

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ONG Elodie**

Titre de la thèse : « *Nouvelles perspectives dans l'infarctus cérébral : de la mise en place d'un modèle murin à l'étude de la mitochondrie comme cible thérapeutique* »



Résumé

L'avènement de la thrombectomie mécanique a révolutionné la prise en charge des infarctus cérébraux. La thrombolyse intraveineuse combinée aux méthodes endovasculaires permet de restaurer la perfusion cérébrale en épargnant l'aire à risque (la pénombre) et limiter ainsi le handicap neurologique. Malgré des taux croissants de recanalisation, l'évolution clinique des patients reste péjorative dans 50% des cas. Cette issue clinique défavorable est assimilée au concept de « recanalisation futile » parfois associée aux complications telles que l'infarctus malin et les transformations hémorragiques qui grèvent le pronostic fonctionnel des patients. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer cette évolution délétère dont le phénomène de « no-reflow », possiblement associé aux lésions d'ischémie-reperfusion. La mitochondrie pourrait être impliquée dans ces lésions. En effet, le stress oxydant causé par la reperfusion précipite l'ouverture du pore de transition de perméabilité de la mitochondrie (mPTP), conduisant à la mort cellulaire. Pour autant, il est difficile d'affirmer la participation du « no reflow » dans les dommages d'ischémie-reperfusion, ce mécanisme étant par ailleurs très controversé. Une meilleure connaissance de ce phénomène nous permettrait de réaliser des études de cytoprotection ciblées sur la mitochondrie. Mon travail de thèse se propose d'étudier les dysfonctions mitochondriales que l'on peut observer lors d'une ischémie cérébrale avec ou en l'absence de reperfusion, par une approche originale combinant une mesure de la sensibilité du mPTP via la capacité de rétention de calcium par la mitochondrie et l'analyse de la phosphorylation oxydative (OXPHOS).

Dans cet objectif, nous avons développé un modèle murin d'ischémie-reperfusion au sein de l'équipe IRIS du laboratoire CARMEN. Nous avons étudié, dans un premier temps, la pertinence de l'échographie doppler couplée à l'injection de microbulles pour l'évaluation de l'aire à risque dans un modèle d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne. Dans une deuxième étude, nous avons étudié les dysfonctionnements mitochondriaux observés lors d'une ischémie permanente de 24 heures, comparativement à une ischémie de 60 minutes suivie de 24 heures de reperfusion. Ensuite, nous avons étudié une molécule cytoprotectrice ciblant en partie le mPTP, la cyclosporine A, et nous avons étudié son action potentielle sur le mPTP et sur la phosphorylation oxydative. Nous avons montré que l'ischémie cérébrale avec ou sans reperfusion altère la sensibilité du mPTP au calcium et la phosphorylation oxydative après stimulation des complexes I, II et IV. Il n'y avait pas de différence notable selon le statut

de reperfusion. La CsA délivrée après la reperfusion améliorait les neuroscores, diminuait la taille d'infarctus final, augmentait la sensibilité du mPTP au calcium ainsi que la phosphorylation oxydative après stimulation du complexe I de la chaîne respiratoire.

En conclusion, nous avons donc développé un modèle préclinique robuste mimant la thrombectomie mécanique avec caractérisation par (i) imagerie longitudinale : confirmation du site d'occlusion par le monofilament par échographie Doppler et évaluation quantitative de l'aire à risque de nécrose par échographie dynamique réhaussée avec les microbulles en perocclusion ; (ii) mesure de la taille de l'infarctus à 24 heures avec correction de l'œdème sur l'IRM à 24h de reperfusion (H24) ; (iii) description clinique : évaluation des neuroscores à H24 ; (iv) évaluation des fonctions mitochondriales avec les mesures de la capacité de rétention du calcium et l'étude de l'OXPPOS. Cette étude est très prometteuse quant à l'utilisation de notre modèle expérimental pour étudier la mitochondrie et tester d'autres traitements améliorant les fonctions mitochondriales.

Mots-clés : Infarctus cérébral ; Thrombectomie mécanique ; Ischémie reperfusion ; Modèle murin d'ischémie-reperfusion ; Mitochondrie ; Pore de transition de perméabilité de la mitochondrie ; Capacité de rétention calcium ; Phosphorylation oxydative ; Cyclosporine A