

NEWSLETTER

ÉVOLUTION DES PROJETS DE RECHERCHE



Comment manipuler le système « urotensine » pour prévenir les complications graves associées à l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) ?

Pour le découvrir, entretien avec le Dr Hélène Castel, Lauréate 2017 de la Fondation pour la Recherche sur les AVC, désormais Fonds pour la Recherche sur les AVC.

Fonds pour la Recherche sur les AVC. Quel projet avez-vous présenté lors de l'appel à projets 2018 ?

Dr. Hélène Castel. En 2017, j'ai présenté le projet « Mise en évidence d'une cible thérapeutique majeure pour prévenir les complications neurologiques de l'hémorragie sous-arachnoïdienne » avec mon équipe « Genetics, Biology and Plasticity of Brain Tumors » du laboratoire Inserm de Génomique du Cancer et du Cerveau UMR 1245 à l'Université de Rouen Normandie.

Pourquoi vous être intéressée à ce sujet ?

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) représente moins de 10 % des AVC, mais elle est responsable d'environ 30 % de la mortalité des patients concernés. Une proportion majeure de survivants présente des complications neurologiques et/ou une asthénie qui impactent leur qualité de vie et leur capacité à reprendre le travail. Le problème, c'est que l'on a longtemps considéré que le rétrécissement des grosses artères cérébrales nommé vasospasme, expliquait les déficits neurologiques. Aujourd'hui encore, le protocole de soin standard repose essentiellement sur le Nimotop®[1], mais le bénéfice semble modéré. Face aux échecs thérapeutiques actuels, il me paraissait important d'étudier les mécanismes précoces au niveau des méninges qui recouvrent le cerveau, associés à ceux plus tardifs qui se passent au niveau vasculaire cérébral, à l'aide d'un modèle préclinique murin. Ce modèle permettra de proposer une nouvelle cible thérapeutique pertinente.

Quels étaient les objectifs de départ de ce projet ?

Notre hypothèse de départ repose sur le premier événement consécutif à la rupture d'un anévrisme cérébral : le saignement qui se produit dans l'espace sous-arachnoïdien situé entre la méninge interne et la méninge moyenne. C'est donc à ce niveau, et le long des espaces périvasculaires, qu'il nous semblait important d'étudier les mécanismes cellulaires dans les premières heures post-HSA, puis les conséquences retardées aux niveaux des microvaisseaux/grosses artères sur le plan cognitif.

Nous avons déjà initié une étude clinique pilote, publiée en 2018 dans The Journal of Neurosurgery. Cette étude montrait que des niveaux plus élevés d'un peptide vasoactif et inflammatoire, l'urotensine II (U_{II}), dans le plasma des patients HSA, sont associés à la survenue de complications retardées comme le vasospasme. Dans un modèle d'HSA chez la souris, nous avons donc pour objectif de comprendre comment l'U_{II} présent dans le sang recouvrant les espaces méningés pouvait, en activant son récepteur UT[2], entraîner le vasospasme et des déficits moteurs et/ou cognitifs.

[1] Le Nimotop®: c'est le médicament composé du principe actif la nimodipine qui inhibe l'entrée de calcium au niveau des artères cérébrales, et aussi dans les neurones. En effet, dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne, ce calcium est le "fuel" permettant la vasoconstriction des artères cérébrales et provoquant la mort neuronale, les deux étant impliqués dans les déficits neurologiques post-hémorragie.

[2] Le récepteur UT: Des molécules comme la chimiokine urotensine II (U_{II}) ne peuvent pas pénétrer l'intérieur des cellules. La communication cellulaire s'exerce donc à l'image de la "clef", ici l'U_{II} et la "serrure", ici le récepteur UT serrure qui capte l'U_{II} et présente à la membrane des cellules. Lors que l'U_{II} est associée au récepteur UT, alors ce dernier contrôle des mécanismes, à l'intérieur des cellules, qui conduisent à l'inflammation des méninges ou la vasoconstriction des artères cérébrales.

FICHE D'IDENTITÉ DU PORTEUR DE PROJET



© Fondation AVC

Dr Hélène CASTEL

Lauréate de l'appel à projets 2017

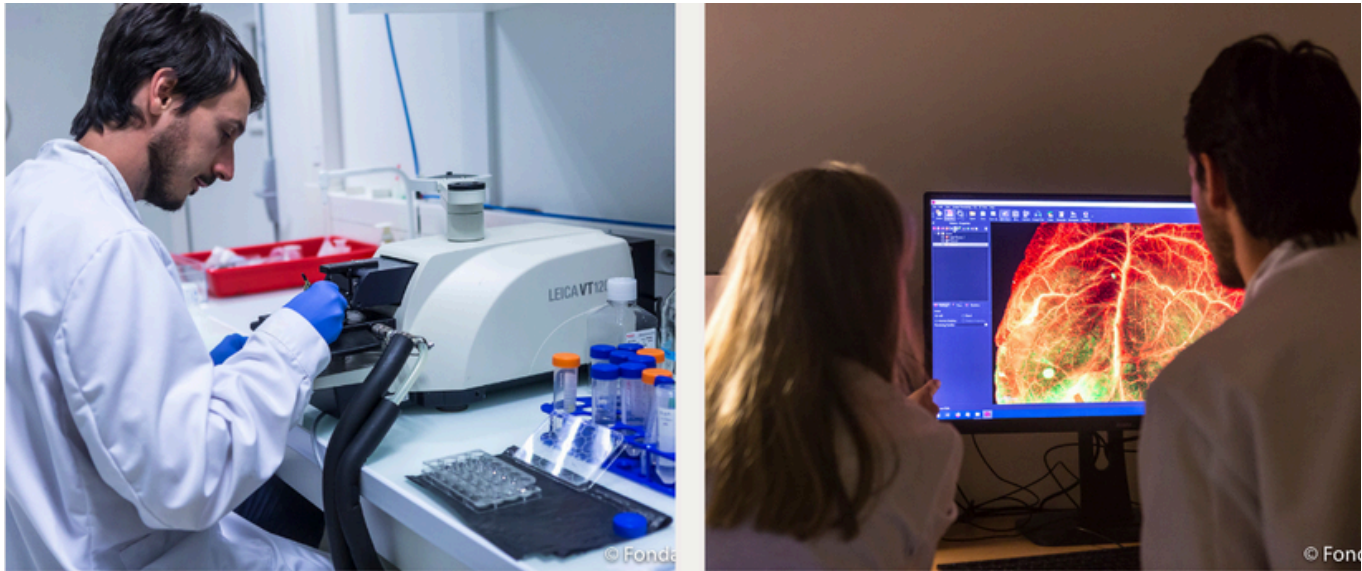
Financement accordé : 130 000 €

Durée de projet : 3 ans

Le projet : « Système urotensine II dans le vasospasme et l'inflammation cérébrales : ciblage thérapeutique dans un modèle de souris hémorragique »

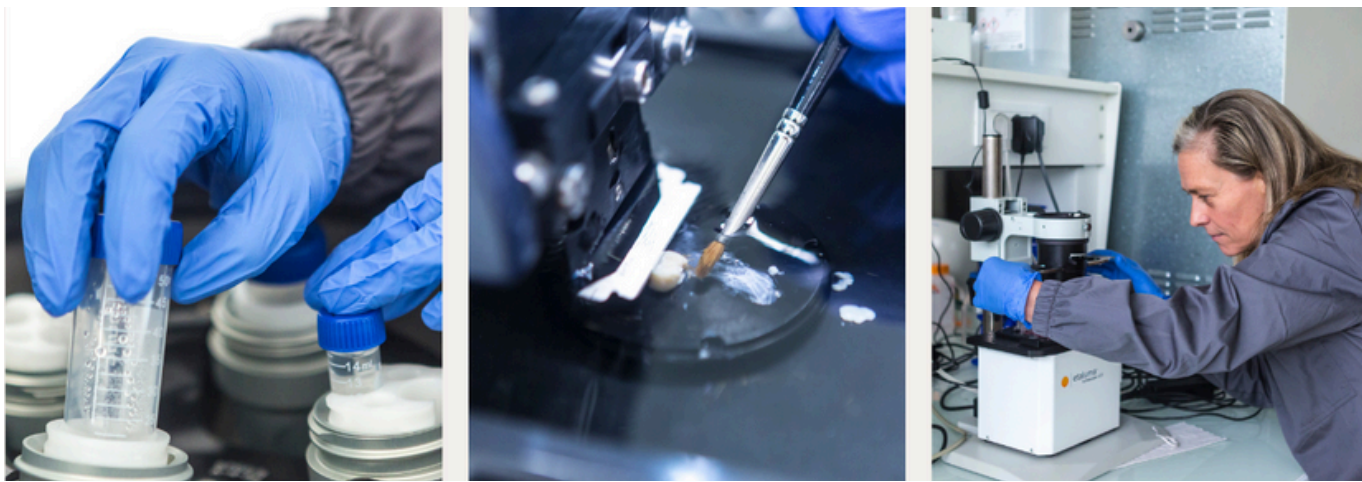
Quels résultats avez-vous obtenus ?

Grâce au modèle animal mis au point dans mon équipe, nous observons que le récepteur UT est présent dans les méninges, dans les cellules inflammatoires (macrophages) qui entourent les vaisseaux, et dans les vaisseaux cérébraux uniquement chez les souris hémorragiques. L'HSA provoque 1. une hypoperfusion[3] vasculaire révélée par une technique d'ultrasons « rapides » et 2. une neuro-inflammation majeure des vaisseaux sanguins cérébraux mesurée par imagerie IRM (en collaboration avec le Pr Denis Vivien, Caen).



Préparation des coupes de cerveaux et analyse 3D du réseau vasculaire cérébral.

L'inactivation génétique ou pharmacologique du récepteur UT prévient les complications telles que le vasospasme cérébral, et l'inflammation périvasculaire, endothéliale et cérébrale, qui sont responsables des troubles moteurs et cognitifs au cours de l'HSA. En conclusion, le récepteur UT est une cible thérapeutique majeure exprimée dès les premières heures suivant l'HSA, qui contrôle l'inflammation méningée, le vasospasme et les conséquences motrices et cognitives, chez la souris.



Séquences expérimentales ex vivo.

Quelles suites avez-vous données à ce projet ?

À court terme, comme déjà engagé au CHU de Rouen Normandie précédemment, nous serions heureux de contribuer à un essai clinique français, permettant de tester les antagonistes de l'UT[4] déjà développés et validés cliniquement par des grands groupes pharmaceutiques.

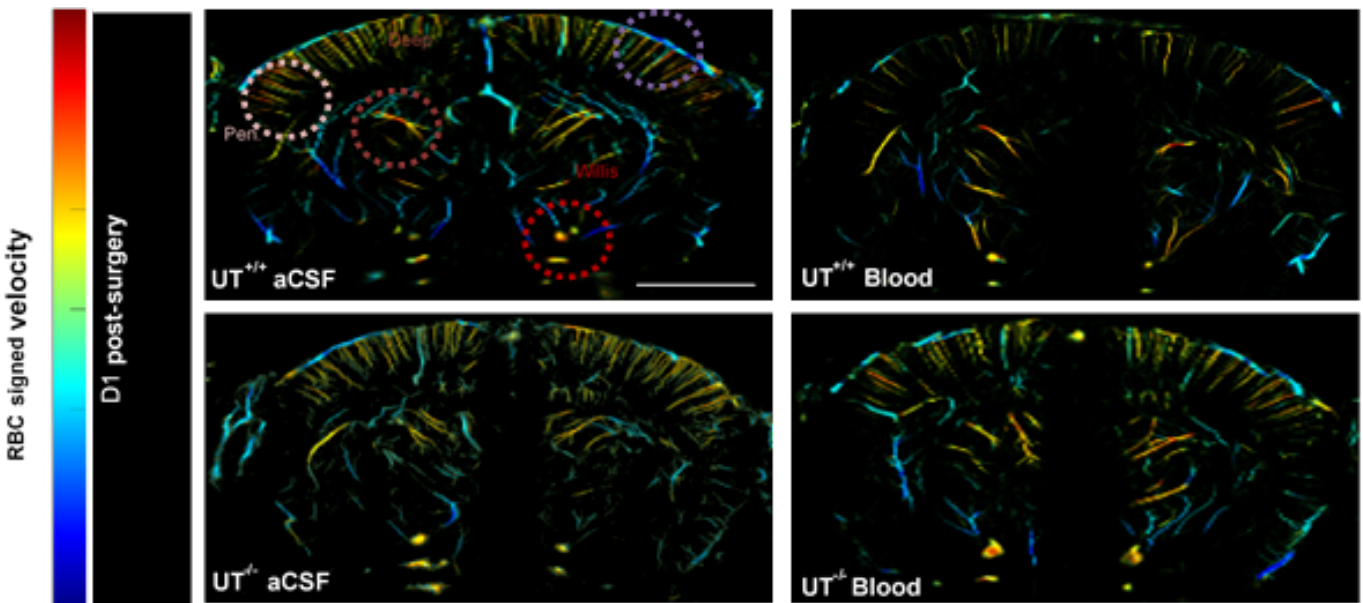
Nous envisageons de poursuivre ce projet pour mettre au point un outil/nanobody ciblant le peptide UII ou le récepteur UT dans le contexte de l'hémorragie sous-arachnoïdienne qui pourrait être administré chez les patients par voie intraveineuse. Nous pourrions dans un modèle de souris exprimant l'UT humain que nous avons mis en place dans l'équipe, valider l'efficacité et l'innocuité de cet outil-médicament et sa supériorité vis-à-vis des antagonistes actuels de l'UT issus des laboratoires pharmaceutiques.

[3] Hypoperfusion : Au niveau cérébral, il s'agit d'une diminution importante du débit sanguin cérébral, c'est à dire de la distribution de sang dans une ou plusieurs parties du cerveau. Cela diminue les apports en oxygénation et énergie pouvant entraîner l'hypoxie et la mort neuronale.

[4] Les antagonistes de l'UT : Beaucoup de médicaments sont des antagonistes de récepteurs, les "serrures" exprimées à la surface des cellules. Ces molécules sont capables de se fixer au récepteur UT, et d'empêcher la fixation de la molécule endogène UII, et/ou de bloquer l'activation de ce récepteur. Deux antagonistes "médicaments" du récepteur UT ont déjà fait l'objet d'essais thérapeutiques chez des patients atteints d'autres types de pathologies.

Quel a été l'impact du financement du Fonds sur la réalisation de votre projet ?

Au moment du dépôt de l'appel à projets en 2017, les recherches pré-cliniques sur l'hémorragie sous-arachnoïdienne n'étaient pas une priorité, à l'interface entre le domaine vasculaire et les neurosciences, et ne touchant qu'environ 10 % des patients AVC. Pourtant, une prévention des conséquences de l'hémorragie est possible au moment de la prise en charge du patient à l'hôpital. C'est grâce au financement du Fonds pour la Recherche sur les AVC que ce projet a pu se développer avec les moyens initiaux nécessaires. Ce financement a été essentiel pour 1. le recrutement d'un post-doc pharmacien, spécialisé dans les études translationnelles des pathologies cérébrales vasculaires, et 2. permettre l'utilisation des technologies d'imageries cérébrales de types ultrasons et IRM. Les premiers résultats obtenus nous ont permis d'accéder à une autre source de financement dans le programme RIN tremplin 3R de la Région Normandie, contribuant à la finalisation de l'étude dans les meilleures conditions.



Imagerie par ultrasons rapides chez la souris : diminution du débit sanguin cérébral après hémorragie.

Nous pensons que les résultats obtenus peuvent constituer dans le domaine de l'AVC hémorragique, une réelle avancée, dans le type de traitement proposé car ils permettent 1. une compréhension des différentes étapes qui conduisent aux déficits neurologiques chez les patients, et 2. l'identification d'une cible thérapeutique unique, que nous connaissons et qu'il est possible de contrôler y compris chez le patient, avec des molécules déjà validées dans des protocoles cliniques au moins sur le plan de la sécurité sanitaire.

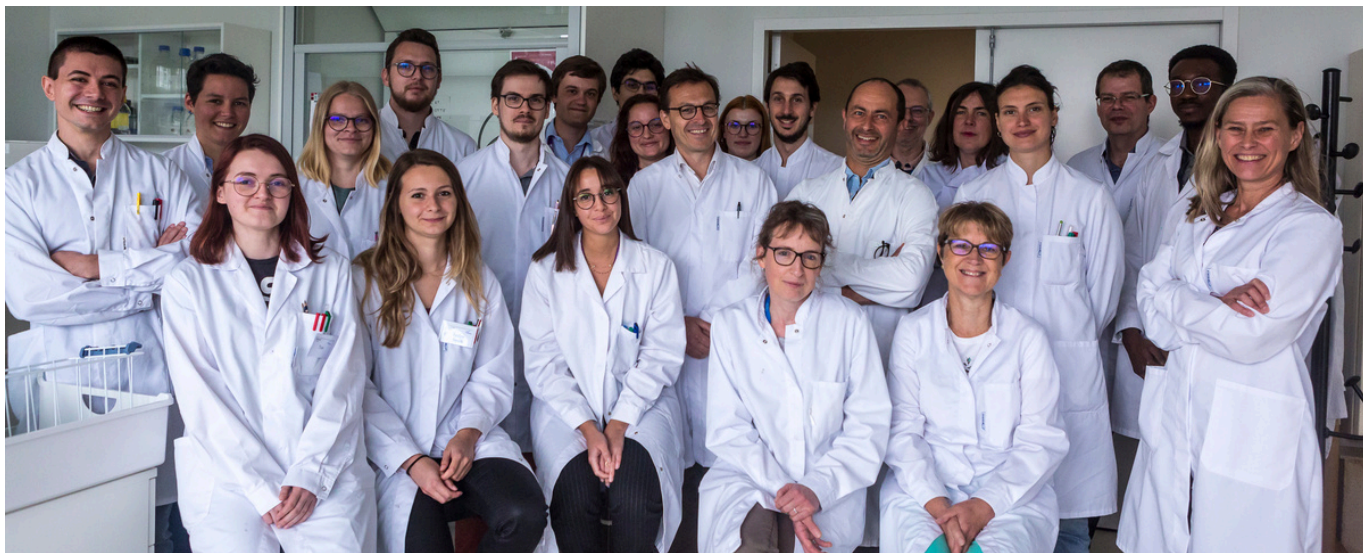


Photo de l'équipe « Genetics, Biology and Plasticity of Brain Tumors » du laboratoire Inserm de Génomique du Canceret du Cerveau (UMR 1245, Rouen).

Avez-vous un petit mot pour nos donateur(trice)s ?

Les donateurs du Fonds AVC, par leur générosité et leur confiance, nous ont donnés les moyens de mener notre projet original et de faire cette avancée très prometteuse. C'est animé du sentiment de loyauté et de reconnaissance que nous les remercions !



Luttez contre l'AVC, faites un don
www.avc-recherche.org