

# LE PROJET MODELISATION DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

---

Projet européen piloté par Emmanuel Grenier, Professeur à l'ENS Sciences.

## ➤ Les partenaires

CHU Grenoble, CHU La Pitié Salpêtrière, Université Paris 6, ...

## ➤ Durée et financement

Le financement est de 270 000 euros (ANR « AVC in silico », ANR Biosys). Sa durée est de trois ans, de 2007 à 2010.

---

## ❖ LE PROJET

**Les AVC (accidents vasculaires cérébraux) sont une des premières causes de mortalité dans les pays occidentaux.** Un AVC est provoqué par une obstruction partielle ou totale, temporaire ou définitive d'une artère cérébrale. Le flot sanguin décroît alors fortement dans certaines zones du cerveau, provoquant des dégâts qui peuvent conduire à la mort des cellules nerveuses. Le patient perd alors les fonctions correspondantes, et peut devenir aphasique (perte de la parole), hémiparétique (perte de l'usage d'un bras, d'une jambe), voir en décéder.

**La fenêtre thérapeutique pour les AVC est très étroite: quelques heures seulement. Après une dizaine d'heure la mort des cellules nerveuses a déjà massivement eu lieu et l'attaque irréversible.** Le patient doit être transporté très rapidement dans un service d'urgence... mais hélas les neurologues sont quelque peu démunis face à cette pathologie. La thrombolyse (réouverture du vaisseau) peut être tentée dans une petite fraction des cas, les complications pouvant être plus sévères que l'AVC lui même.

**Au tournant des années 2000 un grand nombre de molécules potentiellement neuroprotectrices ont été testées sur l'Homme, mais avec hélas très peu de succès. Ces molécules s'étaient pourtant révélées être très efficaces chez le Rat, un modèle animal classique.** Autrement dit les Rats ont moins de séquelles d'AVC en prenant ces molécules qu'en ne les prenant pas. Chez l'Homme, aucun résultat positif, et même des résultats négatifs (surmortalité chez les patients ayant pris ces molécules !).

**L'idée du travail effectué au sein de l'IXXI a été la suivante: pouvait on prévoir ces échecs ? Autrement dit, si un travail de modélisation avait été fait en 1990 avant les tests cliniques, et avec les connaissances d'alors, aurait on pu prévoir ces échecs chez l'Homme ?**

Pour cela il faut mettre en équation les phénomènes physiopathologiques présents dans les phases précoces des AVC, et en particulier les échanges ioniques entre neurones, astrocytes et milieu extracellulaire dans les premières heures des AVC. Ces échanges sont fort complexes, mais aussi fort étudiés depuis les années 50. Les principaux ions (sodium, potassium, calcium, glutamate, chlore) peuvent traverser les membranes cellulaires par des échangeurs, des canaux dépendant du potentiel, des pompes. Au total, une bonne trentaine de canaux, une vingtaine de concentrations différentes, et sous jacentes des questions de thermodynamique (potentiels ioniques, loi de Nernst). Tout ceci a été documenté et mis en modèle par M.-A. Dronne pendant sa thèse (Lyon I).

## **Que donne ce modèle ?**

Le modèle indique que les molécules neuroprotectrices chez le Rat ont un effet bien moindre chez l'Homme ... autrement dit le modèle prévoit les difficultés et indique un échec possible. Mais il fait aussi mieux. Il indique une explication possible.

Chez le Rat il y a environ deux fois plus d'astrocytes (des cellules de support) que de neurones, alors que chez l'Homme il y a en a dix fois plus. Or les astrocytes ne réagissent pas tout à fait de la même façon que les neurones aux molécules. De ce fait l'effet chez l'Homme est beaucoup plus faible que chez le Rat.

A noter que cette proposition d'explication est quantitative et non pas qualitative. Autrement dit elle ne peut être étayée que par une analyse quantitative des phénomènes, analyse qui nécessite leur mise en équation et l'estimation de tous les flux ioniques présents. Une analyse purement qualitative et descriptive est insuffisante.

Bien sûr le vivant est tellement complexe que beaucoup d'autres facteurs peuvent être responsables de l'échec des tests cliniques, mais le modèle fournit un argument qui a lui seul indique un probable échec, argument qui doit alors être discuté plus finement par la communauté biomédicale.

### **Est il possible d'aller plus loin ?**

Un modèle biologique n'est jamais fini, il y a toujours des phénomènes à ajouter .... ici: inflammation, radicaux libres, reperfusion, suppléances ... autant de travaux en cours.

#### **❖ Intérêt de l'approche « systèmes complexes »**

Les accidents vasculaires cérébraux, comme la plupart des pathologies, font intervenir de grands nombres d'agents différents en interaction (cellules, ions, radicaux libres, agents pharmacologiques, ...) ainsi que différentes échelles de temps (de quelques millisecondes pour les échanges ioniques à quelques heures pour les dommages) et différentes échelles d'espace (depuis les neurones au cerveau entier), autant de caractéristiques des systèmes complexes. Les méthodes d'études des systèmes complexes peuvent ainsi fournir de nouvelles méthodes d'investigation de ces pathologies complexes.

**CONTACT PROJET : Emmanuel Grenier**  
**emmanuel.grenier@umpa.ens-lyon.fr**