

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Monsieur Aaron BRÄNDLI

Titulaire d'un "Master's Degree In Biology With A Major In Neurosciences",
ETHZ, Zürich

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Docteur ès Neurosciences (PhD)
des Universités de Lausanne et Genève, sa thèse intitulée :

Development and characterization of a subcortical stroke model in non-human primates

Directeur·trice de thèse :

Madame la Professeure Jocelyne BLOCH

Cette soutenance aura lieu le

Lundi 16 mai 2022 à 17h00

à l'Auditoire Charlotte Olivier du CHUV, Bâtiment principal,
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

Développement et caractérisation d'un modèle d'accident vasculaire cérébral sous-cortical chez les primates non humains

Aaron Brändli

Chaque année, des millions de personnes sont victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Dans de nombreux cas, les personnes touchées souffrent d'un profond déficit moteur, ce qui nuit gravement à leur qualité de vie. Malgré une rééducation intensive, ces déficiences persistent pour le reste de leur vie. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension des processus fondamentaux qui sous-tendent les mécanismes de récupération, mais une grande incertitude persiste quant aux causes de la grande variabilité interindividuelle observée dans la qualité de la récupération des personnes atteintes. La connaissance de ces processus pourrait s'avérer essentielle pour faire progresser le traitement personnalisé et l'évolution vers une médecine de précision, dans le traitement des patients victimes d'un AVC.

Afin d'éclairer le développement de futures options de traitement, un modèle d'AVC de la matière blanche guidé par IRM a été développé chez des primates non humains (PNH). Au niveau de la capsule interne, où les neurones contrôlant la fonction motrice se rejoignent, une lésion unilatérale induite par la chaleur a été développée pour interrompre les neurones contrôlant la fonction de la main et du bras. La perte de fonction du bras et de la main qui en résulte a été décrite à l'aide d'un large éventail de tâches de préhension avant et après l'induction de la lésion, et a été mise en relation avec la perte de neurones se connectant à la moelle épinière dans trois zones du cerveau connues pour contrôler le membre supérieur : le cortex moteur primaire (M1), ainsi que les cortex prémoteurs ventral (PMv) et dorsal (PMd).

Le modèle de lésion s'est avéré reproductible en ce qui concerne l'emplacement et la taille de la lésion induite, et a produit des symptômes similaires à ceux observés chez les patients victimes d'un AVC. Les animaux présentant une légère altération du contrôle de leur membre supérieur ont montré une récupération fonctionnelle au cours du premier mois, retrouvant une coordination fine de leurs fonctions manuelles. Les animaux présentant une altération modérée de la fonction du membre supérieur après la mise en place de la lésion ont retrouvé la capacité de fermer leur main, mais le contrôle individuel des doigts n'est jamais revenu. Cependant, dans les deux cas, les stratégies sous-jacentes d'interaction avec les objets testés se sont avérées considérablement altérées. Les animaux gravement atteints n'ont jamais retrouvé le contrôle de leurs mouvements de préhension, mais il est intéressant de noter qu'ils ont commencé à montrer des signes de synergie des fléchisseurs, c'est-à-dire une tension et une rétraction excessives du bras et de la main, lorsqu'ils essayaient d'atteindre un objet. Bien que ce phénomène soit souvent observé chez les patients victimes d'un AVC, il n'a pas été décrit auparavant dans des modèles de PNH.

Pour quantifier les différents emplacements de la lésion induite et le trajet relatif des neurones descendants des zones cérébrales étudiées, les tranches de cerveau avec les neurones marqués individuellement ont été alignées sur un espace IRM standard pour les primates non humains. Cet alignement a permis une description unifiée des structures cérébrales. Une analyse de la perte induite des neurones descendants contrôlant le membre supérieur, ainsi que de leur densité de connexion dans la moelle épinière, a confirmé l'importance de M1 dans la détermination de la gravité de la déficience durable, les PMv et PMd jouant un rôle réduit mais important dans l'amélioration de la récupération.

Cette étude met en évidence le rôle dominant des connexions neuronales directes entre le cerveau et la moelle épinière, et en particulier celles de M1. Grâce à ce nouveau modèle d'AVC de la substance blanche chez les PNH, une plateforme d'investigation des processus régissant les changements dans le cerveau et la moelle épinière à la suite d'un AVC a été proposée, posant des bases solides pour aider au développement de thérapies efficaces soutenant les patients victimes d'AVC dans la récupération de leur indépendance.