



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DUMOT Chloé**

Titre de la thèse : « *Apport de l'IRM multiparamétrique pour l'évaluation pré-clinique d'approches thérapeutiques aux stades aiguë et chronique de l'AVC* »

Résumé



L'accident vasculaire cérébral est un enjeu majeur de santé publique puisqu'il s'agit de la deuxième cause de mortalité mondiale. Dans le cadre de l'AVC ischémique qui représente 80% des causes d'AVC, la reperfusion, qu'elle soit pharmacologique ou mécanique, est le seul traitement disponible. Cependant, ces thérapeutiques ne sont accessibles qu'à un nombre restreint de patients et ne préviennent pas complètement des séquelles.

Ainsi, le développement de thérapeutiques pour protéger le parenchyme cérébral à la phase aiguë, dite de neuroprotection ou pour favoriser la récupération à la phase subaiguë ou chronique pour les patients gardant des déficits est d'un intérêt majeur.

De nombreuses thérapeutiques, principalement de neuroprotection, ont été développées depuis de nombreuses années avec un échec de la translation des modèles animaux à l'Homme. La mise au point de protocoles de haute qualité méthodologique, sur différents modèles animaux bien caractérisés, et utilisant des outils d'évaluation multiparamétriques est essentiel pour faire progresser la recherche translationnelle.

L'IRM est un des outils clés en pratique clinique pour sélectionner les patients éligibles au traitement. Son utilisation dans le cadre de la recherche pré-clinique est moins systématique.

Ainsi, cette thèse intitulé « apport de l'IRM multiparamétrique pour l'évaluation pré-clinique d'approches thérapeutiques aux stades aiguë et chronique de l'AVC » s'est articulée autour de deux axes :

- La prise en charge à la phase aiguë :

Une étude d'évaluation de l'efficacité du conditionnement à distance à la phase aiguë dans un modèle d'ischémie-reperfusion chez le rat a été réalisée. L'IRM a été utilisée pour définir l'efficacité de cette thérapeutique en comparant la taille de la lésion finale avec des paramètres IRM acquis pendant l'occlusion. Cette étude prend son originalité dans la rigueur du protocole utilisé et montre la faisabilité d'une étude bi-centrique internationale et l'intérêt de l'IRM en per-occlusion pour définir la zone à risque de nécrose.

Afin de conduire des études de neuroprotection dans un modèle souris d'AVC ischémique, le modèle d'occlusion luminale à l'aide d'un filament a été caractérisé en IRM en cas d'occlusion permanente et transitoire. Cette étude a permis de définir des biomarqueurs IRM pour évaluer l'efficacité d'une thérapeutique en utilisant l'IRM. Une comparaison des données d'imagerie dans le même modèle mais dans deux espèces (rats/souris) a également été réalisée

- La prise en charge à la phase chronique :

L'évaluation à la phase chronique d'une thérapeutique représente un défi particulier. En effet, une récupération clinique rapide et des modifications morphologiques peu importantes rendent difficile cette

évaluation. L'objectif a donc été de développer des outils de suivi en IRM et grâce à un test neurofonctionnel pour permettre le suivi de thérapies à la phase chronique, ici la thérapie cellulaire. Une corrélation des paramètres d'imagerie avec les paramètres fonctionnels a été réalisée.

Ce travail de thèse a permis de mieux caractériser les paramètres IRM utiles pour le suivi des AVC dans le cadre de l'évaluation pré-clinique aussi bien à la phase aigüe que chronique. L'utilisation de ces outils pour améliorer la qualité des études précliniques a été démontrée dans une étude de neuroprotection.