; the protection is associated with the MAPK and PKC pathways. *J Neurochem* 2008 ; 105(3):943-55
- Gherzi-Egea JF, Monkkönen KS, Schmitt C et al. Blood-brain interfaces and cerebral drug bioavailability. *Rev Neurol (Paris).* 2009 ;165(12) :1029-38
- Giorgio V, Von Stockum S, Antoniel M. Dimers of mitochondrial ATP synthase from the permeability transition pore. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110(15) :5887-92

Gutiérrez-Aquilar M, Douglas DL, Gibson AK et al. Genetic manipulation of the cardiac mitochondrial phosphate carrier does not affect permeability transition. *J Mol Cell Cardiol.* 2014 ; 72 :316-25

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASSII). *Lancet* 1998 ; 352(9136):1317-29

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359(13):1317-29

Halestrap AP. What is the mitochondrial permeability transition pore ? *J Mol Cell Cardiol* 2009 ; 46(6) :821-31

Hall CN, Reynell C, Gesslein B et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health disease *Nature* 2014 ; 508(7494) :55-60

Heiss WD, Sobesky J, Hesselmann V. Identifying thresholds for penumbra and irreversible tissue damage. *Stroke* 2004 ; 35 (11_suppl_1) :2671

Heiss WD. The ischemic penumbra : correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. The Johann Jacob Wepfer award 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2011 ; 32(4) :307-20

Hess DC, Hoda MN, Bhatia K. Remote Limb Perconditioning and Postconditioning : Will it translate into a promising treatment for acute stroke ? *Stroke* 2013 ; 44 :1191-1197

Ho PW, Reutens DC, Phan TG et al. Is white matter involved in patients entered into typical trials of neuroprotection ? *Stroke.* 2005 ; 36(12) :2742-4

Hoda MN, Siddiqui S, Herberg S et al. Remote ischemic perconditioning is effective alone and in combination with intravenous tissue-type plasminogen activator in murine model of embolic stroke. *Stroke* 2012 ; 43 :2794-2799

Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D et al. Remote ischemic perconditioning as an adjunct therapy to thrombolyse infarct size in patients with acute infarct size ischemic stroke : a randomized trial. *Stroke* 2014 ; 45(1) :159-67

Hu (a) Z, Bian X, Liu X et al. Honokiol protects brain against ischemia-reperfusion injury in rats through disrupting PSD95-nNOS interaction. *Brain Res.* 2013 ; 1491 :204-12

Hu (b) X, Xie C, He S et al. Remifentanyl postconditioning improves global cerebral ischemia-induced spatial learning and memory deficit in rats via inhibition of neuronal apoptosis through the PI3K signaling pathway. *Neurol Sci.* 2013 ;34(11) :1955-62

Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke : from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 2011 ; 17(7) :796-808

Jaremko L, Jaremko M, Giller K et al. Structure of the mitochondrial translocator protein in complex with a diagnostic ligand. *Science* 2014 ; 343(6177) :1363-6

Joo SP, Xie W, Xiong X et al. Ischemic postconditioning protects against focal ischemia by inhibiting brain inflammation while attenuating peripheral lymphopenia in mice. *Neuroscience* 2013 ; 243 :149-57

Kaur H, Jaggi AS, Singh N. Modulation of neuroprotective effect of ischemic post-conditioning by dichlorobenzamil a Na(+)/Ca(2+) exchanger inhibitor in mice. *Biol Pharm Bull* 2010 ; 33(4) :585-91

Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke *N Engl J Med*. 2013 Mar 7; 368(10):914-23

Koga M, Reutens DC, Wright P et al. The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke*. 2005 ; 36(10) :2132-7

Kong Y, Rogers MR, Qin X. Effective neuroprotection by ischemic postconditioning is associated with a decreased expression of RGMA and inflammation mediators in ischemic rats. *Neurochem Res*. 2013 ; 38(4) :815-25

Korde AS, Pettifrew LC, Craddpck SD, Pocernich et al. Protective effects of NIM811 in transient focal cerebral ischemia suggest involvement of the mitochondrial permeability transition. *J Neurotrauma* 2007 ; 24(5) :895-908

Labeyrie MA, Turc G, Hess A et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis : a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke* 2012 ; 43(11) :2986-91

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161:401-407

Leconte C, Tixier E, Freret T et al. Delayed hypoxic postconditioning protects against cerebral ischemia in the mouse. *Stroke* 2009 ; 40(10) :3349-55

Lee JJ, Li L, Jung HH et al. Post conditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats. *Anesthesiology* 2008 ; 108(6) :1055

Leger PL, De Paulis D, Branco S et al. Evaluation of cyclosporine A in a stroke model in the immature rat brain. *Exp Neurol*. 2011 ; 230(1) :58-66

Lemmens R, Mlynasch M, Straka M et al. Comparison of the response to endovascular reperfusion to site of arterial occlusion. *Neurology* 2013 ; 81(7):614-8

Li L, Zuo Z. Isoflurane postconditioning induces neuroprotection via Akt activation and attenuation of increased mitochondrial membrane permeability. *Neuroscience*. 2011 ;199 :44-50

Li (a) ZY, Liu B, Yu J et al. Ischaemic postconditioning rescues brain injury caused by focal ischaemia/reperfusion via attenuation of protein oxidization. *J Int Med Res*. 2012 ; 40(3) :954-66

Li D, Huang B, Liu J et al. Decrease brain K(ATP) channel contributes to exacerbating ischemic brain injury and the failure of neuroprotection by sevoflurane post-conditioning in diabetic rats. *PLoS One* 2013 ; 8(8) :e73334

Li H, Yin J, Li L et al. Isoflurane postconditioning reduces ischemia-induced nuclear factor- κ B activation and interleukin 1 β production to provide neuroprotection in rats and mice. *Neurobiol Dis*. 2013 ; 54 :216-24

Li B, Sun J, Lv G et al. Sevoflurane postconditioning attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury via protein kinase B/nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 pathway activation. *Int J Dev Neurosci*. 2014 ;38C :79-86

Liang J, Yao J, Wang G et al. Ischemic postconditioning protects neuronal death caused by cerebral ischemia and reperfusion via attenuating protein aggregation. *Int J Med Sci*. 2012 ; 9(10) :923-32

- Liang JM, Xu HY, Zhang XJ et al. Role of mitochondrial function in the protective effects of ischaemic postconditioning on ischaemia/reperfusion cerebral damage. *J Int Med Res.* 2013 ; 41(3) :618-27
- Liang J, Luan Y, Lu B et al. Protection of ischemic postconditioning against neuronal apoptosis induced by transient focal ischemia is associated with attenuation of NF- κ B/p65 activation. *PLoS One* 2014 ; 9(5) :e96734
- Liou KT, Shen YC, Chen CF et al. Honokiol protects rat brain from focal cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting neutrophil infiltration and reactive oxygen species production. *Brain Res.* 2003 ;992(2) :159-66
- Liu (a) XR, Luo M, Yan F et al. Ischemic postconditioning diminishes matrix metalloproteinases 9 expression and attenuates loss of the extracellular matrix proteins in rats following middle cerebral artery occlusion and reperfusion. *CNS Neurosci Ther.* 2012 ; 18(10) :855-63
- Liu (b) HG, Hua Z, Zhang Y et al. Effect of sevoflurane postconditioning on gene expression in brain tissue of the middle cerebral artery occlusion rat model. *Mol Biol Rep.* 2012 ; 39(12) :10505-13
- Liu J, Xu Q, Wang H et al. Neuroprotection of ischemic postconditioning by downregulating the postsynaptic signaling mediated by kainate receptors. *Stroke* 2013 ; 44(7) :2031-5
- Liu (a) K, Yan M, Zheng X et al. The dynamic detection of NO during the ischemic postconditioning against global cerebral ischemia/reperfusion injury. *Nitric Oxide* 2014 ; 38 :17-25
- Liu (b) X, Zhao S, Liu F et al. Remote ischemic postconditioning alleviates cerebral ischemic injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. *Trans Stroke Res.* 2014 [Epub ahead of print]
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001 : systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006 ; 367(9524) :1747-57
- Majid A. Neuroprotection in stroke : past, present, future. *ISRN Neurol.* 2014 ; 2014 :515715
- Matsumoto S, Isshiki A, Watanabe Y et al. Restricted clinical efficacy of cyclosporin A on rat transient middle cerebral artery occlusion. *Life sciences* 2002 ;72(4-5) :591-600
- Matsumoto S, Friberg H, Ferrand-Drake M et al. Blockade of the mitochondrial permeability transition pore diminishes infarct size in the rat after transient middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999 ; 19(7) :736-41
- Matute C, Domercq M, Pérez-Samartin A et al. Protecting white matter from stroke injury. *Stroke* 2013 ;44(4) :1204-11
- McMurtrey RJ, Zuo Z. Isoflurane preconditioning and postconditioning in rat hippocampal neurons. *Brain Res.* 2010 ; 1358-90
- Min TJ, Kim JI, Kim JH et al. Morphine postconditioning attenuates ICAM-1 expression on endothelial cells. *J Korean Med Sci.* 2011 ;26(2) :290-6
- Muramatsu Y, Furuichi Y, Tojo N et al. Neuroprotective efficacy of FR901459, a novel derivative of cyclosporin A, in vitro mitochondrial damage and in vivo transient cerebral ischemia models. *Brain research* 2007 ; 1149 :181190
- Murozono M, Matsumoto S, Matsumoto E et al. Neuroprotective and neurotoxic effects of cyclosporine A on transient focal ischemia in *mdr1a* knockout mice. *Eur J Pharmacol.* 2004 ;498(1-3) :115- 8

- Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005 ; 434(7033) :652-8
- Namura S, Ooboshi H, Liu J et al. Neuroprotection after cerebral ischemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 ; 1278 :25-32
- Olivot JM, Mosimann PJ, Labreuche J, et al. Impact of diffusion-weighted imaging lesion volume on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke* 2013 ; 44(8):2205-11
- Osman MM, Lulic D, Glover L et al. Cyclosporine-A as neuroprotective agent against stroke : its translation from laboratory research to clinical application. *Neuropeptides* 2011 ; 45(6) :359-68
- Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med.* 1996;36(5):715-25
- Patel RD and Jeffrey L Saver. Evolution of Reperfusion Therapies for Acute Brain and Acute Myocardial Ischemia. A systematic, Comparative Analysis. *Stroke* 2013 ; 44(1):94-8
- Pateliya BB, Singh N, Jaggi AS. Possible role of opioids and KATP channels in neuroprotective effect of postconditioning in mice. *Biol Pharm Bull* 2008 ;31(9) :1755-60
- Peng S, Kalikiri P, Mychaskiw G et al. Sevoflurane postconditioning ameliorates oxygen-glucose deprivation-reperfusion injury in the rat hippocampus. *CNS Neurosci Ther.* 2011 ;17(6) :605-11
- Peng B, Guo QL, He ZJ et al. Remote ischemic postcontioning protects the brain from global cerebral ischemia/reperfusion injury by up-regulating endothelial nitric oxide synthase through the PI3K/Akt pathway. *Brain Res* 2012 ; 1445:92-102
- Petty MA, Wettstein JG. White matter ischemia. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999 ;31(1) :58-64
- Phan TG, Wright PM, Markus R et al. Salvaging the ischaemic penumbra :more than just reperfusion ? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002 ;29(1-2) :1-10
- Pignataro G, Meller R, Inoue K et al. In vivo and in vitro characterization of a novel neuroprotective strategy for stroke : ischemic post-conditioning. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28(2)440
- Pignarato (a) G, Cuomo O, Esposito E et al. ASIC1a contributes to neuroprotection elicited by ischemic preconditioning and postconditioning. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011 ; 3(1) :1-8
- Pignarato (b) G, Esposito E, Cuomo O et al. The NCX3 isoform of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger contributes to neuroprotection elicited by ischemic postconditioning. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011 ; 31(1) :362-70
- Pignarato G, Esposito E, Sirabella R et al. nNOS and p-ERK involvement in the neuroprotection exerted by remote postconditioning in rats subjected to transient middle cerebral artery occlusion. *Neurobiol Dis.* 2013 ; 54 :105-14
- Piot C, Croisille P, Staat P et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008 ; 359(5) :473-81
- Qi ZF, Luo YM, Liu XR et al. AKT/GSK3 β -Dependent autophagy contributes to the neuroprotection of limb remote ischemic postconditioning in the transient cerebral ischemic rat model. *CNS Neurosci Ther.* 2012 ; 28 :965-973

- Rehni AK, Singh TG. Involvement of CCR-2 chemokine receptor activation in ischemic preconditioning and postconditioning of brain in mice. *Cytokine* 2012 ; 60(1) :83-9
- Ren C, Gao X, Niu G et al. Delayed postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats. *PLoS One*. 2008 ; 3(12) :e3851
- Ren C, Yan Z, Wei D et al. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats. *Brai Res* 2009 ; 1288 :88-94
- Rezazadeh H, Hoseini Kahnuee M, Roohbakhsh A et al. Neuroprotective consequences of postconditioning on embolic model of cerebral ischemia in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2013 ; 16(2) :144-9
- Robin E, Simerabet, Hassoun SM et al. Postconditioning in focal cerebral ischemia : Role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Brain Research* 2011 ; 1375 :137-46
- Rosso C, Samson Y. The ischemic penumbra : the location rather than the volume of recovery determines outcome. *Curr Opin Neurol*. 2014 ;27(1) :35-41
- Sakamoto Y, Kimura K, Shibasaki K et al. Early ischemic diffusion lesion reduction in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator : infrequent, but significantly associated with recanalization. *Int J Stroke*. 2013 ; 8(5) :321-6
- Sakata A, Tamai I, Kawasu K et al. In vivo evidence for ATP-dependent and P-glycoprotein-mediated transport of cyclosporin A at the blood-brain barrier. *Biochem Pharmacol*. 1994 ; 48(10) :1989-92
- Scartabelli T, Gerace E, Landucci E et al. Neuroprotection by group I mGlu receptors in a rat hippocampal slice model of cerebral ischemia is associated with the PI3K-Akt signaling pathway : a novel postconditioning strategy ? *Neuropharmacology*. 2008 ; 55(4) :509-16
- Schallner N, Fuchs M, Schwer CI et al. Postconditioning with inhaled carbon monoxide counteracts apoptosis and neuroinflammation in the ischemic rat retina. *PLoS One*. 2012 ;7(9) :e4649
- Schinzel AC, Takeuchi O, Huang Z, et al. Cyclophilin D is a component of mitochondrial permeability transition mediates neuronal cell death after focal cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102(34):12005-10
- Schug ZT, Gottlieb E. Cardiolipin acts as mitochondrial signalling platform to launch apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1788(10) :2022-31
- Schwamm L, Fayad P, Acker JE 2th, et al. Translating evidence into practice : a decade of efforts by the American Heart Association/American Stroke Association to reduce death and disability due ton stroke : a presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010 ; 41(5):1051-65
- Siemen D, Ziemer M. What is the nature of the mitochondrial permeability transition pore and what is not ? *IUBMB Life* 2013 ; 65(3) :255-62
- Simon JE, Bristow MS, Lu H et al. A novel method to derive separate gray and white matter cerebral blood flow measures from MR imaging of acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005 ;25(9) :1236-43
- Spierings D, McStay G, Saleh M et al. Connected to death : the (unexpurgated) mitochondrial pathway of apoptosis. *Science* 2005 ; 310(5745) :66-7
- Staat P, Rioufol G, Piot et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005 ; 112(14):2143-8

The National Institute of neurological disorders, and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333(24):1581-7

Sun J, Luan Q, Dong H et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening contributes to the neuroprotective effects of ischemic postconditioning in rats. *Brain Res* 2012 ; 1436 :101-10

Sun J, Tong L, Luan Q et al. Protective effect of delayed remote limb ischemic postconditioning : role of mitochondrial K(ATP) channels in a rat model of focal cerebral ischemic reperfusion injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 ; 32(5) :851-9

Takawasa M, Beech JS, Fryer TD et al. Imaging of brain hypoxia in permanent and temporary middle cerebral artery occlusion in the rat using 18F-fluoromisonidazole and positron emission tomography : a pilot study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 ;27(4) :679-89

Tapuria N, Kumar Y, Habib MM et al. Remote ischemic preconditioning : a novel protective method from ischemia reperfusion injury-a review. *J Surg Res.* 2008 ; 150(2) :304-30

Taskapilioglu MO, Alkan T, Goren B et al. Neuronal protective effects of focal ischemic pre- or postconditioning on the model of transient focal cerebral ischemia in rats. *J Clin Neurosci.* 2009 ;16(5) :693-7

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333(24) :1587

Tisserand M, Malherbe C, Turc G et al. Is white matter prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis ? *Stroke.* 2014 ;45(4) :1167-9

Tymianski M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013 ; 44(10) :2942-50

Uchino H, Elmer E, Uchino K et al. Amelioration by cyclosporin A of brain damage in transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Res.* 1998 ; 812(1-2) :216-26

Uchino H, Minamikawa-Tachino R, Krisitian T et al. Differential neuroprotection by cyclosporin A and FK506 following ischemia corresponds with differing abilities to inhibit calcineurin and the mitochondrial permeability transition. *Neurobiol Dis.* 2002 ; 10(3) :219-33

Vachon P, Beaudry F, Marier SF et al. Cyclosporin A in blood and brain tissue following intra-carotid injections in normal and stroke-induced rats. *Brain Res.* 2002 ;943(1) :1-8

Vachon PH. Cell survival :differences and differentiation. *Med Sci (Paris).* 2006 ;22(4) :423-9

Vaseva AV, Marchenko ND, Ji K et al. p53 Opens the Mitochondrial Permeability Transition Pore to Trigger Necrosis. *Cell* 2012 ; 149(7) :1536-48

Wang JY, Shen J, Gao Q et al. Ischemic postconditioning protects against global cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in rats. *Stroke* 2008 ; 39(3) :983-90

Wang HY, Wang GL, Yu YH et al. The role of phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway in propofol-induced post-conditioning against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Brain Res.* 2009 ; 1297 :177-84

Wang JK, Yu LN, Zhang FJ et al. Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury via PI3k/Akt pathway. *Brain Res.*2010 ; 1357 :142-51

- Wang Q, Zhang X, Ding Q et al. Limb remote postconditioning alleviates cerebral reperfusion injury through reactive oxygen species-mediated inhibition of delta protein kinase C in rats. *Anesth Analg*. 2011 ; 113(5) :1180-7
- Wang H, Luo M, Li C et al. Propofol post-conditioning induced long-term neuroprotection and reduced internalization of AMPAR GluR2 subunit in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion. *J neurochem*. 2011 ; 119(1) :210-9
- Wang S, Duan Y, Su D et al. Delta opioid peptide [D-Ala2, D-Leu5] enkephalin (DADLE) triggers postconditioning against transient forebrain ischemia. *Eur J Pharmacol*. 2011 ; 658(2-3) :140-4
- Wang H, Wang G, Wang C et al. The early stage formation of PI3K-AMPA GluR2 subunit complex facilitates the long term neuroprotection induced by propofol post-conditioning in rats. *PloS One* 2013 ; 8(6):e65187
- Wang (a)Y, Ge P, Yang L et al. Protection of ischemic post conditioning against transient focal ischemia-induced brain damage is associated with inhibition of neuroinflammation via modulation of TLR2 and TLR4 pathways. *J Neuroinflammation* 2014 ; 11-15
- Wang (b) JK, Wu HF, Zhou H et al. Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel and mitochondrial permeability transition pore. *Neurol Res*. 2014 ; 1743132814Y00000410 [Epub ahead of print]
- Wei D, Xiong X, Zhao H. Tim-3 cell signaling and iNOS are involved in the protective effects of ischemic postconditioning against focal ischemia in rats. *Metab Brain Dis*. 2014
- Weiss N, Miller F, Cazaubon S et al. Implication of the blood-brain barrier in neurological diseases :partII. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 ;165(12) :1010-22
- Whitehead J, Bolland K, Valdès-Marquez E et al. Using historical lesion volume data in the design of a new phase II clinical trial in acute stroke. *Stroke* 2009 ; 40(4):1347-52
- Widimsky P, Coram R, Abou-Chebl A. Reperfusion therapy of acute ischaemic stroke and acute myocardial infarction : similarities and differences *Eur Heart J* 2014 ; 35(3) :147-55
- Wintermark M, Alerts GW, Alexandrov AV et al. Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke* 2008 ; 39(5) :1621-8
- Wu O, Ostergaard L, Weisskoff RM et al. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magn Reson Med*. 2003;50(1):164-74
- Xie R, Wang P, Cheng M et al. Mammalian target of rapamycin cell signaling pathway contributes to the protective effects of ischemic postconditioning against stroke. *Stroke* 2014 ; 45(9) :2769-76
- Xing B, Chen H, Zhang M et al. Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat. *Stroke* 2008 ; 39(8) :2362-9
- Yang GY, Betz AL. Reperfusion-induced injury to the blood-brain barrier after middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1994 ; 25(8) :1658
- Yang YW, Lu JK, Quing EM et al. Post-conditioning by xenon reduces ischaemia-reperfusion injury of the spinal cord in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2012 ;56(10) :1325-31

- Yang F, Zhang X, Sun Y et al. Ischemic postconditioning decreases cerebral edema and brain blood barrier disruption caused by relief of carotid stenosis in a rat model of cerebral hypoperfusion. *PloS One*. 2013 ;8(2) :e57869
- Yang Z, Chen Y, Zhang Y et al. Sevoflurane postconditioning against cerebral ischemic neuronal injury is abolished in diet-induced obesity : role of brain mitochondrial KATP channels. *Mol Med Rep* 2014 ; 9(3) :843-50
- Ye Z, Guo Q, Xia P et al. Sevoflurane postconditioning involves an up-regulation of HIF-1 α et HO-1 expression via PI3K/Akt pathway in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 2012 ; 1463 :63-74
- Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery *Nat. Med*. 2009 ; 15(9) :1031-7
- Yoshimoto T, Siesjö BK. Posttreatment with the immunosuppressant cyclosporin A in transient focal ischemia. *Brain Res* 1999 ;839(2) :283-91
- Yu G, Hess DC, Borlongan CV. Combined cyclosporine-A and methylprednisolone treatment exerts partial and transient neuroprotection against ischemic stroke. *Brain Res*. 2004 ; 1018(1) :32-7
- Yuan Y, Guo Q, Ye E et al. Ischemic postconditioning protects brain from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through PI3K-Akt pathway. *Brain Res*. 2011 ;1367 :85-93
- Yuen CM, Sun CK, Lin YC et al. Combination of cyclosporine and erythropoietin improves brain infarct size and neurological function in rats after ischemic stroke. *J Transl Med* 2011 ; 9 :141
- Zhang K, Sejnowski TJ. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 ;97(10) :5621-6
- Zhang W, Miao Y, Zhou S et al. Involvement of glutamate transporter-1 in neuroprotection against global brain ischemia-reperfusion injury induced by conditioning in rats. *Int J Mol Sci*. 2010 ; 11(11) :4407-16
- Zhang Y, Zhang FG, Meng C et al. Inhibition of sevoflurane postconditioning against cerebral ischemia reperfusion-induced oxidative injury in rats. *Molecules* 2011 ; 17(1) :341-54
- Zhang W, Miao Y, Zhou S et al. Neuroprotective effects of ischemic postconditioning on global brain ischemia in rats through upregulation of hippocampal glutamine synthetase. *J Clin Neurosci*. 2011 ; 18(5) :685-9
- Zhang W, Wang B, Zhou S et al. The effect of ischemic post-conditioning on hippocampal cell apoptosis following global brain ischemia in rats. *J Clin Neurosci*. 2012 ; 19(4) :570-3
- Zhang P, Liu X, Zhu Y et al. Honokiol inhibits the inflammatory reaction during cerebral ischemia reperfusion by suppressing NF- κ B activation and cytokine production of glial cells. *Neurosci Lett*. 2013 ;534 :123-7
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion : comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 ; 285(2):H579-88
- Zhao H, Sapolsky RM, Steinberg GK. Interrupting reperfusion as a stroke therapy : ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006 ; 26(9) :1114-21

Zhao H. Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 ; 29(5) :873-85

Zhao H, Ren C, Chen X et al. From rapid to delayed and remote postconditioning : the evolving concept of ischemic postconditioning in brain ischemia. *Curr Drug Targets.* 2012 ; 13(2) :173-87

Zhao P, Ji G, Xue H et al. Isoflurane postconditioning improved long-term neurological outcome possibly via inhibiting the mitochondrial permeability transition pore in neonatal rats after brain hypoxia-ischemia. *Neuroscience* 2014 sept 18 [Epub ahead of print]

Zlokovic BV. Remodeling after stroke. *Nat Med.* 2006 ;12(4) :390-1

ONG Elodie

Post-conditionnement et neuroprotection : Etat de l'art. Expérience lyonnaise d'une translation cœur-cerveau.

Nbr f. 116, tab. 4, ill. 13, annexes 8, ref 188

Th. Méd. : Lyon 2014 n°223

RESUME

Introduction : Le bénéfice des thérapies de reperfusion est limité dans la prise en charge aigüe des accidents vasculaires cérébraux par les lésions d'ischémie-reperfusion. Les données expérimentales suggèrent que la cyclosporine A (CsA) pourrait atténuer les lésions liées à la reperfusion. Nous avons tenté de déterminer si l'injection intraveineuse de cyclosporine A combinée à la thrombolyse pouvait réduire la taille de l'infarctus final.

Méthodes : Il s'agit d'un essai clinique, multicentrique, randomisé, en double aveugle, évaluant l'effet de la CsA versus placebo couplé à la thrombolyse intraveineuse, sur la taille de l'infarctus final en imagerie cérébrale à la phase aigüe des AVC. Les patients après randomisation bénéficiaient d'un bolus de 2mg/kg de CsA ou du placebo par voie intraveineuse, directement après l'injection de thrombolytique.

Résultats : Les résultats montrent que sur 110 des 127 patients inclus dans l'étude, ayant bénéficié d'une IRM, il n'y avait pas de réduction significative de la taille de l'infarctus final dans le groupe CsA comparée au groupe placebo (21.8ml IQR[5.1;69.2 ml] versus 28.8ml IQR [7.7 ; 95.0ml] respectivement, p=0.18). Chez les patients avec occlusion proximale et recanalisation efficace, la taille de l'infarctus était réduite significativement dans le groupe CsA comparée au groupe contrôle (14.9ml IQR [1.3; 23.2ml] versus 48.3ml IQR [34.5 ; 118.2ml] respectivement, p=0.009). La distribution des patients avec un score Rankin modifié inférieur à 2 à 90 jours n'était pas différente significativement entre les deux groupes. Les effets secondaires majeurs étaient comparables selon les deux groupes.

Conclusion : La cyclosporine n'entraîne pas de diminution significative de la taille de l'infarctus final. Cependant, une réduction significative a été observée chez les patients avec occlusion artérielle proximale et recanalisation efficace. Des études sont en cours pour évaluer l'effet de la CsA sur la croissance lésionnelle de l'infarctus dans les compartiments substance grise substance blanche et dans la zone de pénombre.

MOTS-CLES

Accident vasculaire cérébral, Lésions de reperfusion, Neuroprotection, Post-conditionnement, Cyclosporine, IRM, Segmentation

JURY

Président : Monsieur le Professeur Norbert NIGHOGHOSSIAN

Membres : Monsieur le Professeur Michel OVIZE
Monsieur le Professeur Yves BERTHEZENE
Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT

Membre invité : Monsieur le Professeur Alain VIGHETTO

DATE DE SOUTENANCE : jeudi 23 octobre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR : 71 rue chevreur 69007 LYON elodieong@hotmail.com
