

NEWSLETTER

ÉVOLUTION DES PROJETS DE RECHERCHE



Optimisation de la récupération fonctionnelle post-ischémique par les endozépines.

Pour le découvrir, entretien avec le Dr. Julien Chuquet, Lauréat 2018 de la Fondation pour la Recherche sur les AVC, , désormais Fonds pour la Recherche sur les AVC.

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

Dr CHUQUET Julien. En 2018, j'ai présenté le projet intitulé « Optimisation de la récupération fonctionnelle post-ischémique par les endozépines⁽¹⁾ ».

2. Pourquoi vous être intéressé à ce sujet ?

Le traitement des AVC représente encore aujourd'hui un immense défi médical. Notre équipe est animée par la volonté de mieux comprendre comment les neurones qui ont survécus à l'AVC peuvent refaire des circuits efficaces pour réapprendre les fonctions motrices perdues. Ces dernières années, la connaissance de la plasticité cérébrale a beaucoup progressé ce qui nous a permis d'imaginer de nouvelles manières de concevoir des accélérateurs de la rééducation fonctionnelle.

3. Quels résultats avez-vous obtenus ?

Nous avons construit notre projet sur les résultats⁽²⁾ d'un laboratoire américain qui avait découvert que les neurones qui tentent de se réparer après un AVC, le font dans un environnement très inhibiteur, qui freine la communication neuronale pourtant indispensable à la reconstruction de nouveaux circuits cérébraux. L'objectif pour nous était donc de mieux comprendre les conséquences de cette inhibition afin de proposer une solution qui permette de faciliter la communication des neurones en réparation. Mais rectifier l'excitation des neurones présente le risque de faire basculer le système dans l'autre sens (hyperexcitation), il fallait donc imaginer une approche qui garantisse l'équilibre entre excitation et inhibition. Nous avons eu l'idée d'utiliser un peptide peu connu, l'ODN, étudié de longue date au laboratoire INSERM 1239 à Rouen pour rééquilibrer l'excitabilité.

(1) Les endozépines, dont l'octadecaneuropeptide (ODN), sont des peptides endogènes (secrétés par l'individu qui les reçoit lui-même) très fortement exprimés par les cellules gliales, cellules qui forment l'environnement des neurones.

(2) Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. Clarkson et al., Nature 2010: 468(7321):305-9.

FICHE D'IDENTITÉ DU PORTEUR DE PROJET



Dr CHUQUET Julien

Lauréat de l'appel à projets 2018

Financement accordé : 86 750 €

Durée de projet : 5 ans

Le projet : « Optimisation de la récupération fonctionnelle post-ischémique par les endozépines »

4. Quels résultats avez-vous obtenus ?

En préambule, il est important de préciser que ces recherches ne pouvaient en aucun cas être conduites chez des patients AVC aussi, nous les avons réalisées chez la souris, selon les standards de bien-être animal les plus exigeants.

Nous avons confirmé que l'activité des zones du cerveau en reconstruction est effectivement trop basse, à cause d'une concentration excessive de l'inhibiteur GABA⁽³⁾. Notre étonnement a été de constater qu'au-delà de l'intensité du dialogue entre neurones, c'est le rythme avec lequel ils sont entraînés à transmettre un message qui est déprimé. Ce rythme dit "gamma" agit comme un orchestrateur de l'activité des neurones les entraînant dans une cadence favorable à leur plasticité. Dès lors, sans ce conducteur, la reconstruction des circuits ne peut être optimale. Nous avons démontré qu'en utilisant l'ODN ou d'autres molécules capables de limiter l'effet du GABA de manière ménagée, on peut rééquilibrer l'activité rythmique des neurones et améliorer la récupération motrice des souris : l'utilisation de leur main déficiente s'est bien améliorée avec ce traitement.

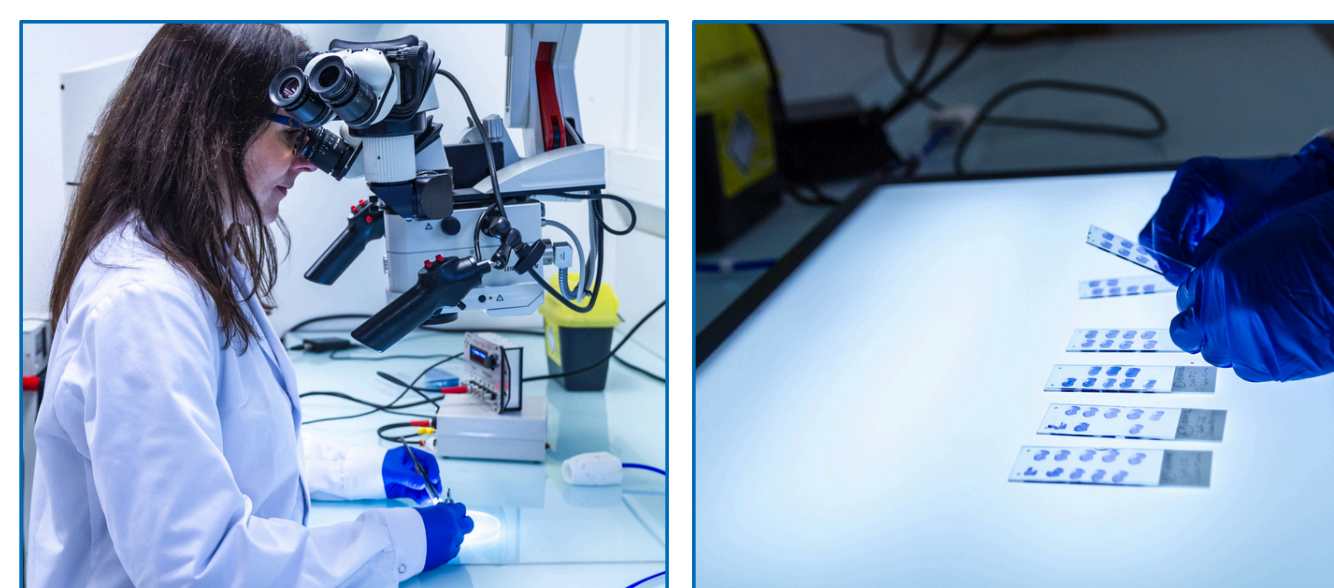
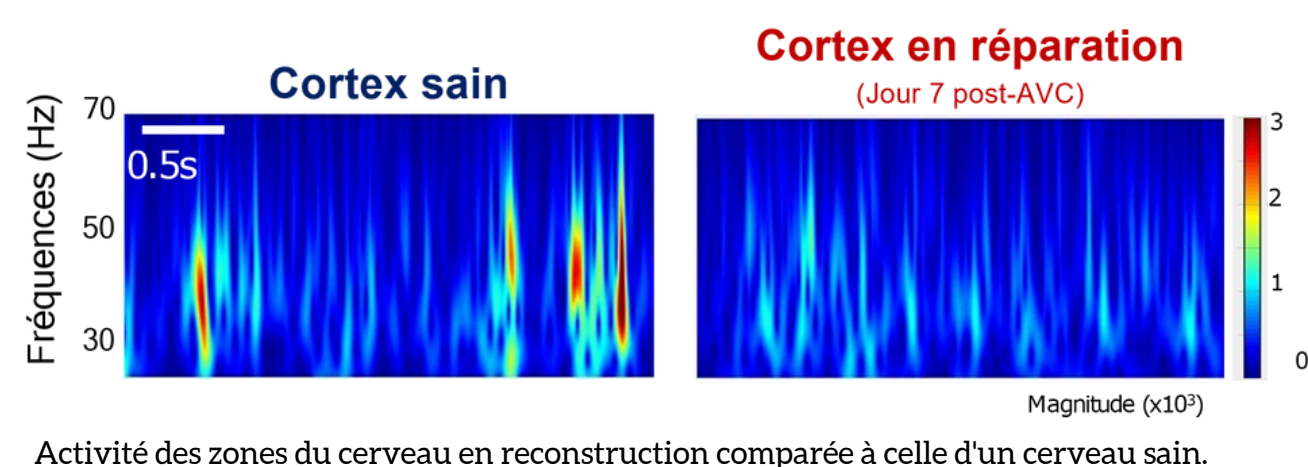


Fig. 1 : Microchirurgie sous microscope

Fig. 2 : Observation de coupes cérébrales colorées permettant d'étudier la lésion provoquée par l'AVC

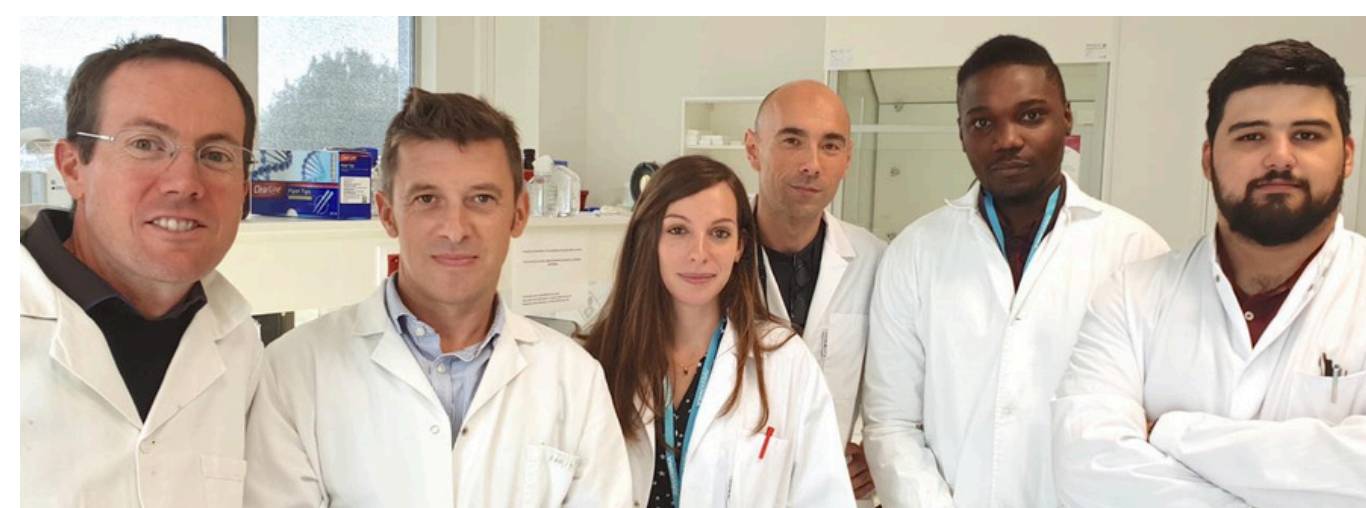
(3) Le GABA, acide gamma-aminobutyrique, est un neurotransmetteur inhibiteur, ce qui signifie qu'il empêche les neurones de s'exciter trop fortement. Sa concentration doit être finement ajustée pour ne pas empêcher les neurones d'échanger des messages.

5. Quelles suites avez-vous données à ce projet ?

Forts des 3 publications⁽⁴⁾ soutenues par la FRAVC, nous continuons au laboratoire GRHVN (Université et CHU de Rouen) de mettre au point un traitement qui permette de corriger le défaut d'excitation des neurones en réapprentissage. Nos travaux actuels montrent qu'on peut y parvenir par d'autres moyens que la pharmacologie, en utilisant un nerf branché directement au cerveau : le nerf vague.

6. Quel a été l'impact du financement de la Fondation pour la Recherche sur les AVC sur la réalisation de votre projet ?

Très clair : une grande partie de ces recherches a été réalisée dans le cadre de la thèse (PhD) d'un doctorant entièrement financé par la fondation. Sans ce soutien majeur, nous n'en serions absolument pas rendus là aujourd'hui.



Equipe DC2N - INSERM U1239 de l'Université de Rouen Normandie.

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

Un immense merci. Votre confiance est un encouragement supplémentaire essentiel pour trouver des solutions crédibles et applicables en clinique. Soyez certains que nous mettons toute notre énergie pour concrétiser ces espoirs.

POUR EN SAVOIR PLUS SUR L'EXCITATION VERSUS L'INHIBITION NEURONALE :

Le cerveau est actif par défaut. La tendance naturelle est son excitation générale. D'où le rôle essentiel des neurones inhibiteurs. Comme leur nom l'indique, ceux-ci ont le pouvoir de désactiver les autres neurones auxquels ils sont branchés. En agissant ainsi, ils maintiennent un équilibre sain dans l'activité cérébrale, autrement dit un niveau d'excitabilité permettant une certaine plasticité (pour créer ou modifier des connexions en cas de besoin) tout en évitant qu'il ne devienne toxique.

(4) Ces recherches ont donné lieu à 3 articles publiés : Lamtahri et al., Journal of Neuroscience 2021; Hazime et al., Experimental Neurology 2021 ; Alasoadura et al., Journal of Neuroscience 2024