



# Effet protecteur des statines dans un modèle d'hémorragie cérébrale chez le rat.



**MAJHADI L., GAUTIER S., CORDONNIER C., LEYS D., BORDET R.**

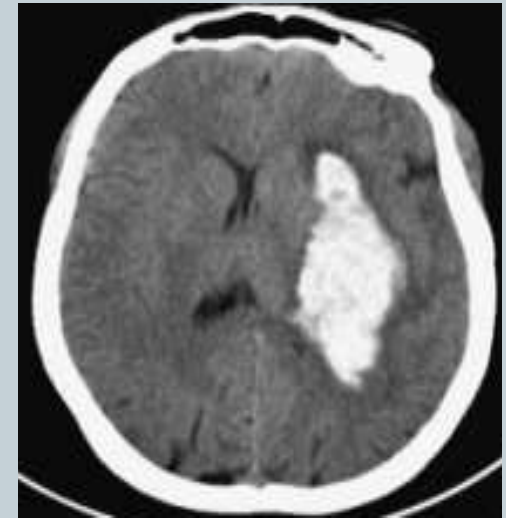
**SERVICE DE NEUROLOGIE ET PATHOLOGIE VASCULAIRE. CHRU LILLE.**

**LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE. FACULTÉ DE MÉDECINE. UNIVERSITÉ LILLE  
NORD DE FRANCE**

# INTRODUCTION



- ❑ **Hémorragies cérébrales spontanées (HIC) = problème de santé publique majeur**
- ❑ **Pas de traitement efficace actuellement**
- *Prévention = enjeu majeur.*



# INTRODUCTION



❑ Physiopathologie et facteurs de risque d'HIC mal connus

❑ Facteur de risque discuté:

➤ **Hypocholestérolémie** (Ariesen et al., 2003, Ebrahim et al., 2006, Iso et al., 1989)

**Or, Statines= diminution cholestérol**

❑ Relations entre statines et HIC mal comprises

❖ délétère (Amarenco et al, 2007 ; HPS, 2004)

❖ neutre (Goldstein et al, 2009)

❖ bénéfique (Lekeret et al, 2009 Gomis et al, 2010)

*aigu, chronique...*

# OBJECTIF



- ❑ étudier les **effets** d'un **traitement préventif par statine** dans un modèle **d'HIC expérimental**
- ❑ **identifier** les **mécanismes cellulaires et moléculaires** tant parenchymateux que vasculaires de ces effets

# MATERIEL ET METHODE

Etude en randomisée, en **aveugle**

*Induction de  
l'HIC  
(collagénase)*

Groupe 1 (n=25)

Véhicule

Véhicule

Groupe 2 (n=20)

Statine

Statine

Groupe 3 (n=23)

Statine

Véhicule

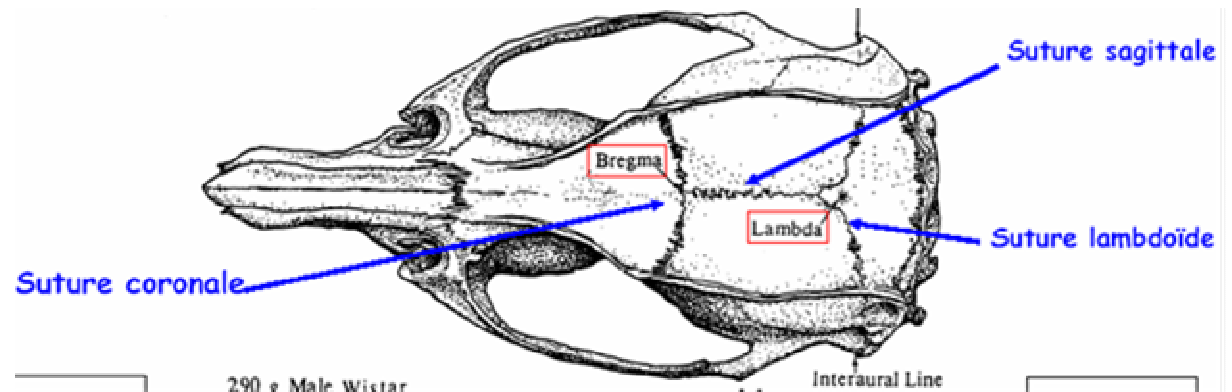
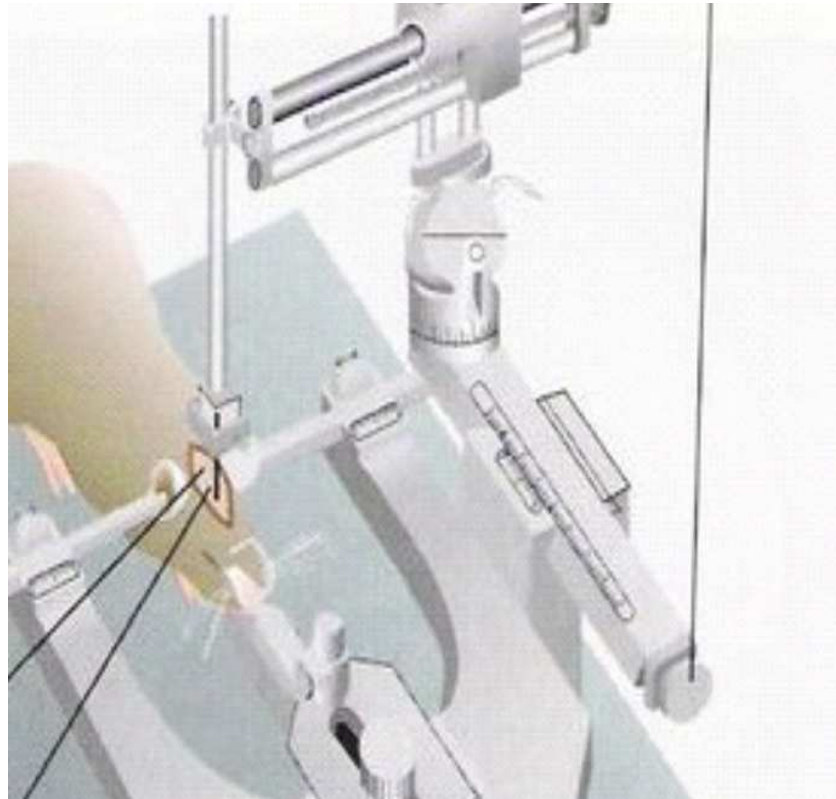


## ❖ Analyses après induction de l'hémorragie :

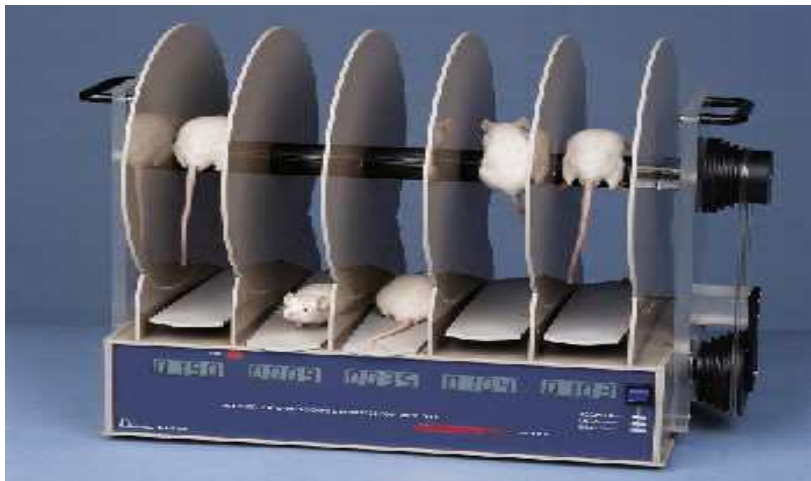
- **Tests fonctionnels** à 24h, 7j et 14j
- **IRM cérébrale** à 24h, 7j et 14j
- **Spectro-RM** à 24 h
- **Examen immuno-histologiques** à 14j.



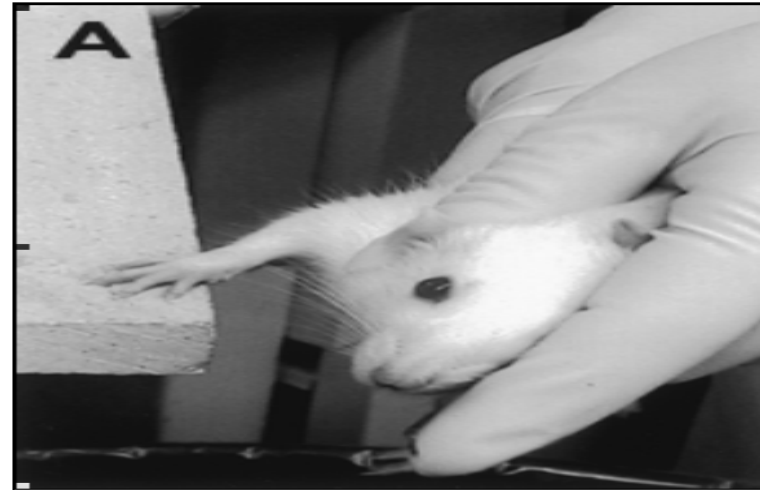
Modèle d'HIC par injection  
de collagénase dans le  
striatum (Rosenberg et  
al.,1990)



# TESTS FONCTIONNELS



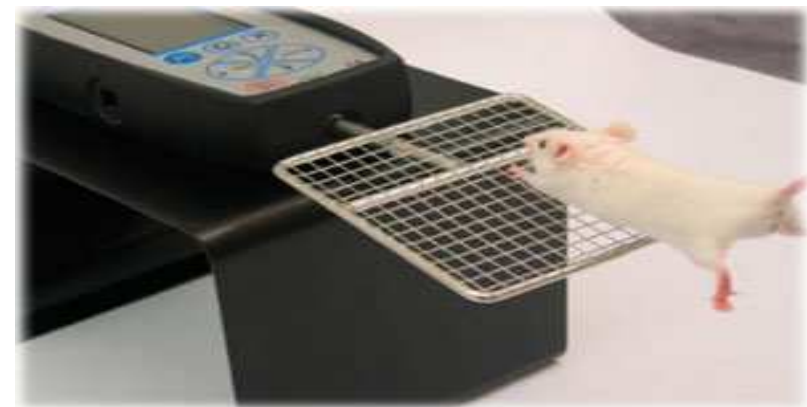
*Rotarod*



*Test modifié du placement de membre*



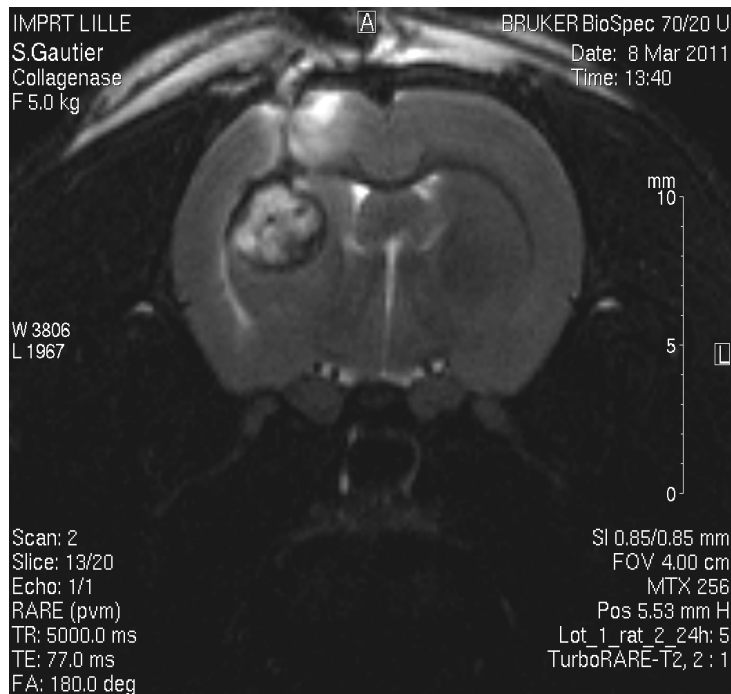
*Corner turn test.*



*Grip test.*

# IRM CEREBRALE

## Etude du volume de l'hémorragie



Coupe axiale (85 $\mu$ m) d'un rat avec une HIC dans le striatum droit en séquence pondérée T2 à H24.

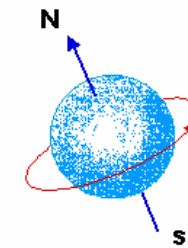


Coupe coronale (50 $\mu$ m) d'un rat avec une HIC dans le striatum droit en séquence pondérée T2 à H24.



# SPECTRO-RM

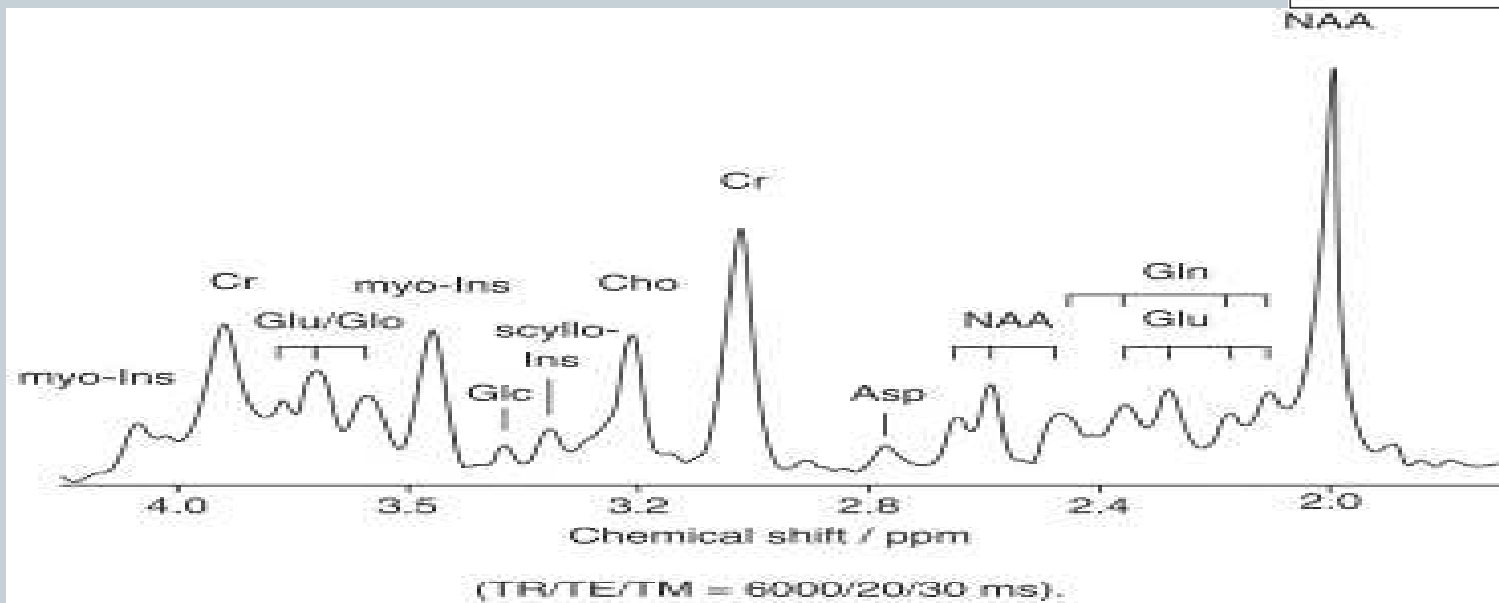
PROTON SPIN  
and MAGNETIC MOMENT



Cohen

Training File 00

## Etude du métabolisme cérébral



**Choline (Cho)** : marqueur du métabolisme membranaire,

**Lactate** : marqueur du mode de production énergétique cellulaire, exprime la souffrance neuronale

**Glutamate, Glutamine** : métabolisme et échanges entre les différentes espèces cellulaires du tissu cérébral et/ou le milieu extracellulaire.

# ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS



- ❑ Logiciel SPSS 15.0.
- ❑ Résultats exprimés sous forme de valeurs moyennes  $\pm$  l'erreur standard sur la moyenne.
- ❑ Différences entre les groupes évaluées par analyse de variance **ANOVA** unifactorielle (*degré de significativité fixé à  $p < 0,05$* ) suivi par un test posthoc **PLSD** (*Protected Least Significant difference*) pour comparer les groupes.

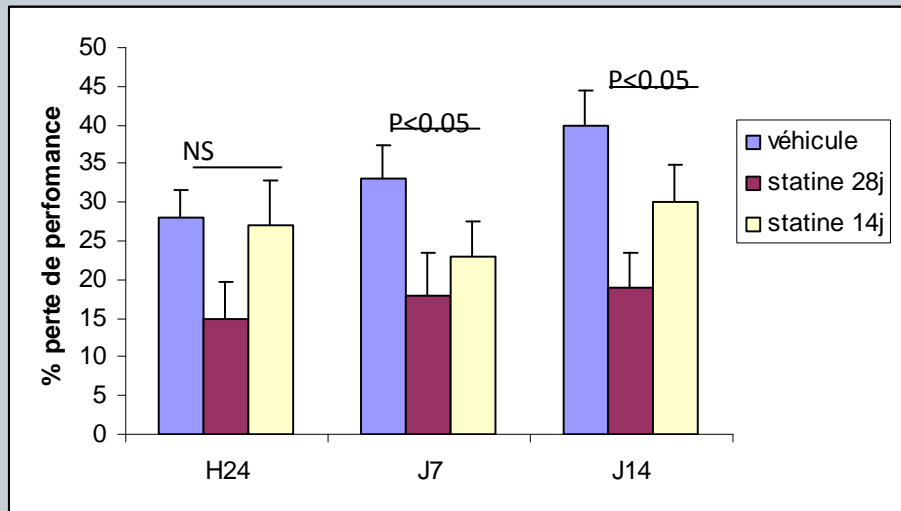
# RESULTATS : POPULATION ÉTUDIÉE



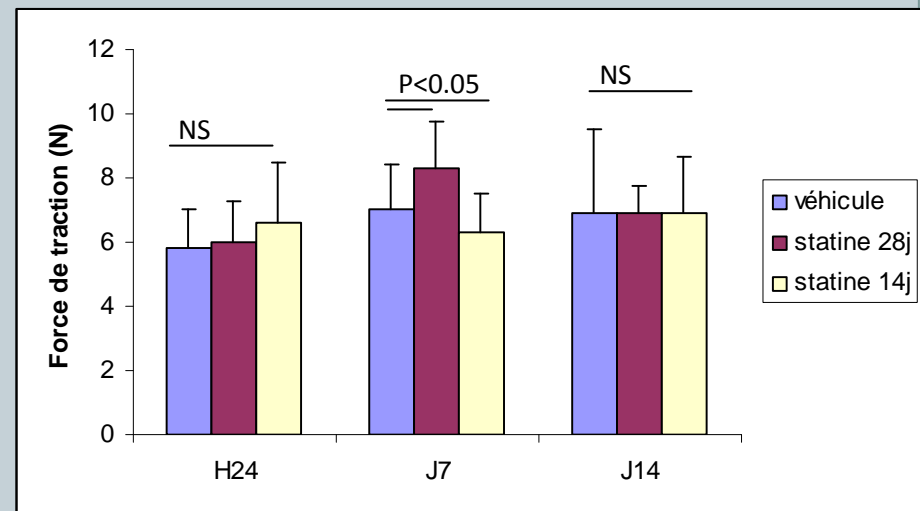
Nombre de rats opérés	<b>Groupe 1</b> <b>n=25</b>	<b>Groupe 2</b> <b>n=20</b>	<b>Groupe 3</b> <b>n=23</b>	Total <b>68</b>
<b>Mortalité</b>	6 rats (24%)	4 rats (19%)	2 rats (9%)	<b>12</b>

# RESULTATS : TESTS COMPORTEMENTAUX

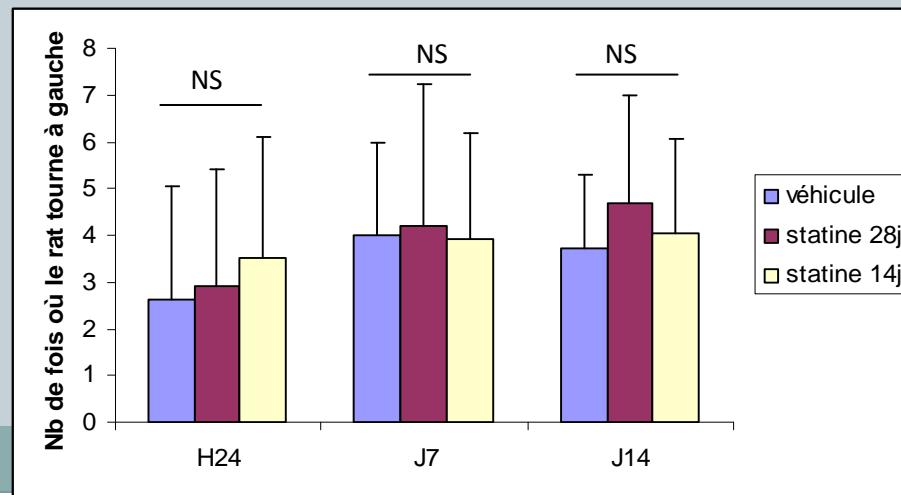
## Rotarod



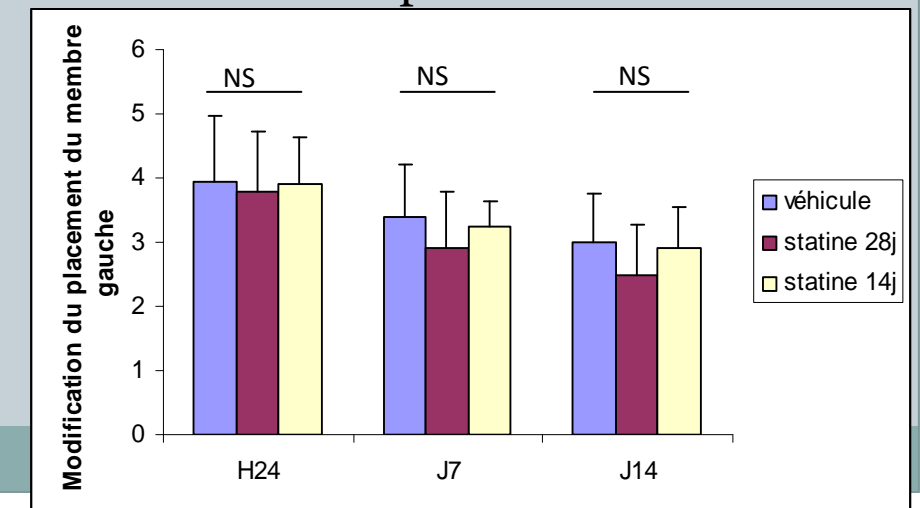
## Grip test



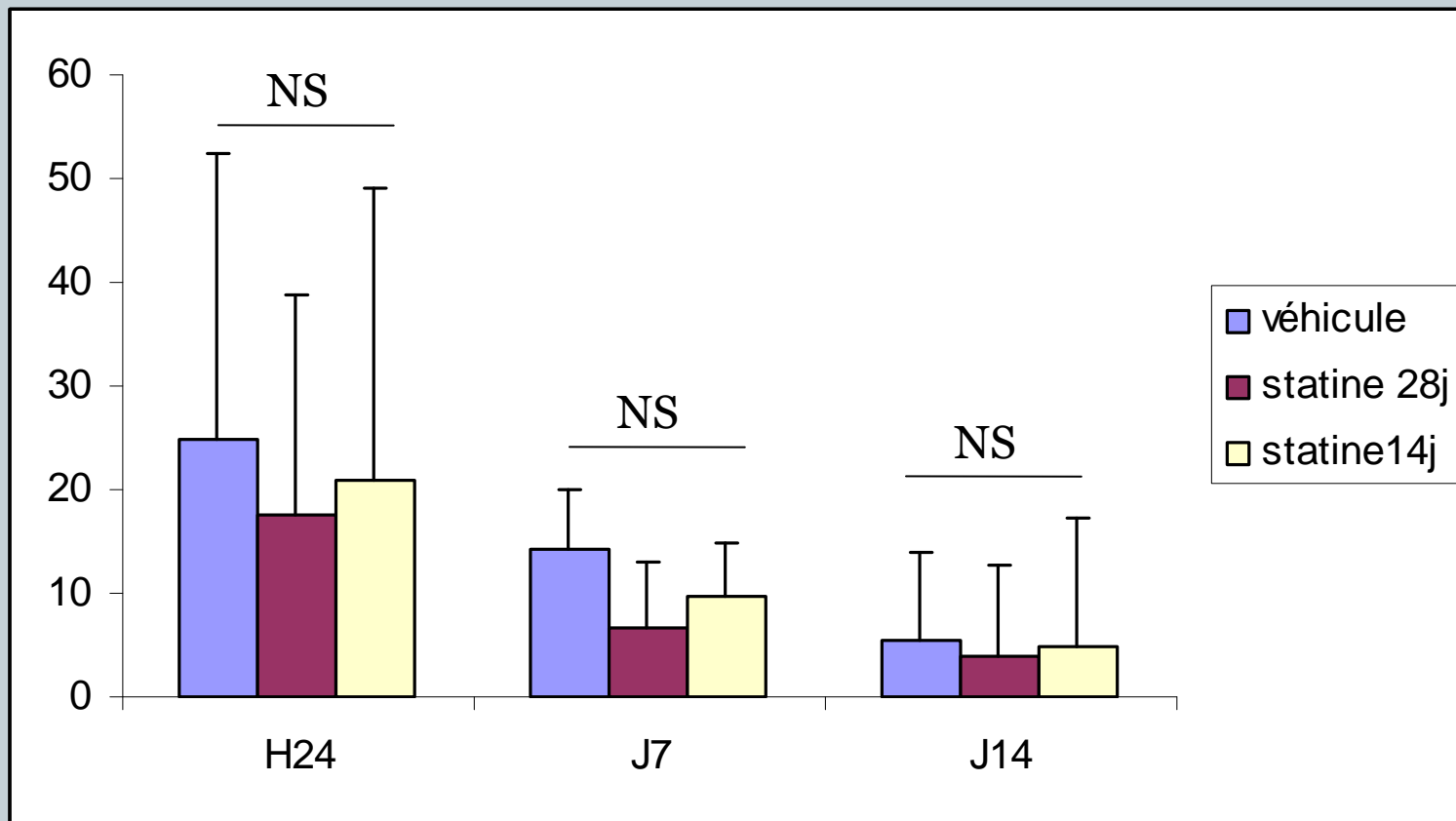
## Corner turn test



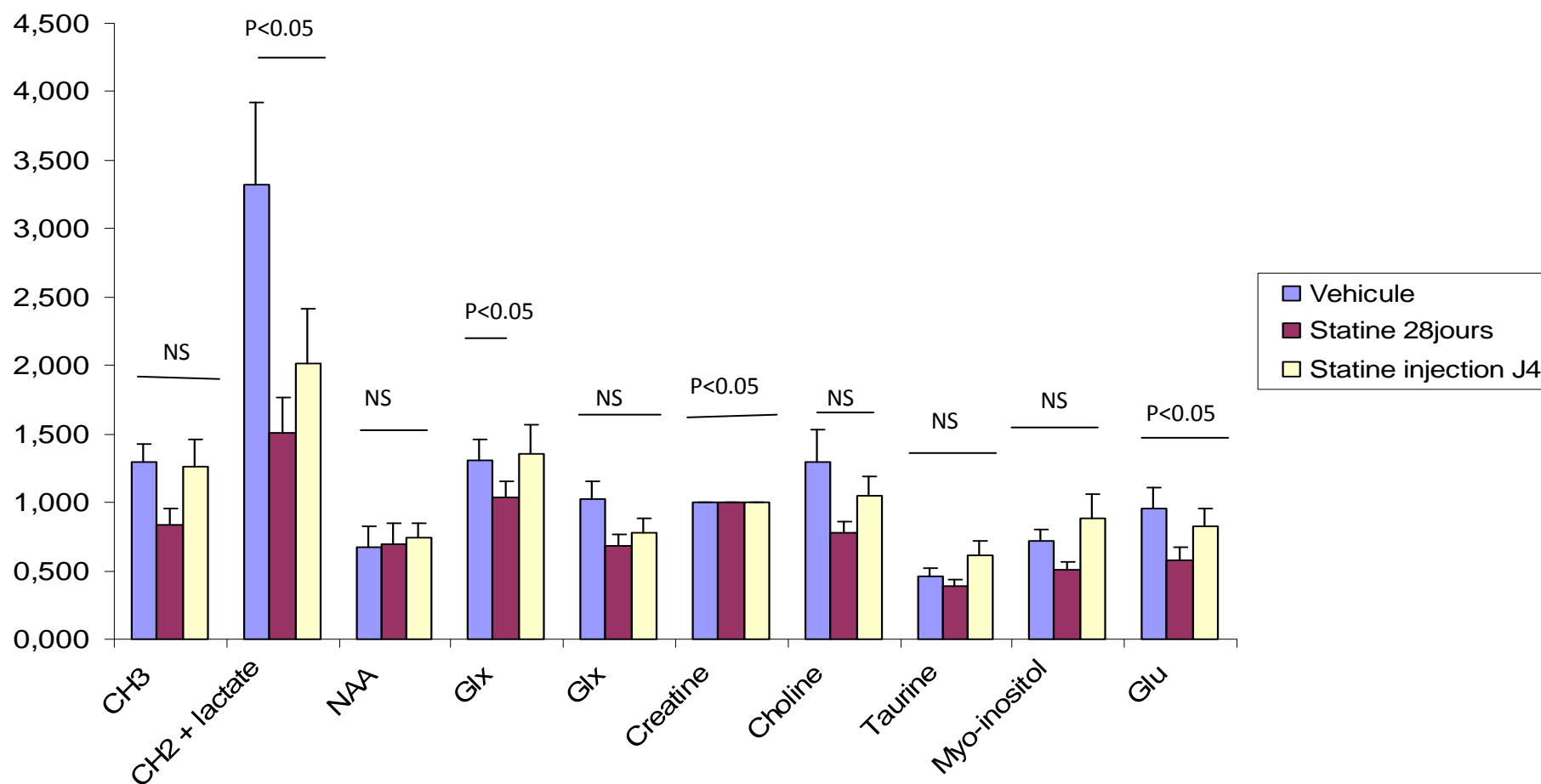
## Test modifié du placement de membre



# RESULTATS : volume de l'hémorragie



# RESULTATS : métabolisme cérébral



**Souffrance cérébrale périhématome diminuée sous statines**

# CONCLUSION



- ❑ **Statine préventive** dans un modèle d'HIC =
  - *Meilleure récupération fonctionnelle*
  - *Diminution de la souffrance cellulaire périhématome*

- ***intérêt du maintien de la statine***

dans les premiers jours de l'accident hémorragique en terme de pronostic fonctionnel.

# PERSPECTIVES DE RECHERCHE:



- ❑ Identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'effet neuroprotecteur des statines:

