

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

-جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل-

Université de Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel

Faculté des sciences de la nature et de la  
vie

Département : Biologie moléculaire et  
cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme : Master académique en science de la nature et de la  
vie

Filière : sciences Biologiques

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

**Nouvelles stratégies pour la thérapie de l'accident vasculaire  
cérébral (AVC) : la nanoencapsulation**

**Membres de Jury :**

Présidente : Dr. Tassadit MEZAHAM

Examinatrice : Dr. Hassiba ROUIBEH

Encadrante : Dr. Hadjer BRIHOUM

**Présenté par :**

GUEHAM fatma zohra

LAOUAR marwa

ZEGROUR salima

Année Universitaire 2022-2023

Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....



## **Remerciements**

*Tous d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la volonté, la santé, la force et le courage pendant toutes les années d'étude et surtout pour l'accomplissement de ce travail à terme.*

*Nous ne trouvons pas les mots pour exprimer notre profonde gratitude, notre respect et nos remerciements de tout cœur pour notre encadreur Dr.*

*BRIHOUM Hadjer pour les conseils qu'elle nous a prodigués, pour la confiance qu'elle nous a accordés, sa disponibilité malgré son emploi du temps chargé et la patience dont elle a fait preuve. Nous a été d'un apport précieux pour l'accomplissement de ce projet.*

*Nous tenons aussi à remercier les membres de notre jury, madame la présidente Dr. MEZAHM et madame l'examinatrice Dr. ROUBEH pour leurs efforts à corriger notre travail, ainsi que pour leurs remarques et leurs conseils très précieux.*

*Nos remerciements vont également au chef de département Mr. BOUHOUS Mustapha et à tous les enseignants qui ont contribué à nos former et à nous élever à ce niveau.*

***Fatma Zohra, Marwa, Salima***

## **Dédicace**

*Aujourd'hui et après toutes ces années, c'est le fruit de cinq ans, j'ai l'honneur, mais surtout le plaisir de dédier ce travail à Allah avant tout le monde puis à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donne des raisons de devenir meilleure :*

**A ALLAH** :  *tout puissant qui m'a inspiré m'a guidé dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenue louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

### **À mes parents**

*Ma mère **Zahia**, qui ma aidée à aller toujours de l'avant et n'a pas ménager ses forces pour me rendre la vie facile, merci pour ton amour, ta patience ; ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Tes encouragements et ta confiance en mes capacités m'ont beaucoup apporté. Que dieu tout puissant, te protège et t'assure une bonne santé et longue vie.*

*Mon père **Mohammed**, qui a tout fait pour que je ne manque de rien et pour que je sois la meilleure dans mes études. Merci mon père pour le courage que tu ma donné durant toutes ces années. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les conseils que tu m'as consentis pour mon éducation et mon bien être.*

### **À mes très chères sœurs**

*Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je vous souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé.*

*À mon chers frères : que Dieu les garde.*

*A ma chère binôme : Fatma zohra et Marwa.*

*A toutes mes amies, en particulier : yassmina, halima , somia et samia .*

*Ainsi mes amies dans la cité universitaire.*

*À tous ceux que j'aime et je respecte.*



## ***Dédicace***

*C'est avec une très grande émotion, que je dédie ce modeste travail  
a mes chers parents Massoud et Saliha*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel  
et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour  
mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le  
soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie.*

*A mes chères sœurs, Atika, Widad, Wassima, Sabiha, Nadia, à mes chers frères,  
Khaled, Adel, Abd El Mouman.*

*Et toute ma famille, J'ai de la chance de vous avoir tous, que dieu vous  
garde à mes côtés.*

*A toutes mes amies, en particulier :*

*Rafika, Fatima, Imen, Chaima, Houda*

*A tous mes collègues, et un grand merci et une dédicace particulière à  
Mon binôme Zegrour salima et Laouar marwa*

**MERCI**



**Fatma Zohra**

## *Dédicace*

Par la grâce de Dieu et une longue période d'étude qui a duré 18 années, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie à :

*Ma mère*, mon bras droit *Hamidi Fatima* qui m'a comblée de son amour de sa générosité, qui a toujours été un pilier dans ma vie et cela depuis le début jusqu'à aujourd'hui. Je lui souhaite la bonne santé et le bonheur.

*Mon cher père, Laouar Mohammed* celui qui m'a accompagné le premier jour de l'université et qui a participé à façonner le pas le plus important dans ma vie, et je ressens une grande fierté d'être sa fille que Dieu le préserve.

Celles qui m'ont encouragé « *mes chers sœurs* »: *Sara ; Wafa ; Nesma ; Khawla* avec vous j'ai partagé chaque moment de joie et de difficultés, je vous remercie grandement.

Celles qui m'ont dérangé « *mes chers petites* »: *Yasmin ; Amir ; la princesse Amina et le prince Adam*. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour.

Mon amie, « *fanit Yousra* » ; Ma chère « *houaine Rabha* » que je remercie beaucoup pour leurs amour et leurs soutien

Celle qui a contribué à chaque partie de ce travail et qui fut les meilleurs partenaires « *Fatma zohra ; Salima* ».

A *Dr. Zinealabidine Toudjini* qui m'a aidé par ses connaissances, ses remarques et sa patience à supporter mes erreurs et cela dans chaque fois que j'ai besoin. Son absence ne m'a jamais fait oublier ses bienfaits ces efforts, ainsi que pour ces conseils très précieux.

A Celles et ceux qui m'ont aidé dans mon parcours d'étude.

A Celles et ceux qui me connaissent de près ou de loin.



## Sommaire

Remerciement.....	I
Dédicace .....	II
Sommaire .....	V
Liste des figures .....	VIII
Liste des tableaux .....	X
Liste des abréviations .....	XI
<b>Introduction .....</b>	<b>01</b>

### Chapitre I: Généralité sur l'accident vasculaire cérébral (AVC)

1.1. Cerveau : anatomie, vascularisation et physiologie.....	03
1.2. Définition et symptômes de l'accident vasculaire cérébral(AVC) .....	05
1.3. Classification étiologique des AVC .....	06
1.3.1. Les AVC ischémiques .....	06
1.3.2. Les AVC hémorragiques .....	07
1.4. Epidémiologie.....	08
1.4.1. Dans le monde .....	08
1.4.2. En Algérie .....	09
1.5. Physiopathologie.....	14
1.6. Les facteurs de risque de l'AVC .....	16
1.6.1. Les facteurs de risque non modifiables.....	16
1.6.2. Les facteurs de risque modifiables.....	17
1.7. Diagnostic et dépistage d'AVC .....	19
1.8. Prévention d'AVC .....	23
1.9. Les traitements actuels d'AVC .....	23

### Chapitre II : Généralité sur la nanoencapsulation

2.1. Définition et principe de la nanoencapsulation .....	27
2.2. Les types de la nanoencapsulation .....	27
2.2.1. Nanoparticule polymères.....	27
2.2.1.1. Définition .....	27
2.2.1.2. Principe polymères utilisé pour la conception des nanoparticules.....	28
2.2.2. Systèmes lipidiques .....	30

2.2.2.1. Les liposomes .....	30
2.2.2.2. Les micelles .....	30
2.2.2.3. Nanoparticules lipidiques solides .....	30
2.2.3. Systèmes métalliques .....	31
2.3. Les méthodes de préparation de la nanoencapsulation .....	31
2.4. les applications de la nanoencapsulation .....	35

**Chapitre III : Nouvelles approches thérapeutiques de l'accident vasculaire cérébral par la nanoencapsulation**

3.1. Aspect moléculaire et cellulaire de l'AVC .....	38
3.1.1. Mitochondries et AVC ischémique .....	40
3.1.2. Stress oxydatif et AVC ischémique .....	43
3.1.3. Inflammation et AVC ischémique .....	45
3.1.4. Autre mécanisme moléculaires et cellulaires de l'ischémie .....	46
3.1.4.1. Calcium et excitotoxicité .....	46
3.1.4.2. Apoptose .....	47
3.1.4.3. Autophagie .....	48
3.2. Mécanisme d'action de la nanoencapsulation sur l'AVC .....	49
3.2.1. Les liposomes .....	49
3.2.2. Les nanoparticules .....	51
3.2.2.1. Les nanoparticules polymères .....	51
3.2.2.2. Les nanoparticules métalliques .....	53
3.2.2.3. Les nanoparticules lipidiques solides (SLN) et transporteurs lipidiques nanostructures (NLC) .....	54
3.2.2.4. Les nanoparticules d'oxyde de cérium (NPC) .....	55
3.2.3. Nanotubes de carbone .....	57

3.2.4. Le graphène .....	58
3.2.5. Hydrogels .....	60
3.2.6. La Neuroglobine (Ngb) .....	62
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>66</b>
<b>Référence bibliographique .....</b>	<b>67</b>
<b>Résumé</b>	

## Liste de figures

<b>Figure 01:</b> coupe sagittale de l'encéphale .....	04
<b>Figure 02:</b> Schématisation du polygone de Willis .....	04
<b>Figure 03:</b> Les grands types d'AVC .....	05
<b>Figure 04:</b> AVC ischémique (obstruction d'un vaisseau cérébral par un caillot sanguin).....	07
<b>Figure 05:</b> mécanismes à l'origine de l'interruption de la circulation sanguine .....	08
<b>Figure 06:</b> Épidémiologie de l'AVC ischémique. La distribution mondiale de l'incidence des AVC ischémiques par pays .....	09
<b>Figure 07:</b> Répartition des types d'AVC en 2022 .....	12
<b>Figure 08:</b> Histogramme comparatif de statistique de l'AVC selon le sexe: (femme ou homme) et selon l'âge (moins de 30 ans, de 30 ans à 60 ans ou plus de 60 ans) de wilaya de Jijel en 2022 .....	14
<b>Figure 09:</b> Patient pris en charge pour un AVC ischémique du territoire sylvien gauche due à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne gauche .....	21
<b>Figure 10:</b> Hématome cérébral parenchymateux profond au scanner cérébral .....	21
<b>Figure 11:</b> Patient pris en charge pour un AVC ischémique aigu du territoire sylvien droit confirmé par les séquences de perfusion.....	22
<b>Figure 12 :</b> Infarctus cérébral sylvien superficiel gauche à l'IRM cérébrale .....	22
<b>Figure 13 :</b> Types de nanoparticules polymères.....	28
<b>Figure 14:</b> Illustration de la structure chimique de quelques polymères naturels et Synthétiques .....	29
<b>Figure 15:</b> Systèmes lipidiques .....	31
<b>Figure 16 :</b> illustre la différence entre les deux approches par rapport à la taille des particules	32
<b>Figure 17:</b> Encapsulation des insecticides et impacts attendus, qui permettrait de réduire L'utilisation de insecticides conventionnels et garantir leur application en toute sécurité .....	36
<b>Figure 18:</b> Atteinte cérébrale lors d'une ischémie. Trois régions se différencient : le foyer, la pénombre, et une région d'oligémie bénigne .....	38
<b>Figure 19 :</b> Evolution dynamique des lésions ischémiques cérébrales et régression du déficit neurologique fonctionnel.....	39

<b>Figure 20 :</b> Evolution dynamique des lésions ischémiques cérébrales et régression du déficit neurologique fonctionnel.....	40
<b>Figure 21:</b> Schéma de principe d'AVC ischémique induit le stress oxydatif et l'excitotoxicité, dus à l'accumulation de ROS et de calcium .....	43
<b>Figure 22:</b> Événements moléculaires et cellulaires impliqués dans la cascade ischémique, y compris la défaillance énergétique, le déséquilibre ionique et l'excitotoxicité, le stress oxydatif, la mort cellulaire (apoptose ou nécrose), l'initiation de l'inflammation et la réponse immunitaire.....	44
<b>Figure 23:</b> Mécanismes moléculaires conduisant à la mort cellulaire après un AVC ischémique .....	47
<b>Figure 24:</b> Apoptose par voie intrinsèque/mitochondriale au cours d'une ischémie cérébrale	48
<b>Figure 25:</b> Schéma de principe des différentes stratégies de fonctionnalisation de la membrane des liposomes .....	50
<b>Figure 26:</b> Nanoparticules polymères, vésicules polymères et micelles polymères toutes formées à partir de divers amphiphiles cétyl poly (éthylèneimine) .....	54
<b>Figure 27:</b> Schéma de principe de la préparation de PEG MWCNT (nanotubes de carbone à parois multiples).....	57
<b>Figure 28:</b> Schéma de principe de rGO ouvrant BBB.....	59
<b>Figure 29:</b> L'application potentielle des hydrogels injectables dans le traitement des AVC ..	61
<b>Figure 30:</b> Mécanismes neuroprotecteurs de Ngb.....	63

## **Liste des Tableaux**

<b>Tableau 01:</b> Taux d'incidence selon le mécanisme en fonction du sexe des épisodes nouveaux et récidivants d'une part et des épisodes nouveaux d'autre part.....	10
<b>Tableau 02:</b> Taux d'incidence spécifiques des épisodes nouveaux et récidivants selon l'âge en fonction du sexe .....	11
<b>Tableau 03:</b> Taux de mortalité à 28 jours selon le mécanisme en fonction du sexe des épisodes nouveaux et récidivants d'une part et des épisodes nouveaux d'autre part.....	11
<b>Tableau 04:</b> Tableau comparatif entre 2020 et 2022 selon les types d'AVC a Jijel .....	12
<b>Tableau 05:</b> Statistiques de l'accident vasculaire cérébral de wilaya de Jijel en 2022 .....	13

## List abréviations

<b>AdenV E1B</b> : Adenovirus E	<b>ERO</b> : Espèces réactives de oxygène
<b>AIC</b> : Accident ischémique constitué	<b>ETC</b> : Electron transport chane
<b>AIF</b> : Apoptosis inducing factor	<b>FA</b> : Ferulic acid
<b>AIT</b> : L'accident vasculaire ischémique transitoire	<b>FADD</b> : Fas-Associated protein with Death Domain
<b>AMPK</b> : AMP- activated protein kinase	<b>FASL</b> : Fibroblast Associated Ligand
<b>Apaf1</b> : Apoptotic peptidase activating factor	<b>FBXO7</b> : F-box only protien 7
<b>APoE4</b> : L'apolipoprotéine E	<b>FITC</b> : Fluorescein isothiocyanate
<b>ATP</b> : Adénosine triphosphate	<b>GLU</b> : Glutamate
<b>ATXN2L</b> : protéine de typeataxine-2	<b>GMS</b> : Microsphères de gélatine
<b>AVC</b> : L'accident vasculaire cérébral	<b>GO</b> : Graphene oxide
<b>AVCH</b> : AVC hémorragiques	<b>H2O2</b> : Peroxyde d'hydrogène
<b>AVCI</b> : Accident vasculaire cérébral ischémique	<b>HIC</b> : Hypertension intracrânienne
<b>BAX</b> : BCL-2 associated X	<b>HIF</b> : Hypoxia inducible factor
<b>Bcl2</b> : B-cell lymphoma	<b>HSA</b> : L'hémorragie sous arachnoïdienne
<b>BDNF</b> : Brain derived neurotrophic factor	<b>HSP72</b> : Heat shock protéine 72
<b>BHE</b> : La barrière hémato-encéphalique	<b>HTA</b> : Hypertension artérielle
<b>BNIP3</b> : BCL interacting protien 3	<b>Htra2/Omi</b> : High-temperature requirement protien A2/
<b>CBP</b> : Cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein	<b>I/R</b> : Ischémie/ reperfusion
<b>CCO2</b> : Dioxyde de carbone	<b>IC</b> : L'infarctus cérébral
<b>CO</b> : Monoxyde carbon	<b>IMM</b> : Internal mitochondrial membrane
<b>COX</b> : Cyclooxygénases	<b>IRN</b> : Independent radio news
<b>CYP450</b> : Cytochrome p450	<b>LC3</b> : Chaîne légère 3
<b>CYTc</b> : Cytochrome c	<b>LDL</b> : Low density lipoprotien
<b>DDS</b> : Drug delivery systems	<b>LPO</b> : Lipid peroxidation
<b>DISC</b> : Death-inducing signaling complex	<b>MCAO</b> : Middle cerebral artery occlusion
<b>DSC</b> : Débit sanguin cérébral	<b>MiRNA</b> : Micro ribonucleic acid
<b>ECG</b> : échographie cardiaque	<b>MtPTP</b> : Mitochondrial permeability transition pote
<b>EndG</b> : Endonuclease gene	<b>NADPH</b> : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

<b>NGB</b> : Neuroglobine	<b>Petew/pI3k/akt</b> : phosphoinositide 3 kinase
<b>NLC</b> : Nanoparticules lipid carrier	/alpha serine/threonine-protien kinase
<b>NMD</b> : N méthyl daspartate	<b>PKC</b> : Protien kinase c
<b>NMDR</b> : Récepteurs N méthyl daspartate	<b>PLGA</b> : Poly lactic co-glycolic acid
<b>NO</b> : Oxyde nitrique	<b>PMN</b> : Nanoparticules métalliques
<b>NOS</b> : Synthèses d'oxyde nitrique	<b>PTi</b> : Purpura thrombocytopenique
<b>NP</b> : Nanoparticule	idiopathique
<b>NP.PLGA</b> : Poly lactic co-glycolic acid nanoparticles	<b>rGO</b> : Reduced graphene oxide
<b>NPC</b> : Nanoparticules conference	<b>ROS</b> : Reactive oxygen species
<b>NRF2</b> : Nuclear related factor	<b>SLN</b> : Nanoparticules lipidiques solides
<b>NTRK2</b> : Neutrophic receptor tyrosine kinase 2	<b>SLN</b> : Solid lipid nanoparticules
<b>O2-</b> : Superoxyde	<b>Smac /Daiblo</b> : Second mitochondria-derived activator of caspase /Diablo IAP-binding mitochondrial protien
<b>OH</b> : Radicaux hydroxyles	<b>SNC</b> : Système nerveux central
<b>OONO</b> : Peroxynitrite	<b>SNP</b> : Système nerveux périphérique
<b>P53; P62</b> : Tumor protien	<b>SOD</b> : Superoxyde dismutase
<b>PARP</b> : poly (ADP ribose) polymerase	<b>TPA</b> : Tissue plasminogen activator
<b>PC12</b> : Phaechromocytoma 12	<b>VEGF</b> : Vascular endothelial growth factor
<b>PEG</b> : Polyéthylène glycol	<b>XO</b> : Xanthine oxydase

# *Introduction*

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est une urgence médicale dans laquelle la diminution du flux sanguin vers le cerveau se termine par la mort des cellules cérébrales. L'AVC est de deux types ; ischémique et hémorragique, la plupart des cas d'AVC sont de nature ischémique et contribuent pour environ 87% des cas. Il est considéré comme deuxième cause la plus fréquente de mortalité et la principale cause d'invalidité chez les adultes dans le monde entier (Andrabi et al., 2020).

Les AVC peuvent provenir d'altérations de diverses parties du système cardiovasculaire, incluant les grosses artères, les petites artères, le cœur et le système veineux (Perkin, 2002). Ces maladies constituent aujourd'hui une préoccupation mondiale majeure en raison de leur fréquence, mortalité, infirmités physiques et cognitives résiduelles qu'ils entraînent ainsi que les risques de récurrences ischémiques, cérébrales ou myocardiques auxquels ils exposent (Krause et al., 2018).

L'amélioration de la prévention primaire et secondaire de cette pathologie est donc un enjeu primordial. La prévention primaire réside principalement dans le dépistage et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire, et plus particulièrement le contrôle efficace de l'hypertension artérielle (Tian et al., 2021).

La stratégie thérapeutique de l'AVC vise à augmenter la reperfusion cérébrale en éliminant les caillots par des moyens pharmacologiques ou mécaniques. La thrombolyse induite par l'Activateur du plasminogène de type tissulaire (tPA) et les techniques de recanalisation intravasculaire sont désormais les deux traitements standards de l'AVC ischémique aigu, mais les deux ont un délai d'application limité et il existe un risque d'hémorragie cérébrale. Le développement de la nanotechnologie peut surmonter certains des problèmes liés au développement de médicaments traditionnels (Tian et al., 2021).

Les nanoparticules possèdent d'excellentes propriétés d'administration de médicaments, ce qui peut améliorer l'efficacité du ciblage des médicaments et peut être utile pour la libération contrôlée de médicaments. Un certain nombre de types de nanoparticules ont été utilisées comme vecteurs de livraison de médicaments pour traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) car elles peuvent éviter la phagocytose par le système réticuloendothélial et augmenter la concentration de médicaments dans le cerveau. Les nanomédicaments sont des molécules importantes à appliquer au traitement des accidents vasculaires cérébraux, en fonction de leur capacité à traverser la BHE et à agir comme antioxydants (Zhang et al., 2016).

Dans le présent travail, l'objectif principal est de faire une recherche bibliographique sur les nouvelles stratégies pour le traitement de l'AVC en particulier la nanoencapsulation.

C'est un travail qui a été divisé en trois chapitres : dans le premier chapitre nous avons évoqué des généralités sur la physiologie du cerveau suivi d'une compréhension approfondie de l'accident vasculaire cérébral et les différents traitements conventionnels utilisés.

Dans le deuxième chapitre nous avons donné un aperçu générale sur les nanoencapsulation, leurs types et leurs applications en différents domaines (pharmaceutique ; alimentaire ; médecine.....).

Le troisième chapitre englobe une recherche approfondie sur la nanoencapsulation comme stratégie et solution pour l'amélioration du traitement de l'accident vasculaire cérébral. Cette partie traitera particulièrement l'aspect moléculaire et cellulaire de l'AVC et les mécanismes d'action des différents types de nanoparticules utilisés dans le traitement de l'AVC.

*Chapitre I:*  
*L'accident vasculaire*  
*Cérébral*

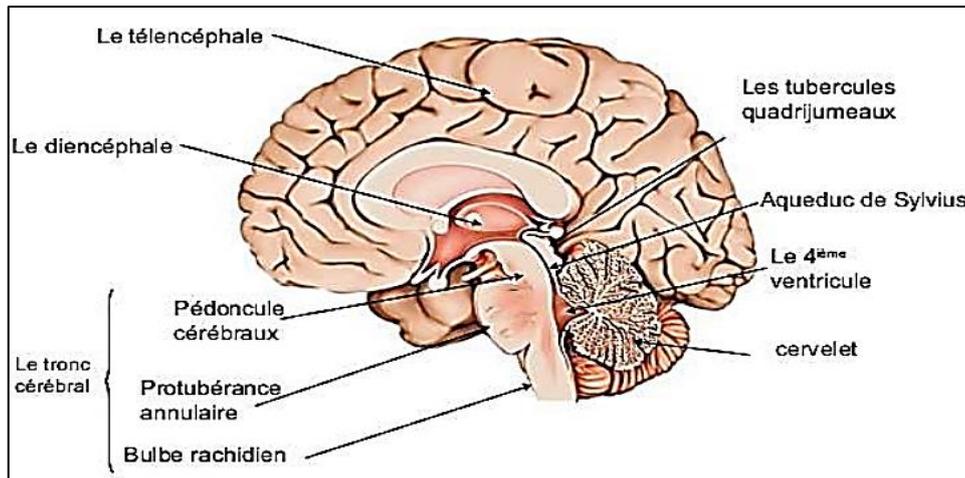
## 1.1.Cerveau : anatomie, vascularisation et physiologie

Le cerveau désigne le tissu qui se trouve à l'intérieur de crâne. Il ne s'agit en fait que d'une partie du système nerveux central. La plupart des connexions entre le cerveau et le reste de l'organisme passent par la moelle épinière, qui prolonge le tronc cérébral de descend dans le canal rachidien (Kolb et al., 2019).

L'encéphale et la moelle épinière constituent le système nerveux central (SNC). Le SNC est protégée par une enveloppe osseuse. Il s'agit du crâne pour l'encéphale et de la colonne vertébrale pour la moelle épinière. Le terme central vient du fait qu'il s'agit véritablement de la structure au cœur du système nerveux et de comportement. Toutes les structures qui quittent le cerveau et la moelle épinière et s'étendent tout autour forme le système nerveux périphérique (SNP) (Kolb et al., 2019).

Le cerveau est composé de deux hémisphères cérébraux et chaque hémisphère est composé de quatre lobes sur sa face externe : le lobe frontal, le lobe temporal, le lobe pariétal et le lobe occipital (figure 01).

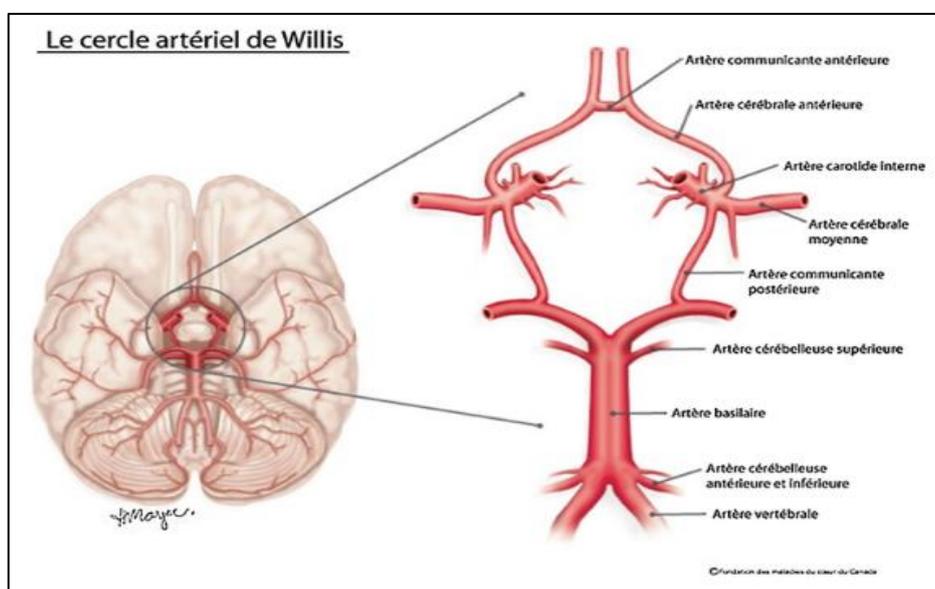
- **Le lobe frontal** : représente un tiers du volume du cerveau et 40% de son poids. Il a un rôle dans de nombreuses fonctions (dans l'apprentissage, les fonctions exécutives et leurs planifications, l'analyse, raisonnement). Il comprend également le cortex moteur primaire pour l'exécution des mouvements.
- **Le lobe temporal** : est concerné dans de très nombreux processus cognitifs comme l'audition, l'olfaction, la peur, la reconnaissance des visages et dans la mémoire.
- **Le lobe pariétal** : C'est un cortex associatif qui intègre différentes informations en relation avec les fonctions somato-sensitives, la vue, l'audition, le toucher, l'attention, la notion d'espace, le contrôle visuomoteur des mouvements.
- **Le lobe occipital** : Est situé en arrière des lobes temporal et pariétal. Il joue un rôle dans la vision et dans la reconnaissance visuelle (Barral et jean-pierre., 2021).
- **le cervelet** : Le cervelet est situé en bas de l'encéphale, Le cervelet reçoit des informations directement du cerveau et de la moelle épinière qu'il intègre simultanément pour synchroniser les contractions des muscles et produire des gestes coordonnés et il est responsable des mouvements, de la posture, de l'équilibre, des réflexes, ainsi que des actions complexes, comme marcher, parler et collecter les informations sensorielles du corps (Poirier, 2020).



**Figure 01** : coupe sagittale de l'encéphale (Vaugh et Grant, 2004).

Le cerveau est vascularisé par 4 artères principales ; les artères carotides internes et les artères vertébrales droite et gauche. Les deux artères carotides forment la circulation antérieure, les artères vertébrales quant à elles se réunissent en un tronc basilaire formant ainsi la circulation postérieure.

Il existe une anastomose entre les 2 carotides via l'artère communicante antérieure, et une anastomose entre les carotides et le tronc basilaire par les artères communicantes postérieures. L'ensemble de ce réseau anastomotique constitue le polygone de Willis (figure 02). D'autres réseaux anastomotiques existent en particulier à la partie distale des territoires artériels. L'ensemble de ces réseaux contribue à une protection du parenchyme cérébral (Guindo et hamadoun ousman., 2015).



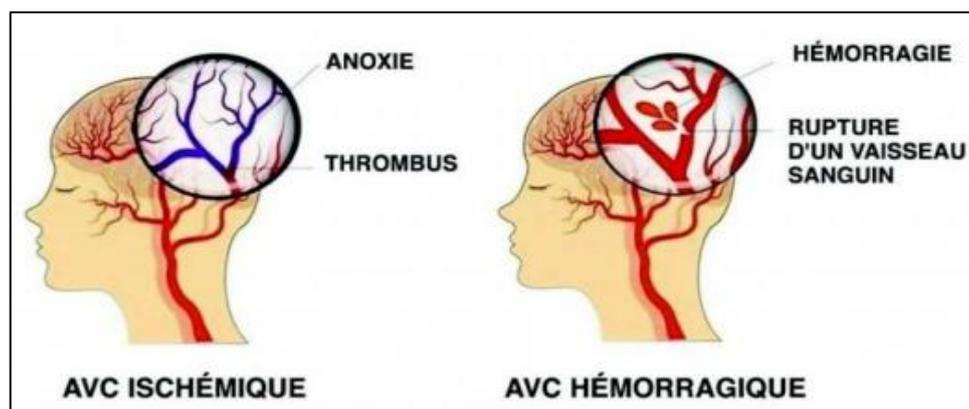
**Figure 02** : Schématisation du polygone de Willis (Gosseume et al., 2016).

## 1.2. Définition et symptômes de l'accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une maladie cérébro-vasculaire causée par l'interruption de l'apport sanguin au cerveau (Alkahtani et Reem., 2022). Il représente la deuxième cause de mortalité dans le monde et la principale cause d'incapacité physique acquise chez les adultes (Murphy et al., 2020).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'AVC est le développement rapide des signes cliniques localisés ou globaux et de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures et pouvant conduire à la mort sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire (Iengo et al 2008). Il existe deux entités pathologiques à savoir l'ischémie cérébrale et les hémorragies cérébrales.

L'American Heart Association (AHA) et l'American Stroke Association (ASA) définissent l'ischémie cérébrale comme un épisode de dysfonction neurologique lié à un infarctus cérébral focal. Cette dernière étant une mort cellulaire liée à l'ischémie. Ces deux associations définissent l'AVC hémorragique comme le développement rapide de signes cliniques de dysfonction neurologique attribuable à une collection sanguine dans le parenchyme cérébral ou le système ventriculaire (Amengle et al., 2023).



**Figure 03:** Les grands types d'AVC (Adam, 2021).

L'AVC peut présenter plusieurs symptômes comme :

- Une faiblesse musculaire ou une paralysie : touchant la main, le bras, la jambe ou la face. Très souvent, le bras et la jambe du même côté sont atteints.
- Une perte de la sensibilité
- Une difficulté à parler

- des troubles de la vue
- Des maux de tête
- Des troubles de l'équilibre, et de la coordination
- Les Des troubles moteurs : L'hémiplégie ou la paralysie peut être complète ou partielle au début. Cette paralysie touche le bras et/ou la jambe, qui peuvent être inertes et incapables d'avoir une activité motrice.
- Les Des troubles sensitifs : Souvent le patient hémiplégique ne perçoit plus son bras, sa jambe ou son visage normalement.
- Les Des troubles de la déglutition: avec risque de fausses routes et de pneumopathie d'inhalation.
- Les Des troubles vésico-sphinctériens
- Les Des troubles de la sexualité et de la libido
- Les Des douleurs neuropathiques, à type de brûlures et d'engourdissements des membres paralysés.
- La Une fatigue et la une fatigabilité
- Les Des troubles cognitifs
- Les Des troubles de l'humeur et du comportement (Gosseume et al., 2016).

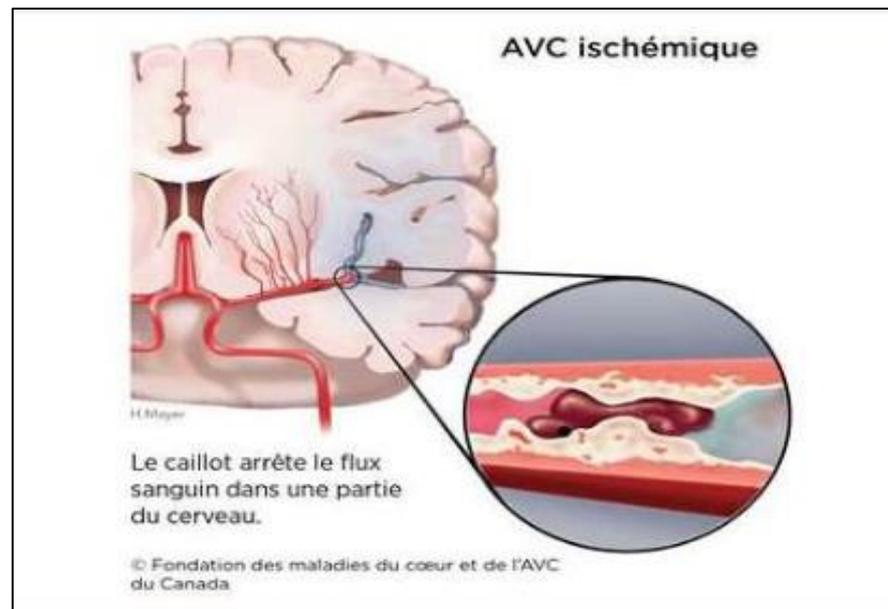
### **1.3.Classification étiologique des AVC**

Sur la base de l'étiologie, l'AVC peut être classé en sous types ischémiques ou hémorragiques.

#### **1.3.1. L'AVC ischémique**

L'AVC ischémique représente la majorité des cas (80 à 87 %) et résulte de l'occlusion vasculaire de l'une des artères cérébrales due à une thrombose, une cardio embolie ou une athérosclérose et un bouchon plaquettaire (focal) ou à une réduction complète du flux sanguin vers le cerveau, comme lors d'un arrêt cardiaque (global). De plus, un AVC ischémique peut être mortel ou non mortel (Alkahtani et Reem, 2022).

Il est lié à deux principaux mécanismes : le mécanisme hémodynamique : par chute brutale de l'apport sanguin artériel général ou local, et le mécanisme embolique, par migration d'un thrombus (caillot de sang de composition variable) dans une artère cérébrale (Gosseume et al., 2016)..



**Figure 04:** AVC ischémique (obstruction d'un vaisseau cérébral par un caillot sanguin) (Lebrun et Florent, 2022).

### 1.3.2. Les AVC hémorragiques

Les AVC hémorragiques représentent environ 10 à 30 % des accidents vasculaires cérébraux. Les hémorragies intracrâniennes non traumatiques peuvent être classifiées en fonction de la localisation du saignement. On peut distinguer 3 groupes principaux selon la distribution de l'hémorragie:

#### 1.3.2.1. Les hémorragies intracérébrales (HIC)

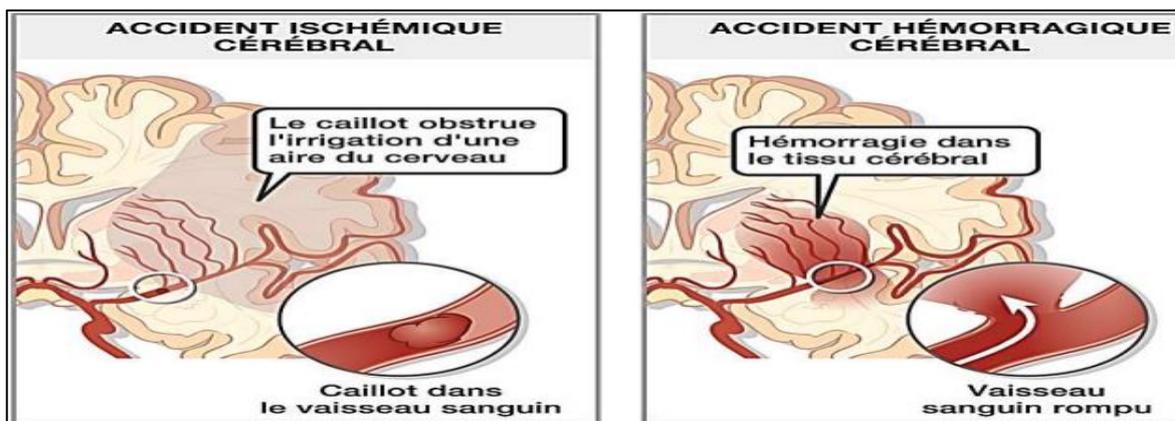
Elles peuvent soit avoir une localisation profonde supratentorielle ou infratentorielle (c'est-à-dire, dans les noyaux gris centraux, le thalamus, le tronc cérébral), soit présenter une distribution lobaire supratentorielle. Une éfraction ventriculaire peut s'y associer, ainsi qu'une lame d'hématome sous-dural. Il existe aussi des formes d'hémorragie intraventriculaire pure, sans évidente composante intra-parenchymateuse (Michelozzi et al., 2019).

#### 1.3.2.2. L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA)

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (ou méningée) est considérée comme un sous-type et représente environ un tiers des hémorragies intracérébrales et 3 à 5% des AVC. La cause est dans la plupart des cas, la rupture d'un anévrisme sacciforme dans l'espace sous-arachnoïdien. Le saignement sous-arachnoïdien périmés encéphalique est considéré secondaire à la rupture d'une veine intracrânienne avec absence d'anévrisme à l'angiographie (Rusinaru et al., 2010)..

### 1.3.2.3. Les hématomes sous-duraux non traumatiques (HSD) et les formes d'hémorragie intracrânienne mixte, atypique

Il s'agit des formes dont le site primaire de l'hémorragie est difficile à reconnaître. Il peut être à la fois intracérébral ou sous-arachnoïdien. Il faudra exclure en première intention la thrombose veineuse et éventuellement envisager un complément de bilan par artériographie pour exclure une malformation vasculaire sous-jacente de type malformation artérioveineuse, fistule, ou même anévrisme intracrânien avec un saignement atypique (Michelozzi et al., 2019).

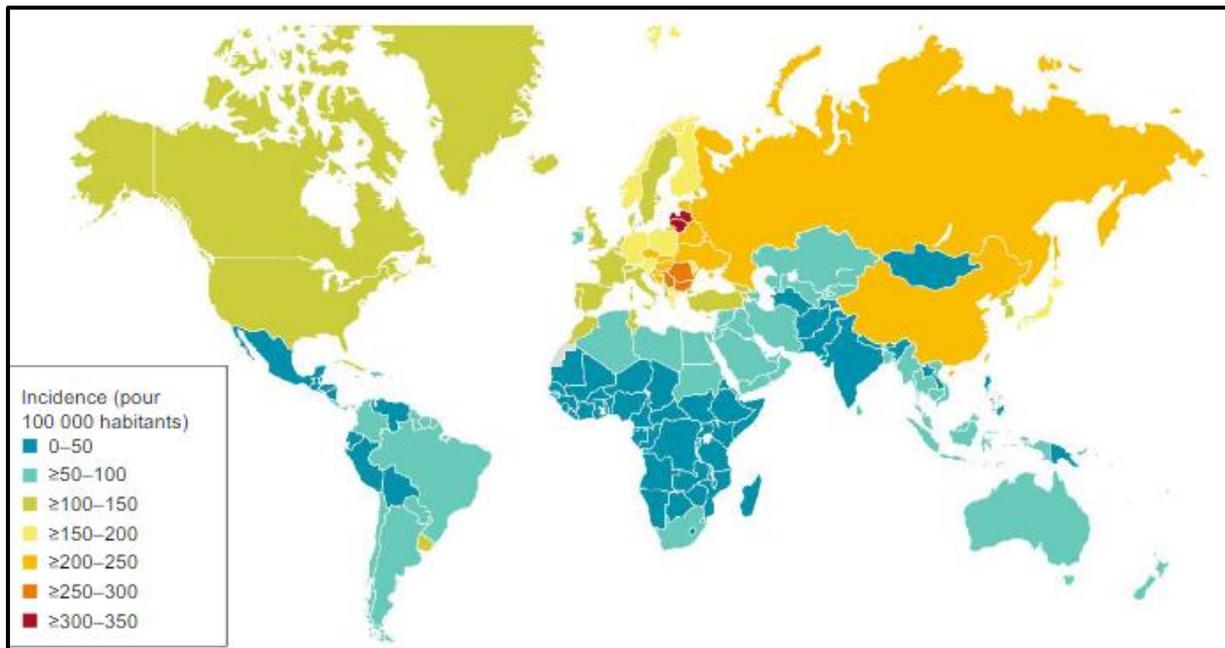


**Figure 05** : mécanismes à l'origine de l'interruption de la circulation sanguine (Albanèse et Bruder, 2013).

## 1.4. Épidémiologie

### 1.4.1. Mondiale

Les deux types d'AVC ischémique et hémorragique touchent 13,7 millions de personnes dans le monde chaque année et constitue la deuxième cause de décès, avec 5,5 millions de décès par ans. On estime qu'un adulte sur quatre sera victime d'un AVC au cours de sa vie et il y a plus de 80 millions de survivants d'un AVC dans le monde. Ces survivants d'AVC représentent une population à haut risque et font l'objet de stratégies de prévention secondaire. En 2016, l'incidence mondiale des accidents vasculaires cérébraux ischémiques était de 9,5 millions. En 2017, il y a eu 2,7 millions de décès dus à un AVC ischémique (Figure 6) (Campbell et al., 2019).



**Figure 06:** Épidémiologie de l'AVC ischémique. La distribution mondiale de l'incidence des AVC ischémiques par pays. Données de l'étude sur la charge mondiale de morbidité 2017(Campbell et al., 2019).

En France, selon le registre dijonnais des AVC, 140000 nouveaux cas d'AVC sont enregistrés chaque année avec un âge moyen de survenue de 74 ans. Vingt-cinq pourcents des patients ont moins de 65 ans et 10% moins de 45 ans. Bien que le taux d'incidence soit stable, les projections indiquent que le nombre absolu de cas d'AVC augmentera de 50 % d'ici 2030. En raison du vieillissement de la population. D'un point de vue économique, le coût total des soins de santé relatifs aux patients souffrants d'AVC en France était de 5,3 milliards d'euros en 2007, soit 3% du total des dépenses nationales de santé (Chevreul et al., 2013).

#### 1.4.2. En Algérie

L'AVC est aussi la deuxième cause d'invalidité dans les pays à revenu faible et intermédiaire. On estime que deux tiers des AVC surviennent dans les pays en voie de développement où le niveau de sensibilisation à la prévention, au traitement et au soutien serait le plus faible.

Cependant, le profil épidémiologique de l'AVC est encore mal décrit dans de nombreux pays en voie de développement ont l'Algérie, du fait de l'absence de registres de population (Bezzaoucha et al., 2020).

Selon une étude de Bezzaoucha et al. (2022), un Au total de 828 AVC a été enregistré parmi les habitants de la wilaya de Blida âgés de 25 ans et plus au cours de l'année 2018, dont 705 ischémiques (85.1%) et 112 hémorragiques (13.5 %). En ce qui concerne le type d'occurrence, l'AVC a été récidivant dans 143 cas, soit 17.3% des AVC, tandis que les épisodes de novo (nouveaux épisodes d'AVC) ont constitué 584 cas, soit 70.5% des AVC (Tableau 01).

**Tableau 01 :** Taux d'incidence selon le mécanisme en fonction du sexe des épisodes nouveaux et récidivants d'une part et des épisodes nouveaux d'autre part (Bezzaoucha et al., 2020).

Mécanisme de l'AVC	Hommes et femmes <sup>a</sup>			Femmes <sup>b</sup>			Hommes <sup>c</sup>			Femmes vs hommes		
	n <sub>i</sub> <sup>d</sup>	Ti <sup>e</sup>	IC 95 % <sup>f</sup>	n <sub>i</sub>	Ti	IC 95 %	n <sub>i</sub>	Ti	IC 95 %	RR <sup>g</sup> F/H	IC 95 %	p
<b>AVC nouveaux et récidivants</b>												
<i>Tous AVC</i>	828 <sup>h</sup>	130.3	121.4-139.2	371	116.9	105.0-128.8	457	143.6	130.4-165.7	0.81	0.71-0.93	0.003
<i>AVC ischémiques</i>	705	110.9	102.7-119.1	326	102.8	91.6-113.9	379	119.1	107.1-131.1	0.86	0.74-1.001	0.0506
<i>AVC hémorragiques</i>	112	17.6	14.4-20.9	41	12.9	9.0-16.9	71	22.3	17.1-28.0	0.58	0.39-0.85	0.005
<b>AVC nouveaux</b>												
<i>Tous AVC</i>	584 <sup>i</sup>	91.9	84.4-99.3	255	80.4	70.5-90.2	329	103.4	92.2-114.5	0.78	0.66-0.92	0.002
<i>AVC ischémiques</i>	502	79.0	72.1-85.9	225	70.9	61.7-80.2	277	87.0	76.8-97.3	0.81	0.68-0.97	0.02
<i>AVC hémorragiques</i>	76	11.9	9.3-14.7	27	8.5	5.3-11.7	49	15.4	11.1-19.7	0.55	0.35-0.88	0.01
a : Population à risque de 635530 habitants			e : Ti : taux d'incidence exprimé pour 100 000 habitants et par an.									
b : Population à risque de 317 270 habitants			f : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %									
c : Population à risque de 318 260 habitants			g : RR : risque relatif									
d : n <sub>i</sub> : effectif des cas d'AVC			h : dont 11 AVC de mécanisme indéterminé									
			i : dont 6 AVC de mécanisme indéterminé									

Le taux d'incidence des hommes (143.6/100000) était significativement supérieur à celui des femmes (116.9/100000). Le risque d'AVC augmentait aussi bien chez l'homme que chez la femme mais ce risque était significativement supérieur chez les hommes âgés de 55 à 74 ans. Le nombre d'AVC chez les femmes âgées de plus de 75 ans (181 cas) était supérieur à celui enregistré chez les hommes (149 cas) mais les deux taux d'incidence spécifiques correspondants n'étaient pas significativement différents (tableau 2).

**Tableau 02:** Taux d'incidence spécifiques des épisodes nouveaux et récidivants selon l'âge en fonction du sexe (Bezzaoucha et al., 2020).

Age (années)	Population globale				Femmes				Hommes				Femmes vs hommes		
	Population à risque	n <sup>a</sup>	Ti <sup>b</sup>	IC 95% <sup>c</sup>	Population à risque	n <sub>1</sub>	Ti	IC 95%	Population à risque	n <sub>2</sub>	Ti	IC 95%	RR F/H	IC 95%	p
25-34	183282	17	9.3	4.9-13.7	89993	7	7.8	3.4-15.0	93289	10	10.7	5.7-18.7	0.72	0.27-1.90	0.53
35-44	167530	34	20.3	13.5-27.1	83536	21	25.1	16.1-37.7	83993	13	15.5	8.2-25.8	1.62	0.81-3.24	0.17
45-54	129694	83	64.0	50.2-77.8	65403	41	62.7	45.6-84.4	64291	42	65.3	47.7-87.8	0.96	0.62-1.47	0.85
55-64	79838	151	189.1	160.7-221.5	39872	39	97.8	70.7-132.5	39965	112	280.2	231.8-336.2	0.35	0.24-0.50	<0.001
65-74	46530	213	457.8	399.2-521.9	23255	82	352.6	282.0-435.1	23276	131	562.8	472.4-665.6	0.62	0.47-0.82	<0.001
≥ 75	28656	330	1151.6	1033.0-1280.0	15211	181	1189.9	1026.0-1372.0	13446	149	1108.1	941.2-1296.0	1.07	0.86-1.33	0.51
Total	635530	828	130.3	121.4-139.2	317270	371	116.9	105.0-128.8	318260	457	143.6	130.4-165.7	0.81	0.71-0.93	0.003

a : n<sub>i</sub> : effectif des cas d'AVC  
b : Ti : taux d'incidence spécifiques exprimés pour 100 000 habitants et par an  
c : IC 95% : intervalle de confiance à 95 %

Les chercheurs ont montré que le taux de mortalité global des AVC était de 28.8/100000, tandis que le taux standardisé correspondant était de 29.9/100000. Le taux de mortalité standardisé chez les hommes (34.5/100000) était significativement supérieur à celui des femmes (25.3/100000) (Tableau 03) (Bezzaoucha et al., 2020).

**Tableau 03:** Taux de mortalité à 28 jours selon le mécanisme en fonction du sexe des épisodes nouveaux et récidivants d'une part et des épisodes nouveaux d'autre part (Bezzaoucha et al., 2020).

Mécanisme de l'AVC	Hommes et femmes <sup>a</sup>			Femmes <sup>b</sup>			Hommes <sup>c</sup>			Femmes vs hommes		
	Décès	TM <sup>d</sup>	IC 95 % <sup>e</sup>	Décès	TM	IC 95 %	Décès	TM	IC 95 %	RR F/H	IC 95 %	p
<b>Nouveaux et récidivants</b>												
<i>Tous AVC<sup>f</sup></i>	183	28.8	24.6-33.0	82	25.8	20.3-31.4	101	31.7	25.6-37.9	0.81	0.61-1.09	0.17
<i>AVC ischémiques</i>	115	18.1	14.8-21.4	60	18.9	14.1-23.7	55	17.3	12.7-21.9	1.09	0.76-1.58	0.63
<i>AVC hémorragiques</i>	63	9.9	7.5-12.4	21	6.6	3.8-9.5	42	13.2	9.2-17.2	0.50	0.30-0.85	0.01
<b>Nouveaux</b>												
<i>Tous AVC</i>	72	11.3	8.7-14.0	31	9.8	6.3-13.2	41	12.9	8.9-16.8	0.76	0.48-1.21	0.25
<i>AVC ischémiques</i>	40	6.3	4.3-8.2	22	6.9	4.0-9.8	18	5.7	3.0-8.3	1.23	0.66-2.29	0.53
<i>AVC hémorragiques</i>	32	5.0	3.3-6.8	9	2.8	1.0-4.7	23	7.2	4.3-10.2	0.39	0.18-0.85	0.01

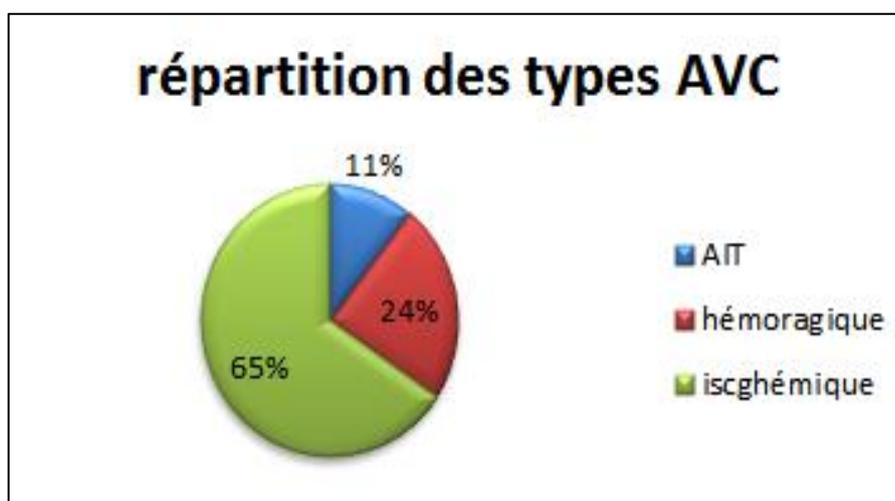
a : Population à risque de 635530 habitants  
b : Population à risque de 317 270 habitants  
c : Population à risque de 318 260 habitants  
d : TM : taux de mortalité exprimé pour 100000 habitants et par an  
e : IC à 95% : intervalle de confiance à 95 %  
f : dont 5 AVC de mécanisme inconnu

A Jijel et d'après les données de bureau d'entrée de l'hôpital Mohammed seddik ben yahia :

- **En 2020** : Le nombre des patients atteint de l'AVC est comme suit : l'AVC ischémique : 104, les AVC hémorragiques : 16, les accidents ischémiques transitoires (AIT) : 23, non précisé : 33
- **En 2021** : Le nombre des patients atteint de l'AVC est comme suit : les hémorragies intracérébral : 18, Les hémorragies intracrâniennes non traumatique: 40
- **En 2022**: Le nombre des patients atteint de l'AVC est comme suit:Les infarctus ischémique : 213, les AVC hémorragiques : 77 (hémorragie intracérébrale:33 et les hémorragies non traumatique : 44), AIT: 35.

**Tableau 04:** Tableau comparatif entre 2020 et 2022 selon les types d'AVC a Jijel (bureau d'entrée de l'hôpital Mohammed Seddik ben Yahia Jijel 2023).

Le type d'AVC	Le nombre des patients En 2020	Le nombre des patients En 2022
<b>Les accidents ischémiques transitoires (AIT)</b>	23	35
<b>Les AVC hémorragiques</b>	16	77
<b>Les AVC ischémique</b>	104	213



**Figure 07 :** Répartition des types d'AVC en 2022 (bureau d'entrée de l'hôpital Mohammed Seddik ben Yahia Jijel 2023).

**Tableau 05:** Statistiques de l'accident vasculaire cérébral de wilaya de Jijel en 2022 (Service de cardiologie de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahia, 2023).

	Moins de 30 ans	Moins de 30 ans	De 30 à 60 ans	De 30 à 60 ans	Plus de 60 ans	Plus de 60 ans
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Janvier	7	6	38	30	58	63
Février	22	7	41	24	46	65
Mars	18	9	53	31	51	36
Avril	14	4	57	29	35	47
Mai	14	17	36	38	70	27
Juin	9	5	29	34	65	43
Juillet	12	9	32	45	60	38
Aout	6	8	36	50	54	57
Septembre	7	13	37	39	74	46
Octobre	13	10	39	42	65	66
Novembre	17	15	30	46	71	53
Décembre	21	9	45	40	74	57

D'après le tableau en remarque que : dans la majorité des cas l'incidence des AVC chez les femmes est plus élevée à celui des hommes, et le nombre des cas d'AVC enregistrés augmente graduellement avec l'âge : Il est nettement plus élevé chez les sujets âgés que chez les jeunes sujets. Cette augmentation du taux d'incidence d'AVC chez les femmes et selon l'âge, pourrait s'expliquer par le faite que le sexe et l'âge sont des facteurs de risques non modifiables de l'AVC.

- A l'âge moins 30 ans :

Le nombre de femmes atteint d'AVC est : 160 et le nombre d'hommes atteint de l'AVC est : 112.

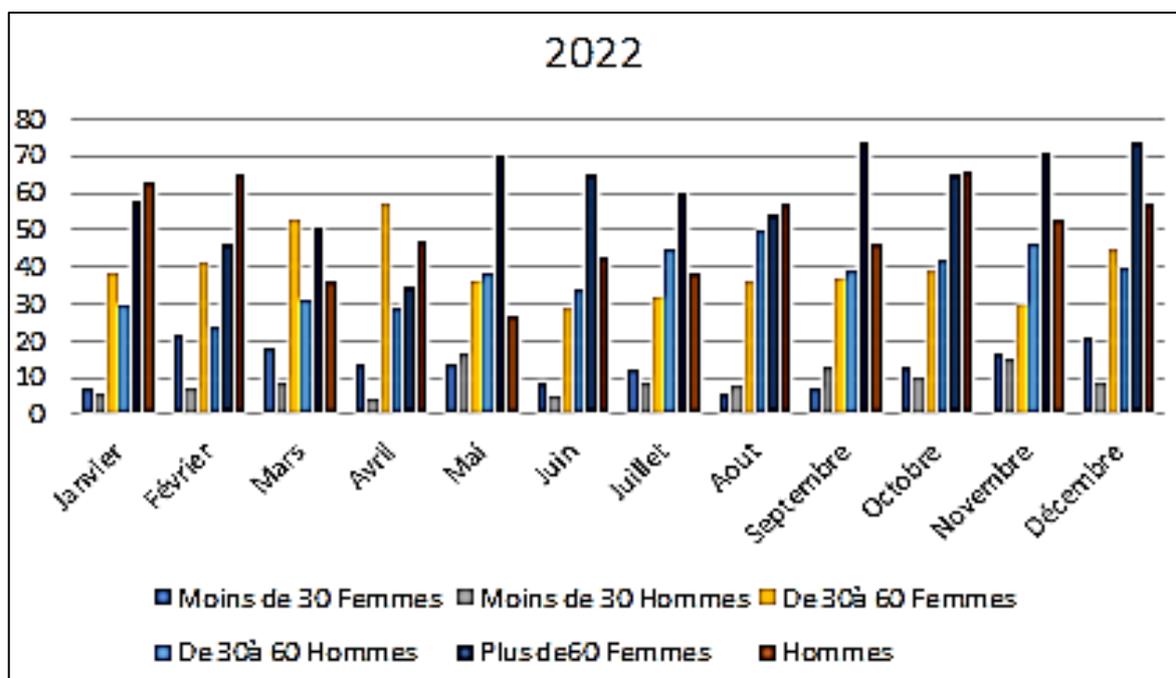
- A l'âge de 30 ans à 60 ans :

Le nombre de femmes atteint d'AVC est : 473 et le nombre d'hommes atteint de l'AVC est : 448.

- A l'âge supérieur à 60 ans :

Le nombre de femmes atteint d'AVC est : 723 et le nombre d'hommes atteint de l'AVC est : 598.

D'après ces résultats on remarque que les femmes ont un risque supérieur à celui des hommes.



**Figure 08 :** Histogramme comparatif de statistique de l'AVC selon le sexe: (femme ou homme) et selon l'âge (moins de 30 ans, de 30 ans à 60 ans ou plus de 60 ans) de wilaya de Jijel en 2022 (Service de cardiologie de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahia, 2023).

A l'âge moins de 30 ans : l'incidence des femmes sont plus élevée dans toute l'année par rapport à celui des hommes.

A l'âge de 30 à 60 ans : l'incidence des femmes sont plus élevée en (janvier, février, mars, avril, décembre) par rapport à celui des hommes.

A l'âge plus de 60 ans : l'incidence des femmes est plus élevée en (mars, mai, juin, juillet, septembre, novembre et décembre) par rapport à celui des hommes.

D'après les résultats des deux études une différence d'incidence selon le sexe entre les deux villes, a été enregistrée. A Blida le taux d'incidence des hommes était significativement supérieur à celui des femmes alors qu'à Jijel le taux d'incidence des femmes est supérieur à celui des hommes. Cette différence peut être due à la différence: d'environnement, de la génétique, l'origine ethnique ainsi qu'au mode de consommation et de vie des habitants etc.....

### 1.5. Physiopathologie

Le concept de « pénombre » ischémique ; qui est un processus et non un événement; est utilisé pour distinguer deux formes de mort cellulaire, la nécrose et l'apoptose.

La nécrose est due à l'ischémie sévère où il existe un excès de calcium et de glutamate qui mène à une mort cellulaire rapide et irréversible au centre de l'infarctus. Ce processus rapide, non régulé est caractérisé par un gonflement des mitochondries et du noyau, une dissociation des membranes plasmiques, un œdème intracellulaire et la survenue d'une réponse inflammatoire.

L'apoptose ou mort cellulaire retardée est due à l'activation ordonnée de plusieurs gènes, elle survient dans les zones faiblement perfusées à la limite de l'infarctus et entourant immédiatement la zone nécrotique. L'apoptose survient de manière plus lente et régulée. On observe ici des modifications morphologiques : rétraction cytoplasmique, compaction des organelles cytoplasmiques, dilatation du réticulum endoplasmique, délabrement de la membrane plasmique, condensation de la chromatine nucléaire (pycnose) et fragmentation de l'ADN génomique en unités oligonucléosomales (Doukouré et al., 2019).

Dans la quasi-totalité des cas, l'accident ischémique constitué (AIC) est de mécanisme thromboembolique, avec occlusion d'un vaisseau et souffrance du territoire cérébral d'aval. Beaucoup plus rarement, le mécanisme est hémodynamique (chute de la perfusion cérébrale (PP) sans occlusion vasculaire), à l'occasion d'un effondrement de la pression artérielle régionale (sténose très serrée d'une artère en amont) ou systémique (arrêt cardiaque). Dans ce cas, l'IC touche volontiers une zone jonctionnelle entre 2 territoires (perfusion de « dernier pré »).

Quel que soit son mécanisme, l'ischémie cérébrale survient lorsque la PP chute au-dessous d'un certain seuil.

Autour d'un noyau central où la nécrose tissulaire s'installe très rapidement, il existe une « zone de pénombre » où les perturbations restent réversibles si le débit sanguin cérébral est rétabli rapidement (dans les 6 premières heures environ). Cette zone constitue la cible des traitements d'urgence de l'ischémie cérébrale. Deux grandes voies thérapeutiques sont théoriquement possibles :

- Désobstruction du vaisseau sanguin (thrombolyse)
- Eviter la cascade de réactions biochimiques liées à l'ischémie cérébrale et aboutissant à la mort neuronale par afflux calcique intracellulaire (neuroprotection) (Kané et al., 2019).

## **1.6. Les facteurs de risques de l'AVC**

### **1.6.1. Les facteurs de risques non modifiables**

#### **1.6.1.1. L'âge**

C'est un facteur de risque majeur. Après 55 ans, pour chaque tranche d'âge de 10 ans, les taux d'AVC sont multipliés par 2 à la fois chez l'homme et la femme. Une personne âgée de plus de 85 ans a 4 fois plus de risque de présenter un AVCI que la population générale. L'incidence de l'AVCH augmente aussi avec l'âge mais dans une moindre mesure (Rusinaru, 2010).

#### **1.6.1.2. Sexe**

En raison des risques liés à la grossesse et à l'utilisation de contraceptifs oraux, les femmes pré-ménopausées présentent un risque d'AVC égal ou supérieur à celui des hommes. Aux âges plus avancés, les taux d'AVC sont légèrement plus élevés chez les hommes. Dans l'ensemble, plus de femmes que d'hommes ont des AVC (Murphy et al., 2020).

#### **1.6.1.3. Origine ethnique**

Les individus afro caribéens ont deux fois plus de risques d'accident vasculaire cérébral que leurs homologues blancs. Chez les jeunes adultes noirs, le risque d'hémorragies intracérébrales (ICH) est deux fois supérieur à celui des blancs du même âge. Cela peut en partie être lié à la prévalence accrue des facteurs de risque d'AVC, tels que l'hypertension non contrôlée, l'obésité et le diabète. D'autres risques liés à l'ethnicité contribuant à l'AVC comprennent la sténose carotidienne chez les personnes blanches, par exemple le syndrome métabolique chez les Sud-Asiatiques et les insulaires du Pacifique, et l'augmentation des taux de sténose intracrânienne et d'ICH dans les populations d'Asie de l'Est (Murphy et al., 2020).

#### **1.6.1.4. Génétique**

Les formes familiales d'AVC sont connues de longue date : le gène de l'ApoE4 favorise l'athérome, et certains facteurs de risque ont un déterminisme génétique. Une étude récente a mis en évidence deux modifications génétiques sur le chromosome 12 associées à un taux accru d'AVCI avec un risque relatif de 1,33 et un risque attribuable estimé à 12% (Rusinaru., 2010).

## **1.6.2. Les facteurs de risques modifiables**

### **1.6.2.1. Hypertension**

Il s'agit du facteur de risque modifiable le plus important dans l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux. Environ la moitié de tous les patients victimes d'AVC, et une proportion encore plus grande de ceux atteints d'HIC, ont des antécédents d'hypertension. Même parmi ceux qui ne sont pas définis comme hypertendus, plus la pression artérielle est élevée, plus le risque d'accident vasculaire cérébral est élevé. Cela rend le diagnostic et le contrôle de l'hypertension primordiaux pour la prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires cérébraux. Le risque attribuable à l'hypertension diminue après 60 ans, où il confère un risque relatif de 3,5, à une contribution non significative à 80 ans (Murphy et al., 2020)..

### **1.6.2.2. Athérosclérose**

C'est la principale cause d'infarctus cérébrale, par des mécanismes thromboemboliques. La lésion élémentaire est la plaque athéromateuse qui peut s'ulcérer avec formation de thrombus mural, sous l'influence des turbulences du flux sanguin. Cette maladie atteint principalement les artères de gros et moyen calibre, avec des sièges de prédilection, comme l'origine de l'artère carotide interne, le siphon carotidien, l'origine et la terminaison de l'artère vertébrale, la crosse de l'aorte, lorsque la plaque dépasse 4 mm d'épaisseur à l'échographie cardiaque. Une sténose d'au moins 50% a un risque d'infarctus de 30 % (Campbell et al., 2019).

### **1.6.2.3. Diabète sucré**

Il s'agit d'un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral, associé à un risque multiplié par 2. Les accidents vasculaires cérébraux représentent 20 % de tous les décès chez les personnes atteintes de diabète (Murphy et al., 2020).

### **1.6.2.4. Facteurs cardiaques**

L'infarctus cardio embolique (principalement dû à la fibrillation auriculaire (FA)) est le sous type d'AVC ischémique le plus grave, avec une invalidité et une mortalité élevées. La présence de FA augmente avec l'âge, provoquant 20 à 25 % des accidents vasculaires cérébraux chez les patients de plus de 80 ans. L'anticoagulation est extrêmement efficace pour prévenir les AVC chez les personnes atteintes de FA (réduction du risque relatif d'environ deux tiers) (Murphy et al., 2020).

### **1.6.2.5. Tabagisme, consommation d'alcool et toxicomanie**

En dépit du fait que le tabagisme soit établi comme étant un facteur de risque il y a toujours une grande proportion de fumeurs chez les 15-30ans. En effet, selon une étude de l'INPES publiée en septembre 2012, les jeunes de 15-30 ans sont les plus nombreux à fumer (44%) cela double le risque d'AVC (Beck et al., 2011). L'arrêt du tabac réduit rapidement le risque, l'excès de risque disparaissant presque 2 à 4 ans après l'arrêt (Murphy et al., 2020).

L'excès d'alcool augmente la tension artérielle et accentue le risque de faire un AVC. Par ailleurs, l'alcool perturbe la production de facteurs de coagulation par le foie et augmente le risque de faire un AVC hémorragique (Marshall et al., 2015).

La consommation de drogues illicites les plus répandues actuellement sont le cannabis et la cocaïne, le risque pour le cannabis des patients présentant un AVC I est de 1,76, l'utilisation de la cocaïne est moins répandue (Marshall et al., 2015).

### **1.6.2.6. Hyperlipidémie**

Il existe un risque accru d'AVC ischémique avec une augmentation du cholestérol total et un risque réduit d'AVC ischémique avec une élévation du cholestérol des lipoprotéines de haute densité. En revanche, le cholestérol total est inversement associé au risque d'ICH. L'utilisation des statines en prévention secondaire semble réduire le risque d'AVC ischémique sans augmentation certaine du risque d'hémorragie intracérébrale. Les preuves actuelles et l'opinion d'experts sont en faveur de l'administration de statines aux survivants de l'ICH qui ont une forte indication de leur utilisation (par exemple, une cardiopathie ischémique cliniquement pertinente) (Murphy et al., 2020).

### **1.6.2.7. Les migraines**

Il semble que l'on retrouve souvent des personnes migraineuses parmi les victimes d'AVC ischémiques (Campbell et al., 2019).

### **1.6.2.8. Obésité et comportement sédentaire**

La plupart des effets de l'indice de masse corporelle sur le risque d'accident vasculaire cérébral sont médiés par la pression artérielle, les concentrations de cholestérol et de glucose. Les personnes physiquement actives ont un risque plus faible d'AVC et de mortalité globale par AVC que celles qui sont inactives (Murphy et al., 2020).

### **1.6.2.9. Inflammation**

Les biomarqueurs inflammatoires élevés ont une association modeste avec un risque accru d'artériosclérose et d'accident vasculaire cérébral. L'infection peut déclencher un AVC, et il est prouvé que les taux d'AVC sont plus faibles chez les personnes vaccinées contre la grippe. La maladie à coronavirus (COVID19) a été liée à des occlusions de gros vaisseaux en association avec un état hyper inflammatoire et hyper coagulable (Murphy et al., 2020).

### **1.6.2.10. Pollution de l'air**

La pollution de l'air est un nouveau facteur de risque mondial d'accident vasculaire cérébral. Le développement économique rapide entraîne des changements majeurs dans la qualité de l'air en raison de l'augmentation de la demande énergétique, de l'urbanisation, des transports et industrialisation généralisée. La proportion de la charge d'AVC attribuable à la pollution de l'air est de 29,2 % dans le monde, en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire (33,7 % contre 10,2 % dans les pays à revenu élevé) (Boot et al., 2020).

## **1.7. Diagnostic et dépistage d'AVC**

Cliniquement, l'AVC se présente comme un déficit neurologique brutal.

### **1.7.1. Clinique**

#### **1.7.1.1. En pré-hospitalier**

L'amélioration du pronostic est liée au diagnostic précoce de l'AVC. Grâce aux scores FAST (Face-Arm-speech-Time) de l'ASA (American Stroke Association) qui sont des outils de communication destinés au grand public, la population générale identifie 70% des formes classiques d'AVC sylvien (occlusion de l'artère cérébrale moyenne) (Lima et al., 2016).

Lorsque le diagnostic d'AVCI est suspecté chez un patient, il est transféré en urgence vers un centre de prise en charge compétent muni d'un plateau d'imagerie, d'une Unité neurovasculaire (UNV) et d'une unité de neuroradiologie interventionnelle (NRI) (Boustia et al., 2019).

#### **1.7.1.2. En unité neurovasculaire (UNV)**

Les établissements de santé ont mis en place des filières de soins privilégiées avec un parcours préétabli diminuant les temps entre les différentes phases de la prise en charge. Tous les patients pris en charge pour un AVC ischémique ou hémorragique sont hospitalisés en UNV. Le bénéfice de la prise en charge d'un AVCI en UNV a été démontré sur le pronostic fonctionnel et la

mortalité. Une fois hospitalisé, le patient a un examen neurologique précis grâce au score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) qui est aussi utile pour le suivi clinique tout au long de son hospitalisation (Alberts et al., 2005).

### **1.7.2. Imagerie**

Un bilan d'imagerie est systématiquement réalisé en urgence par résonance magnétique (IRM) ou par scanner. Il confirme le diagnostic d'AVC, en précise le type (ischémique ou hémorragique) et évalue l'étendue afin d'adapter le traitement du patient.

#### **1.7.2.1. Scanner cérébral**

Il est largement accessible et de réalisation rapide ce qui est utile lorsque le patient est agité ou présente des troubles de la conscience. Il doit initialement être réalisé en contraste spontané afin d'éliminer un AVC hémorragique (Boustia et al., 2019).

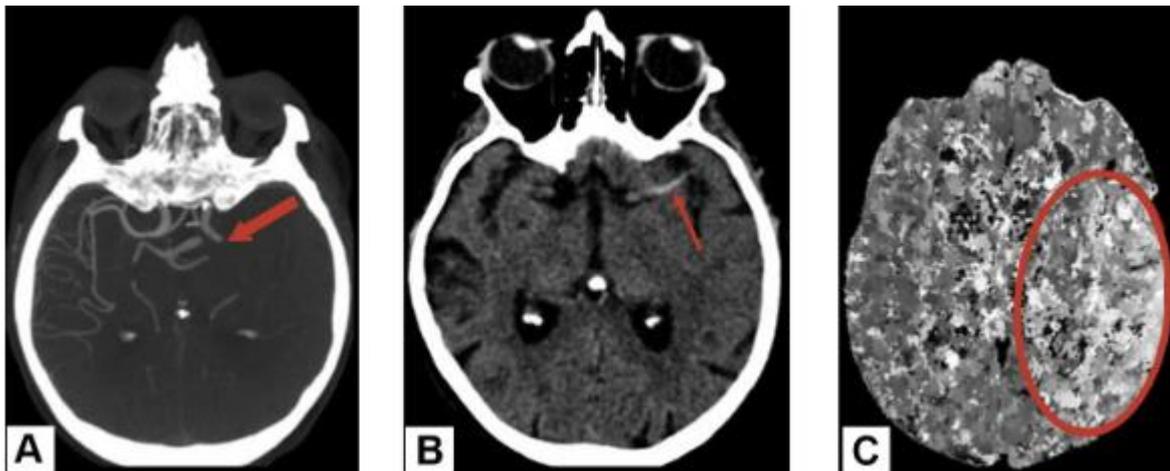
##### **1.7.2.1.1. Scanner cérébral en urgence sans injection de produit de contraste**

Il reconnaît la lésion hémorragique sous forme d'une zone spontanément hyperdense. La lésion ischémique est sans traduction (en phase initiale) ou se manifeste par une zone hypodense (après 24 h) (Sabrina et al., 2019).

En cas d'ischémie cérébrale, le scanner sans injection est souvent normal dans les 6 premières heures. Ce score pronostic évalue et cote sur une échelle de 0 à 10 l'étendue de l'infarctus constitué sur un scanner sans injection (Boustia et al., 2019).

##### **1.7.2.1.2. Scanner cérébral en urgence avec injection de produit de contraste**

Dans le cas d'une thrombophlébite cérébrale suspectée, pour visualiser le thrombus. Le produit de contraste entoure le caillot dans le sinus longitudinal. Il met en évidence la circulation collatérale qui lorsqu'elle est présente est associée à un meilleur pronostic (Sabrina et al., 2019). Le scanner de perfusion évalue quant à lui la microcirculation cérébrale et aboutit à des cartographies de perfusion pour repérer la zone de pénombre (Boustia et al., 2019).



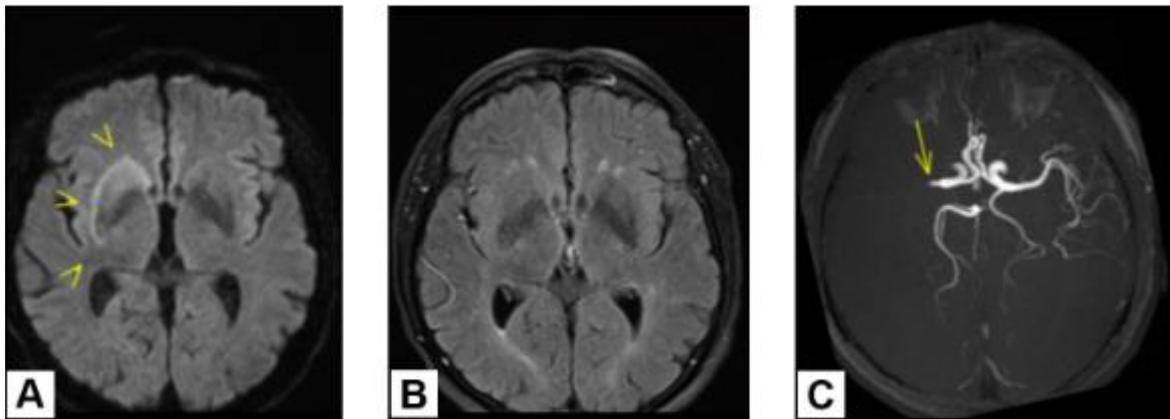
**Figure 09:** Patient pris en charge pour un AVC ischémique du territoire sylvien gauche due à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne gauche (A. Large flèche rouge). Le thrombus est visible sur l'hélice en contraste spontané (B. Fine flèche rouge). Le scanner de perfusion montre un allongement du temps de transit moyen du territoire sylvien gauche (C. Cercle rouge (Boustia et al, 2019).



**Figure 10:** Hématome cérébral parenchymateux profond au scanner cérébral (Rusinaru, 2010).

### 1.7.2.2. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale

Elle utilise un système de champ magnétique pour donner des images sous forme de coupes, dans tous les plans de l'espace. Cela permet de différencier les tissus « anormaux ». L'IRM détecte également les petites lésions et contribue à affiner le diagnostic (Sabrina et al., 2019).



**Figure 11:** Patient pris en charge pour un AVC ischémique aigu du territoire sylvien droit confirmé par les séquences de perfusion (A. Têtes de flèches jaunes). La négativité de la séquence FLAIR (B) témoigne du caractère aigu de l'ischémie. La séquence TOF confirme l'occlusion M1 droite (C. Flèche jaune) (Boustia et al, 2019).



**Figure 12:** Infarctus cérébral sylvien superficiel gauche à l'IRM cérébrale (Rusinaru, 2010).

### 1.7.3. Les examens complémentaires

#### 1.7.3.1. L'échographie Doppler

Permet de déterminer un rétrécissement ou la formation de caillots au niveau des grosses artères du cou (doppler cervical) ou au niveau des artères intracrâniennes (doppler transcrânien), l'écho-Doppler donne des informations détaillées sur l'état des artères et peut permettre de l'aide pour diagnostiquer de nombreuses affections (Sabrina et al., 2019).

#### 1.7.3.2. L'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque (ECG)

Ces examens permettent d'identifier une possible origine cardiaque de l'accident. Il faut savoir en effet qu'entre 20 et 30% des accidents vasculaires ischémiques ont pour origine la migration d'un caillot depuis le cœur vers le cerveau (Mahi et al., 2017).

### **1.7.3.3. Le holter ou R-Test**

Cet examen consiste à enregistrer l'activité de votre cœur pendant 24 heures (ou 7 jours pour le R-Test), afin de dépister des troubles du rythme cardiaque (Sabrina et al., 2019).

### **1.7.3.4. L'examen neuropsychologique**

Un neuropsychologue ou un logopédiste évalue notamment votre langage, votre mémoire et votre compréhension au moyen de tests afin de préciser la nature de vos difficultés cognitives.

### **1.7.3.5. Examens biologiques**

Aident à détecter tout problème qui peut causer des changements dans le flux sanguin vers le cerveau. Un bilan minimal est indispensable dans tous les cas, alors qu'un bilan d'hémostase, Un bilan métabolique, immunologique, des sérologies syphilitiques et VIH (virus d'immunodéficience humaine), de même qu'une analyse du LCR (liquide céphalo-rachidien) seront pratiqués en cas d'AIC du sujet jeune. Les paramètres vitaux du patient sont régulièrement contrôlés afin de prévenir toute détresse (Sabrina et al., 2019)

## **1.8. La prévention**

La prévention des AVC consiste à la prévention primaire et secondaire. La prévention primaire comprend des efforts d'amélioration du mode de vie comme d'établir une alimentation saine et d'éviter le stress et bien se reposer (Mutiarasari, 2019).

La prévention secondaire : Elle passe par une éducation thérapeutique et le contrôle des facteurs de risque. Elle comporte le traitement de l'HTA, le traitement antiplaquettaire, le traitement anticoagulant en cas d'une cardiopathie emboligène. L'administration des statines est indiquée si LDL-Cholestérol est supérieur 1g/l. Une endartériectomie ou un stenting en cas de sténose carotidienne significative et le contrôle du diabète (Hanky et graem 2017).

## **1.9. Les traitements actuels d'AVC**

Ces dernières années, différentes approches thérapeutiques basées sur des manipulations physiques, de nouvelles entités pharmaceutiques, des thérapies cellulaires ainsi que des biomatériaux ont été proposées pour compenser les dommages de la reperfusion et favoriser la régénération (Rajkovic et al., 2018).

### **1.9.1. La thrombolyse intraveineuse et thrombectomie associée à une thrombolyse artérielle**

La thrombolyse intraveineuse avec des agents thrombolytiques dans les 4,5 h après le début de la reperfusion et la thrombectomie associée à une thrombolyse artérielle dans les 6 à 24 h après l'insulte représentent les deux stratégies les plus efficaces concernant le nombre de survivants

d'AVC. Cependant, ces stratégies ne sont pas seulement fortement dépendantes du temps écoulé jusqu'à la restauration de l'approvisionnement en sang, mais peuvent également avoir des effets secondaires stricts et de nombreux risques (Blanco et al., 2022).

### **1.9.2. La chirurgie décompressive et l'hypothermie**

Réduire la mortalité et améliorer les résultats fonctionnels (Blanco et al., 2022), ont été utilisés mais ils ne diminuent que peu le risque de devenir dépendant après un AVC aigu (Donnan et al., 2008).

### **1.9.3. Plusieurs thérapies pharmacologiques**

Telles que l'aspirine, l'oxalate, le glutamate, les inhibiteurs de l'oxyde nitrique (NO) synthèse, les antioxydants ou d'autres médicaments associés à la cascade ischémique ont dans une certaine mesure amélioré les résultats, mais n'ont pas donné les résultats escomptés. L'une des raisons de ces échecs est le manque de prise en compte des mécanismes de transport au niveau de la barrière hémato encéphalique (BHE) et de l'unité neurovasculaire (Ronaldson et al., 2022).

### **1.9.4. Capteurs de glutamate sanguin**

L'utilisation de capteurs de glutamate sanguin, tels que la riboflavine, a déjà été cliniquement validée, démontrant leur efficacité chez les patients victimes d'AVC (Blanco et al., 2022).

### **1.9.5. Les statines**

Sa capacité à abaisser le taux de cholestérol et son efficacité dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux ont été démontrées. L'observation de certains effets indésirables associés tels que l'hémorragie intracrânienne. La possibilité d'interférer avec de nombreux processus biologiques impliqués dans les dommages déclenchés par l'AVC ischémique et ses comorbidités en utilisant différents types de miARN est également un outil prometteur récemment proposé dans la thérapie de l'AVC (Blanco et al., 2022).

### **1.9.6. Systèmes de délivrance de médicaments (DDS)**

Dans tous les cas, la plupart des traitements pharmacologiques s'attaquent à la BHE, une interface cellulaire qui sépare le système nerveux central (SNC) de la périphérie. Par conséquent, l'utilité de tout médicament systémique pour le traitement de l'AVC dépend de sa capacité à traverser la BHE (Jiang et al., 2018).

L'une des stratégies pharmaceutiques les plus innovantes pour surmonter la BHE est l'utilisation de différents types de nanopORTEURS qui peuvent augmenter la durée de vie des médicaments thérapeutiques associés dans la circulation sanguine, améliorant leur perméation à travers la BHE pour atteindre efficacement le site cérébral ischémique (Fukuta et al 2022). De plus, il a été démontré que la thérapie combinée avec des nanoparticules encapsulant des neuroprotecteurs et l'activateur tissulaire du plasminogène (t PA), un agent thrombolytique mondialement approuvé, prolonge la fenêtre thérapeutique étroite du t PA (Fukuta et al 2022).

Il existe de nombreuses formes de nanopORTEURS, d'origines différentes (organiques, inorganiques et biologiques). Ces nanoformulations, appelées de manière générique systèmes de délivrance de médicaments (DDS) comprennent (Durzyńska et al., 2015)

#### **1.9.6.1. Des peptides pénétrant dans les cellules (CPP)**

Les CPP sont des peptides longs de 5 à 30 acides aminés avec des motifs amphipathiques ou cationiques ; Ils ont des séquences mimétiques de vecteurs viraux (Durzyńska et al., 2015) et sont capables de traverser les membranes cellulaires (Kurrikoff et al., 2021), montrant ainsi un grand potentiel pour délivrer des neuro thérapeutiques à travers la BHE pour le traitement des lésions cérébrales ischémiques (Johnson et hurrison., 20011).

#### **1.9.6.2. Vésicules dérivées de la membrane cellulaire (CMV)**

Telles que les exosomes et les microvésicules (Wang et cerione 2021), Les deux sont séparés de nombreux types de cellules et présentent une biocompatibilité et une efficacité élevées, bien qu'ils commencent tout juste à être utilisés dans les accidents vasculaires cérébraux (Alkaff et al., 2020). Plus récemment, des systèmes d'administration de médicaments biomimétiques ont été conçus en utilisant des cellules circulantes et leur capacité inhérente à pénétrer dans le cerveau ischémique (Blanco et al., 2022).

#### **1.9.6.3. Les nanoparticules (NP)**

Dont la conception la plus courante est basée sur des lipides ou des polymères (Fatima et al., 2021). Les NP sont généralement chargées de différents médicaments tels que des thrombolytiques, des inhibiteurs de métalloprotéinases (pour réguler la perméabilité à la BHE), des antioxydants, des miARN126 ou de l'acide rétinoïque (pour atténuer la réponse inflammatoire), des facteurs angiogéniques et des facteurs de croissance (pour favoriser la neuroréparation) (Bernardo et al., 2021 ; Lui et al., 2021).

#### **1.9.6.4. Nanoparticules lipidiques solides (SLN)**

Sont des NP qui peuvent facilement délivrer différents médicaments dans tout l'organisme (Ruiz et al., 2008). Certes, les liposomes ont été utilisés dans la pratique clinique comme systèmes de chargement pour administrer des agents chimio thérapeutiques, des antibiotiques ou des antifongiques, sondant son efficacité (Ruiz et al., 2008 ; Karatas et al., 2009). Les SLN présentent plusieurs avantages en tant que DDS car ils sont constitués de lipides physiologiques, qui ont une bonne biocompatibilité, une bonne gamme de tailles (120–200 nm) et peuvent être recouverts d'une surface hydrophile pour éviter la détection par le système réticule endothélial (Blanco et al., 2022).

#### **1.9.6.5. NP polymères**

Elles sont également biocompatibles et biodégradables, et ont été utilisées pour administrer différents médicaments dans des modèles de blessure I/R avec de bons résultats. En ce sens, Liu et ses collaborateurs (Liu et al., 2013) ont administré des NP pégylées à la tanshinone IIA conjuguées à de l'albumine de sérum bovin cationique dans le cerveau de rat ischémique, obtenant un volume infarcté réduit et empêchant l'apoptose neuronale (Blanco et al., 2020 ; Peralta et al., 2019).

#### **1.9.7. Une protéine neuroprotectrice contre l'AVC (Ngb)**

Neuroglobine nanoencapsulé (Ngb) est une protéine hémique fixatrice d'oxygène. Nombreuses preuves ont clairement démontré que la Ngb agit comme une molécule neuroprotectrice endogène dans nombreuses maladies neurologiques, Il est utilisé comme médicament thérapeutique dans les accidents vasculaires cérébraux. le rôle neuroprotecteur de la Ngb, soutenu par sa fonction de capteur d'oxygène, ainsi que sa capacité à interagir avec d'autres protéines impliquées dans la modulation des processus réparateurs tels que la dendritogenèse, la neuritogenèse ou la synaptogenèse, permet d'attribuer à la Ngb un rôle central dans la neurorégénération thérapeutique contre les AVC (Blanco et al., 2022).

*Chapitre II :*  
*Généralité sur la*  
*nanoencapsulation*

## **2.1. Définition et principe de la nanoencapsulation**

L'encapsulation est une nouvelle technologie qui a de larges applications dans les industries pharmaceutiques, agrochimiques, alimentaires et cosmétiques. C'est un processus consistant à enfermer les substances dans un matériau inerte qui les protège de l'environnement et contrôle la libération des médicaments.

La nanoencapsulation est définie comme une technologie permettant d'encapsuler des substances en miniature et fait référence à un emballage bioactif à l'échelle nanométrique. La livraison de tout composé bioactif à divers sites dans le corps est directement affectée par la taille des particules. Ainsi, la nanoencapsulation a le potentiel d'améliorer la biodisponibilité, d'améliorer la libération contrôlée et de permettre un ciblage précis des composés bioactifs dans une plus grande mesure que la microencapsulation (Suganya et al., 2017).

Les technologies de nanoencapsulation ont le potentiel de relever les défis de l'industrie alimentaire concernant la livraison efficace d'ingrédients fonctionnels pour la santé et la libération contrôlée de composés aromatiques (Bratovic et al., 2019). Elle emballe les substances en miniature en utilisant des techniques telles que le nanocomposite, la nanoémulsification et la nanostructuration et fournit le produit final. Elle sert aussi de véhicule pour transporter l'ingrédient fonctionnel vers le site d'action souhaité. Elles protègent l'ingrédient fonctionnel de la dégradation chimique ou biologique pendant le traitement, le stockage et l'utilisation (Bratovic et al., 2019).

Le principe de la nanoencapsulation consiste ainsi à associer une molécule bioactive (huile) à un nanotransporteur (hôte) dans le but de la protéger du milieu extérieur, d'assurer son transport au sein de l'organisme et garantir sa libération contrôlée à une cellule ou un tissu spécifique. Ainsi elle protège cette molécule contre l'évaporation et la photo-dégradation, elle améliore aussi son efficacité et réduit sa toxicité et ses effets secondaires (Ruffel, 2019).

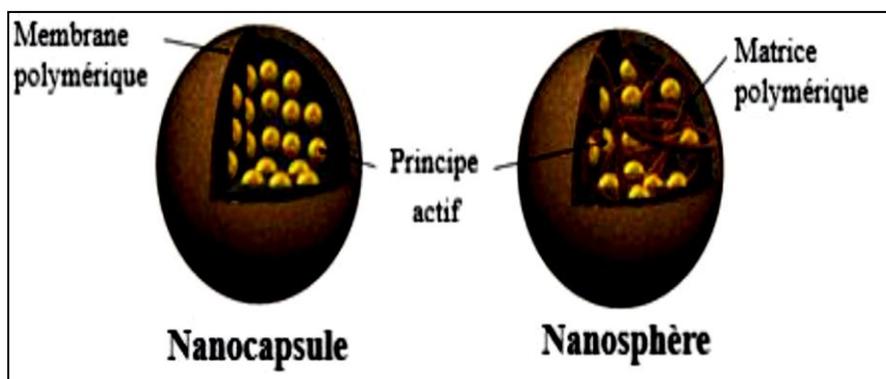
## **2.2. Les types de la nanoencapsulation**

### **2.2.1. Nanoparticules polymères**

#### **2.2.1.1. Définition**

Les nanoparticules polymères sont des particules colloïdales solides ayant des diamètres compris entre 10 et 1000 nm (Reis et al., 2006). Selon la nature et la structure des polymères et leur mode de formulation, il existe deux types de nanoparticules polymères présentant différentes

morphologies; des nanocapsules composées d'une membrane polymère renfermant un cœur liquide et des nanosphères composées d'un cœur matriciel de polymère (Figure 13). Les premières sont de type vésiculaire; alors que les deuxièmes sont de type matriciel (Krishna et al., 2006).



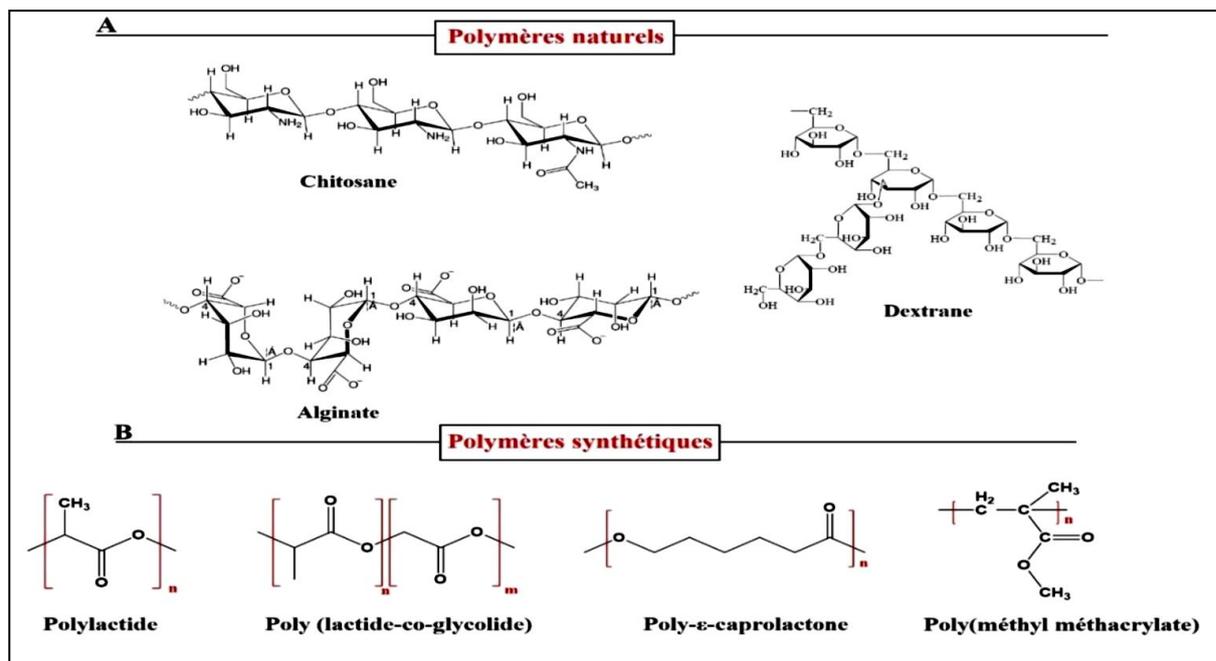
**Figure 13** : Types de nanoparticules polymères (Lammari et al., 2020).

### 2.2.1.2. Principaux polymères utilisés pour la conception des nanoparticules

Un polymère est une macromolécule formée par la répétition de nombreuses sous unités qui dérivent d'un ou de plusieurs monomères. Les polymères utilisés pour la conception des NP peuvent être d'origine naturelle ou synthétique (Eidi, 2011). Ils doivent être biocompatibles, non immunogènes, non toxiques et non cancérogènes. Ils peuvent être biodégradables c'est-à-dire ils se dégradent dans l'organisme et leurs produits de dégradation sont bien tolérés. En tenant compte de la très grande variété des polymères utilisables, nous ne mentionnerons ici que les principaux (Man et al., 2007).

#### 2.2.1.2.1. Polymères naturel

Les polymères naturels sont principalement les polysaccharides tels que l'alginate, le chitosane, le dextrane et les dérivés de la cellulose et les protéines comme l'albumine et la gélatine (Figure 14) (Man et al., 2007).



**Figure 14:** Illustration de la structure chimique de quelques polymères naturels et synthétiques (Man et al., 2007).

### 2.2.1.2.2. Polymères synthétiques

Il existe de nombreux polymères synthétiques tels que les polylactides (PLA), les polyglycolides (PGA), les poly (lactideco-glycolides) (PLGA)...etc. Les polymères synthétiques sont plus utilisés comparativement aux polymères naturels.

Les principaux polymères synthétiques utilisés pour la conception des NP sont les suivants :

#### A. Les polyesters aliphatiques

Le polylactide, le poly (lactide-co-glycolide) et le poly-ε-caprolactone sont les principaux polyesters aliphatiques fréquemment utilisés pour la vectorisation des principes actifs hydrophobes et sont connus pour leur biocompatibilité et leur biodégradabilité (Badri et al., 2014).

#### B. Les dérivés du type méthacrylate (Eudragit®)

Un autre type de polymères synthétiques utilisés pour la vectorisation des principes actifs est le poly (méthyl méthacrylate) (PMMA). Il est synthétisé par polymérisation radicalaire du méthacrylate de méthyle amorcée par amorçage chimique (peroxo disulfate d'ammonium ou de potassium) ou par irradiation UV (Man et al, 2007).

## **2.2. 2. Systèmes lipidiques**

### **2.2.2.1. Les liposomes**

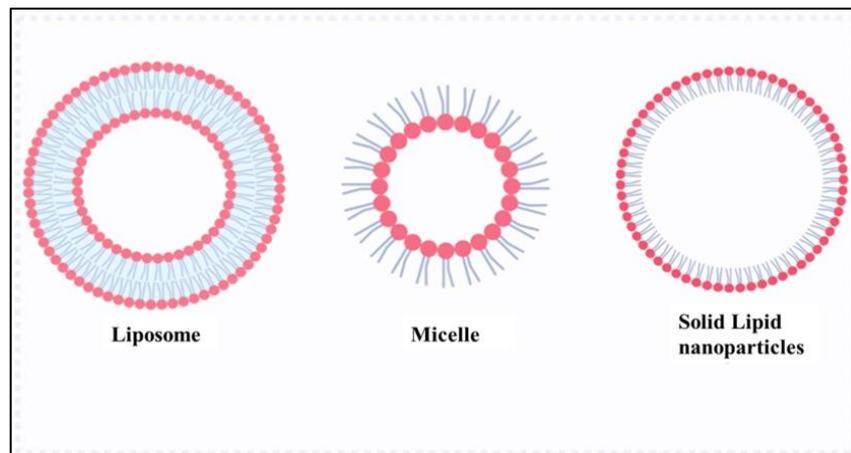
Le liposome est une unité colloïdale de vésicules de bicouche phospholipides découverte dans les années 1960 (Figure 15). Les liposomes sont produits à partir de phospholipides naturels avec une variété de chaînes lipidiques. Les régions polaires des phospholipides se trouvent à la surface des liposomes, tandis que leurs régions de la chaîne d'acides gras sont séparées de l'eau par un noyau hydrophobe bicouche. Les nanoliposomes sont des liposomes plus petits ayant des zones hydrophiles et lipophiles qui peuvent piéger des composés dans les bicouches lipidiques avec diverses propriétés lipotropes (Taouzin et al, 2023).

### **2.2.2.2. Les micelles**

Les micelles sont des molécules lipidiques qui se condensent en sphères dans des liquides aqueux (dispersions colloïdales). Comme les acides gras sont amphiphiles et présentent des groupes de tête polaires et des chaînes hydrophobes, ils peuvent former des micelles (Figure 15). Le groupe de queue hydrophobe non polaire d'une micelle se trouve à l'intérieur et à l'extérieur de l'eau, tandis que son groupe de tête polaire génère une surface. La rondeur et la réduction de l'entrave stérique sont des caractéristiques des acides gras qui forment des micelles. Les deux chaînes hydrophobes des acides gras dans les glycolipides et les phospholipides sont trop lourdes pour les micelles, qui préfèrent les « bicouches lipidiques ». Les micelles se forment d'elles-mêmes à la suite d'interactions hydrophobes entre molécules.

### **2.2.2.3. Nanoparticules lipidiques solides**

Les dispersions colloïdales de nanoparticules lipidiques solides (SLN) sont constituées de particules ayant un noyau lipidique qui a durci et est recouvert d'une couche de molécule émulsifiante (Figure 15) (Taouzin et al, 2023).



**Figure 15:** Systèmes lipidiques (Taouzin et al., 2023).

### 2.2.3. Systèmes métalliques

Les nanoparticules métalliques (PMN) ont attiré beaucoup d'attention parce qu'elles peuvent être utilisées pour créer des traitements antimicrobiens qui ont le potentiel de prolonger la durée de conservation des aliments en empêchant le développement de bactéries. Ces qualités sont cruciales dans les applications impliquant la technologie alimentaire. Dans ce contexte, les films, les hydrogels et les capteurs à base de MNP gagnent en popularité en tant qu'outils dans le domaine de la science alimentaire. L'utilisation des PMN dans les aliments, un système intelligent pour la conservation des aliments, a été démontrée dans plusieurs études. De plus, des capteurs basés sur les PMN sont utilisés pour identifier les polluants alimentaires, à savoir les microorganismes (Ameta et al., 2020).

### 2.3. Méthodes de préparation de la nanoencapsulation

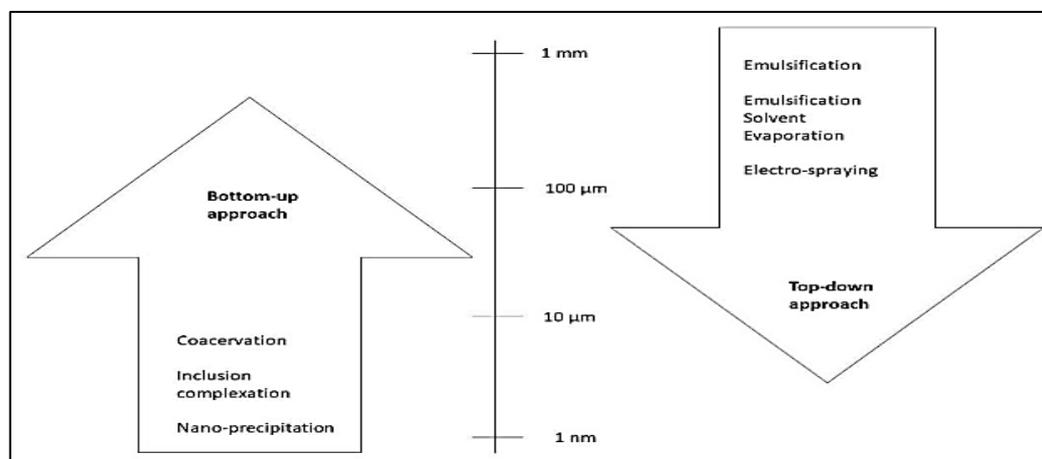
Dans la nanoencapsulation, deux aspects sont normalement pertinents ; L'une est la sélection du matériau d'encapsulation et l'autre est la technique d'encapsulation spécifique. Parfois, deux ou plusieurs méthodes peuvent être combinées, telles que les émulsions utilisées avec le séchage par pulvérisation ou la lyophilisation (Martins et al., 2022). Deux approches, descendante et ascendante (Figure 16), peuvent être utilisées pour produire des nanocapsules.

#### ✓ Approche descendante

Une approche descendante implique l'application d'outils précis qui permettent la réduction de la taille et la mise en forme de la structure pour l'application souhaitée des nanomatériaux en cours de développement (Suganya et al., 2017).

### ✓ Approche ascendante

Dans l'approche ascendante, les matériaux sont construits par auto-assemblage et auto-organisation de molécules, qui ont été influencés par de nombreux facteurs, notamment le pH, la température, la concentration et la force ionique (Suganya et al., 2017).



**Figure 16:** illustre la différence entre les deux approches par rapport à la taille des particules (Martinet al., 2022).

#### 2.3.1. Séchage par pulvérisation

Le séchage par atomisation est un processus rapide, continu, rentable, reproductible et évolutif pour la production de poudres sèches à partir d'un matériau liquide. Le liquide est pulvérisé à travers un atomiseur dans un milieu gazeux de séchage chaud, généralement de l'air. Les gouttelettes de pulvérisation perdent le solvant dans la chambre de séchage conduisant à une particule solide qui est ensuite retirée du flux d'air et collectée (Gharsallaoui et al., 2007). Le séchage par pulvérisation prépare les cellules afin qu'elles puissent être mieux adaptées au stress aux conditions environnementales défavorables ultérieures, telles que des températures élevées, un environnement acide ou la présence de sels biliaries. Le séchage par atomisation Pour but d'améliorer la stabilité de l'acide folique et améliorer la biodisponibilité de la curcumine avec une taille de particules à l'échelle nanométrique (Bratovic et al., 2019).

#### 2.3.2. Lyophilisation

La lyophilisation est une technique de séchage efficace pour stabiliser les nanocapsules. Elle peut conserver la taille des particules à l'échelle nanométrique, améliorer la stabilité du composé actif et présenter une meilleure efficacité d'encapsulation (Fioramonti et al., 2017 ; Yamashita et al., 2017). Étant donné que la lyophilisation seule ne produit pas de nanoparticules, Elle s'agit

simplement d'une technique d'élimination de l'eau des gouttelettes (Varshosaz et al., 2012). La lyophilisation par pulvérisation consiste en trois étapes :

- Atomisation de la charge liquide pour la production de gouttelettes liquides
- congélation ou solidification des gouttelettes de charge en fins cristaux de glace uniformes par contact avec un fluide froid ou de l'azote liquide
- sublimation de l'humidité des cristaux de glace à basse température et pression (Ishwarya et al., 2015).

### **2.3.3. Coacervation**

La coacervation est un phénomène colloïdal, qui s'effectue sous agitation continue pour encapsuler les liquides et les solides. Elle implique le dépôt du polymère autour du noyau en modifiant les propriétés physicochimiques du milieu, telles que la température, la force ionique, le pH et la polarité. Elle est généralement utilisée pour encapsuler des huiles aromatiques. Dans la coacervation simple, un seul soluté colloïdal est impliqué tandis que la coacervation complexe nécessite deux solutés colloïdaux ou plus dans la phase continue du système fluide. Les dérivés de la gélatine et de la cellulose sont les polymères les plus largement utilisés dans la coacervation simple, bien que divers autres polymères aient été utilisés pour la production de microcapsules dans la pratique pharmaceutique (Bratovic et al., 2019).

### **2.3.4. Émulsification**

L'émulsification est un processus de modification de deux liquides non miscibles en une émulsion par homogénéisation, qui comprend deux approches principales, à savoir une émulsion simple (huile dans l'eau, O/W et eau dans l'huile, W/O) et une double émulsion (eau dans l'huile dans l'eau, E/H/E et huile dans l'eau dans l'huile, H/E/H), elle convient à l'encapsulation de composés hydrophiles et hydrophobes. Cette technique comprend une approche à haute énergie et une approche à basse énergie. L'approche à haute énergie varie en fonction du type d'équipement à haute pression utilisé et, par conséquent, les caractéristiques finales des émulsions peuvent différer les unes des autres. Cependant, les techniques d'émulsification à faible énergie ne permettent que des gammes étroites d'huile et nécessitent une plus grande quantité de tensioactif (Shishir et al., 2018).

### 2.3.5. Précipitation anti solvant

La précipitation anti solvant est une technique prometteuse dans le processus d'encapsulation, en particulier pour la production de nanoparticules à l'aide de polysaccharide et/ou de protéines, qui ne nécessite aucun équipement spécialisé et par conséquent, l'opération de mise à l'échelle est également relativement simple (Joye et al., 2014). Le composé cible à encapsuler est dissous dans un solvant binaire (généralement de l'eau et un solvant organique). Ensuite, un autre solvant est ajouté au solvant dans un rapport spécifique afin de diminuer la solubilité du soluté, provoquant une solution sursaturée et conduisant ainsi au développement de nanoparticules par précipitation du soluté (Jia et al., 2016 ; Joye et al., 2014 ). Le dioxyde de carbone supercritique (SC CO<sub>2</sub>) est couramment utilisé comme anti solvant pour précipiter le soluté à partir d'un solvant organique. Par conséquent, il est également appelé précipitation anti solvant supercritique (SAS). SC CO<sub>2</sub> fournit une condition de traitement favorable pour l'encapsulation des particules (Visentin et al., 2012; Yen et al., 2010).

### 2.3.6. Extrusion

L'extrusion est une technique douce et pratique, qui offre une encapsulation réussie d'une grande variété de composés, y compris des composés hydrophiles ou hydrophobes avec une longue durée de conservation (Jia et al., 2016). Actuellement, le procédé de nanoextrusion est développé afin de disperser les nanoparticules de médicament dans une matrice polymère en utilisant une variante du procédé d'extrusion à chaud. Cette méthode permet un processus continu prometteur qui convertit une nano suspension aqueuse stabilisée en une formulation orale solide en une seule étape afin d'améliorer la solubilité d'un médicament peu soluble dans l'eau (Baumgartner et al., 2014).

### 2.3.7. Electro filature et électro pulvérisation

L'électro filature et l'électro pulvérisation sont des techniques d'encapsulation simples, polyvalentes et émergentes. L'électro filage est un processus de production de nano fibres à partir d'une solution de polymère dans le spinner et par un potentiel de haute tension, tandis que l'électro pulvérisation produit des particules à partir d'une solution de polymère dans la buse par atomisation de liquide par des forces électriques (Esfanjani et al., 2016). Ces techniques sont basées sur les mêmes principes, mais diffèrent dans la concentration de la solution de polymère. Ils sont capables de produire des systèmes d'encapsulation à micro et nano échelle qui offrent des applications alimentaires et pharmaceutiques polyvalentes. Cependant, l'électro filage ne permet

pas d'utiliser de nombreuses protéines seules et nécessite un tensioactif ou un plastifiant avec une solution de protéines pour produire des fibres électro filées. En revanche, l'électro pulvérisation ne nécessite ni tensioactif ni plastifiant. L'électro pulvérisation peut produire des particules de plus petite taille par rapport au séchage par nano atomisat (Shishir et al., 2018).

### **2.3.8. Dépôt couche par couche**

Cette approche comprend le dépôt alterné de poly électrolytes chargés de manière opposée autour d'un gabarit chargé. Dans le processus de nano encapsulation Multicouche, un modèle colloïdal, par exemple des nanoparticules de polystyrène, du Formaldéhyde de mélamine et des nanoparticules d'or peut être utilisé. Après la formation d'un nombre requis de couches, le gabarit peut être retiré afin de produire des capsules creuses. La nanocapsules multicouche offre une meilleure protection aux composés bioactifs contre les stress environnementaux, en particulier dans le tractus gastro intestinal, par rapport à la capsule monocouche (Pavlitschek et al., 2013 ; Ye et al, 2005).

### **2.3.9. Dispersion solide**

Le terme « dispersion solide » désigne un groupe de produits solides constitués d'au moins deux composants différents, généralement un support hydrophile et un médicament hydrophobe ; utilisées pour améliorer la biodisponibilité orale des médicaments faiblement solubles dans l'eau et les médicaments hautement lipophiles en diminuant la taille des particules de médicament. Dans ce procédé, les composés actifs sont dispersés dans le support de matrice polymère ou lipidique et l'ensemble du système existe à l'état solide. Il existe Plusieurs approches pour la préparation de dispersions solides, par exemple la fusion et L'évaporation du solvant est principalement appliquée. De plus, l'utilisation de différents Types de tensioactifs peut stabiliser les formulations, évitant ainsi la recristallisation du Médicament et améliorant la solubilité (Shishir et al., 2018).

## **2.4. Les applications de la nanoencapsulation**

La raison fondamentale de la nanoencapsulation est de protéger le matériau de base et de le libérer ensuite lorsque cela est nécessaire. Pour cela les applications incluent :

### **2.4.1. Industrie pharmaceutique**

Les systèmes d'administration de médicaments ciblés qui libèrent le médicament uniquement lorsque le médicament est arrivé au site du corps où il est requis.

Administration de médicament à libération temporisée où le matériau de nanoencapsulation permet au médicament d'être lentement libéré dans le corps comme l'administration nasale

d'insuline. Le matériau de revêtement peut être personnalisé pour déterminer le taux de livraison (Suganya et al., 2017).

#### 2.4.2. En Cosmétique

Parfums intégrés pour vêtements parfumés de marque. Le matériau d'enrobage peut être personnalisé pour déterminer le taux de libération. Fragrances intégrées dans des vêtements parfumés de marque (Suganya et al., 2017).

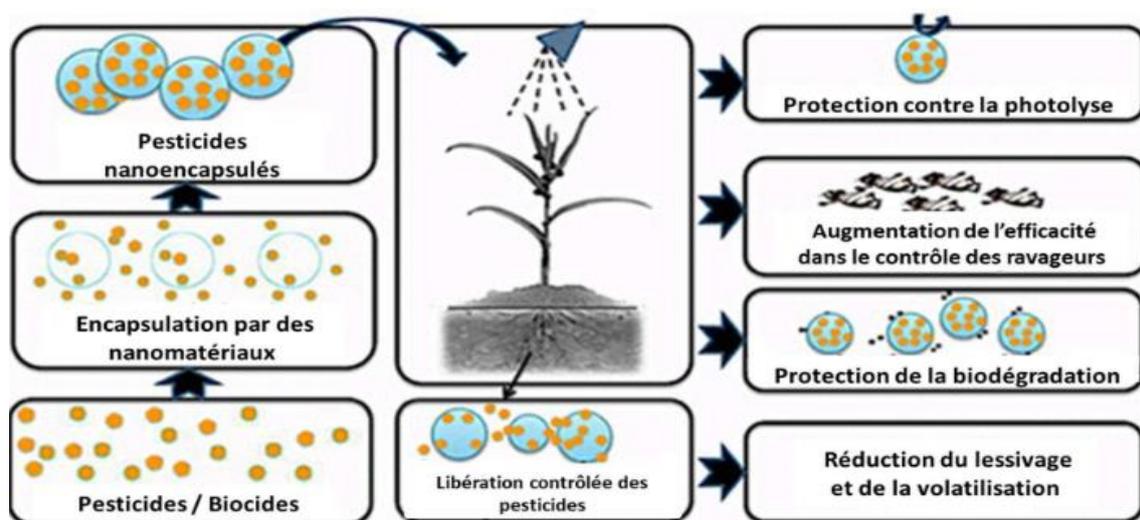
#### 2.4.3. Domaine alimentaire

Utilisé pour les ajouts alimentaires et les améliorations alimentaires tels que les ajouts d'acides gras oméga3 au pain qui n'altèrent pas le goût, ainsi que pour l'augmentation de la durée de conservation et de la stabilité de produits tels que les vitamines (Lammari, 2021).

#### 2.4.4. En agriculture

Les nanoparticules sont utilisées en agriculture pour améliorer la qualité du sol et pour augmenter la durée de conservation et la stabilité des produits comme les vitamines.

Elle est aussi utilisée pour l'intensification durable en agriculture, elle permet une protection de l'insecticide contre les phénomènes environnementaux (photolyse, lessivage, etc.) et contre les dégradations biologiques internes à l'insecte cible, assurerait une libération contrôlée des insecticides, et ainsi leur meilleure efficacité comme illustré (Caballero et al., 2019).



**Figure17:** Encapsulation des insecticides et impacts attendus, qui permettrait de réduire l'utilisation de insecticides conventionnels et garantir leur application en toute sécurité

(Nuruzzaman et al., 2016).

### 2.4.5. En médecine

L'application de la nanoencapsulation des huiles essentielles en traitement antifongique contre la fusariose et sa production de mycotoxine. Elle a aussi comme objectif les systèmes d'administration ciblée de médicaments qui ne libèrent le médicament que lorsqu'il est arrivé à l'endroit du corps où il est nécessaire.

L'administration de médicaments à libération différée, où le matériau de nanoencapsulation permet au médicament d'être lentement libéré dans l'organisme (comme l'administration d'insuline par voie nasale).

La nanoencapsulation joue un rôle important dans la protection de polylactides (PLA) contre la dégradation et participe principalement à la délivrance ciblée du médicament grâce à un revêtement de surface ou à une conjugaison. Elle provoque des modifications de la charge de surface et une PEGylation qui peut favoriser l'entrée des cellules et prolonger le temps de circulation. Elle est utilisée au marquage fluorescent pour l'imagerie (Suganya et al.,2017).

## *Chapitre III:*

# *Nouvelles approches thérapeutiques de l'accident vasculaire cérébral par la nanoencapsulation*

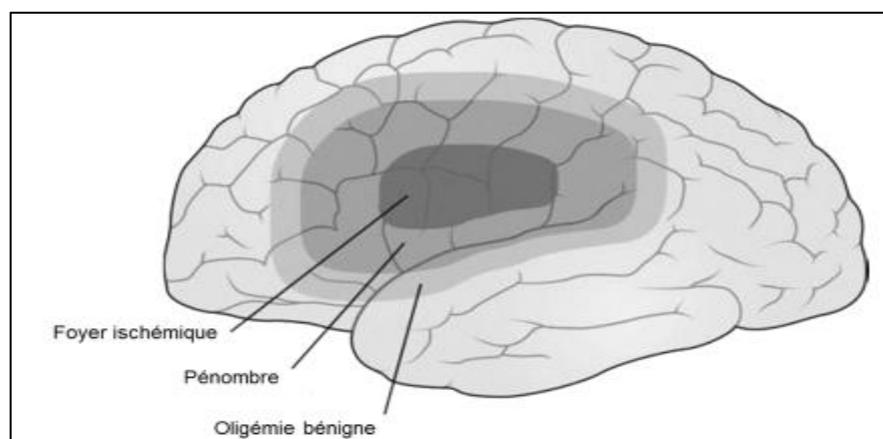
### 3.1.Aspect moléculaire et cellulaire de l'AVC

L'AVC est une urgence médicale dans laquelle la diminution du flux sanguin vers le cerveau se termine par la mort des cellules cérébrales (Andrabi et al., 2020). Le cerveau humain reçoit près de 15 % du débit sanguin cardiaque au repos du corps tout en dépensant 20 % de son oxygène (Onose et al., 2022). Le débit sanguin cérébral est en moyenne de 50mL/min/100g de tissu cérébral chez l'adulte. Ce débit varie en fonction de l'âge, de l'état de santé et de l'activité cérébrale. Dans les premières minutes suivant le début de l'ischémie, la zone affectée peut être divisée en trois aires (Figure 18) :

- **Le foyer ischémique** : situé juste en aval de l'occlusion. La chute du débit sanguin cérébral (DSC) est la plus importante dans cette région, la perfusion cérébrale atteint moins de 10 mL/min/100g, et les lésions cellulaires sont très rapides et irréversibles.

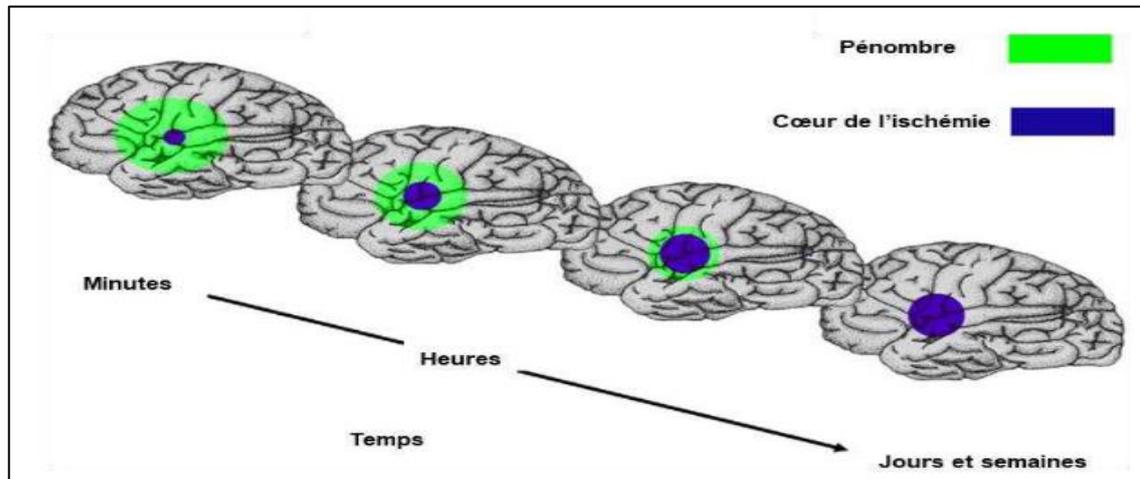
-**La pénombre ischémique**; qui borde le foyer, où la réduction du DSC est plus progressive et moins importante (20% à 50% de réduction). Dans la pénombre, la perfusion cérébrale situe entre 10 et 20 mL/min/100g. L'installation de lésions dans cette région est variable, et dépend de la durée de l'ischémie et de la capacité de la circulation collatérale à prendre en charge une partie de la réduction du DSC, notamment via les anastomoses. C'est au sein de cette région que la lésion va s'étendre.

- **Une aire d'oligémie bénigne** : où le DSC diminue mais pas suffisamment pour entraîner une lésion, et la perfusion cérébrale atteint 20 à 40 ml/min/100g (Anfray, 2017).



**Figure 18:** Atteinte cérébrale lors d'une ischémie. Trois régions se différencient : le foyer, la pénombre, et une région d'oligémie bénigne (Mangrum et al., 2012).

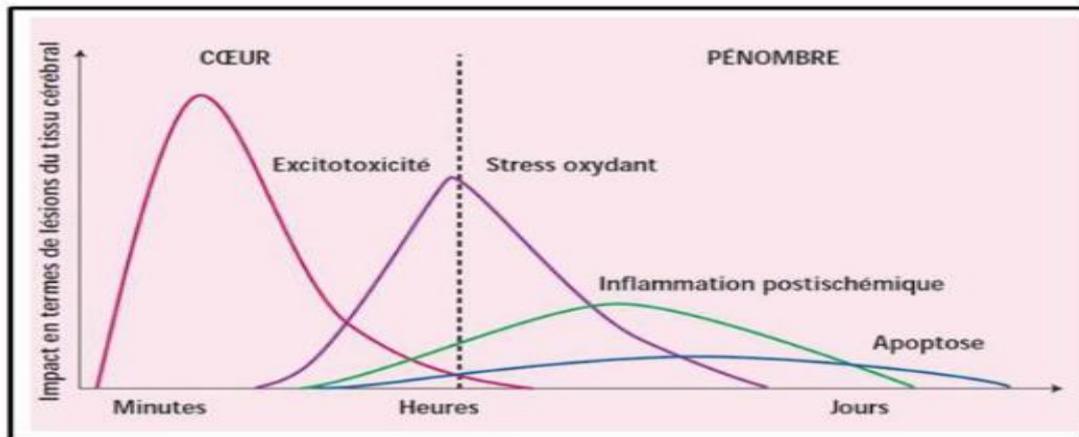
Dès le début de l'infarctus cérébral, le cœur de l'ischémie et la pénombre sont dynamiques dans l'espace et le temps, ce qui, dans la plupart des cas, se traduit par une croissance de la zone nécrosée au dépend de la pénombre (Figure 19). Chez les patients, les symptômes cliniques reflètent surtout une altération fonctionnelle (zone verte) mais pas nécessairement une lésion structurelle (zone bleue).



**Figure 19:** Evolution dynamique des lésions ischémiques cérébrales et régression du déficit neurologique fonctionnel (Dirnagl et al., 1999).

Au fil des heures, certains sites lésionnels, soit spontanément, ou à la suite d'une thérapie, peuvent récupérer leur fonction, ce qui explique pourquoi les symptômes chez les patients peuvent régresser alors que la lésion structurelle se développe réellement (Figure 20) (Grissi, 2021). Les mécanismes cellulaires de l'ischémie cérébrale provoquent une série d'évènements conduisant à la mort neuronale de type nécrotique ou apoptotique (Anfray, 2017).

Le cœur de l'ischémie est le siège d'une nécrose, souvent rapide et secondaire à des processus de mort cellulaire d'origine cytoplasmique où la libération massive de calcium joue un rôle important. En revanche, la zone de pénombre, est le siège de l'apoptose, un processus de mort cellulaire. D'autres mécanismes entrent en jeu, tels que l'excitotoxicité ou le stress oxydant, et se prolongeant parfois plusieurs jours, comme l'inflammation post-ischémique.



**Figure 20:** Evolution spatio-temporelle des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'ischémie cérébrale (Deplanque, 2009).

### 3.1.1. Mitochondries et AVC ischémique

Les mitochondries sont les principaux acteurs de la mort cellulaire ischémique non seulement par l'altération de la génération d'adénosine triphosphate (ATP) mais aussi en jouant un rôle dans les voies de mort cellulaire telles que l'apoptose et la nécrose. Les mitochondries sont importantes pour des processus tels que la bioénergétique cellulaire, contrôlent le  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire l'homéostasie et participent à d'importantes fonctions métaboliques. Elles produisent l'énergie et leur nombre est élevé dans les cellules cérébrales, car elles nécessitent une quantité importante d'ATP pour fonctionner (Andrabi et al., 2020).

Les mitochondries fragmentées peuvent entraîner des perturbations énergétiques, un stress oxydatif et la surproduction des espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui peut induire l'ouverture des pores de transition mitochondrial. Ces changements pathologiques conduisent ensuite à l'altération du potentiel membranaire mitochondrial et à la libération de facteurs pro apoptotiques, tels que le cytochrome c (Cyt C) et le facteur induisant l'apoptose (Lai et al., 2020).

La perte d'ATP après une lésion ischémique des cellules cérébrales perturbe les gradients ioniques le long des membranes, régulés par la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase. Ces conditions, suivies d'une inversion des transporteurs d'acides aminés et d'une augmentation du  $\text{K}^+$  extracellulaire, déclenchent une augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  cytosolique libre, et une augmentation de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  cytosolique libre qui peut surcharger le circuit protonique mitochondrial, favorisant l'excitotoxicité du glutamate (Guan et al., 2018).

De plus, l'augmentation du calcium intracellulaire active les phospholipases membranaires et les protéines kinases qui accumulent les acides gras libres et les acides arachidonique. En conséquence, les acides gras libres, les acyl Co A et les acylcarnitines à longue chaîne s'accumulent et endommagent les systèmes enzymatiques mitochondriaux (Sarkar et al., 2019).

Le pore de transition de perméabilité mitochondriale (mtPTP) est défini comme un pore régulateur qui contrôle l'échange de molécules entre la matrice mitochondriale et le cytoplasme (Pérez et al., 2017).

Le mtPTP, s'ouvre dans la membrane mitochondriale interne (IMM) lorsque les concentrations de  $Ca^{2+}$  dans la matrice sont importantes, en particulier lorsqu'il est suivi d'un stress oxydatif (Osman et al., 2011). L'altération mitochondriale et la formation de mtPTP libèrent divers facteurs pro apoptotiques des mitochondries vers le cytosol, tels que des protéines le cytochrome c, Smac/DIABLO et la sérine protéase HtrA2/Omi (Green et al., 2015). L'ischémie/reperfusion a favorisé les ROS mitochondrial, et le  $Ca^{2+}$  provoque la formation de mtPTP par lequel cytochrome c s'est transloqué vers le cytosol et conduit à la mort cellulaire (Yuan et al., 2016).

Le cytochrome c se lie au facteur d'activation favorisant l'apoptose cytosolique (Apaf1) et la caspase9 conduit à la formation d'apoptosome; Il stimule l'activation de la caspase3, qui active alors de nombreuses protéines substrats telles que la poly (ADP ribose) polymérase (PARP) (Andrabi et al., 2020). Cette PARP se transloque dans le noyau via différents mécanismes qui causent des dommages à l'ADN nucléaire (Julien et al., 2017).

La formation de ce mtPTP après une blessure propage la libération d'un autre groupe de protéines apoptotiques telles que l'AIF, l'endonucléase G et Bcl2/ adénovirus E1B (Andrabi et al., 2020).

Sur le d'autre part, une activation excessive de PARP provoque une déplétion du nicotinamide adénine dinucléotide et de l'ATP, ce qui conduit finalement à une défaillance de l'énergie cellulaire et à la mort cellulaire nécrotique. Ensemble, ces études dévoilent une hypothèse forte pour conclure que l'ischémie cérébrale active la voie apoptotique mitochondriale, caractérisée par des changements dans les protéines de la famille Bcl2, la libération de cytochrome c et l'activation d'enzymes de type caspase (Figure 21) (Andrabi et al., 2020).

Les études de Susin et al. (1999) dans des noyaux de cellules HeLa isolés, l'injection d'AIF recombinant induit une condensation de la chromatine et une fragmentation de l'ADN à grande

échelle (50 kb) qui n'est pas bloquée par un inhibiteur de caspase à large spectre (susin et al 1999). Aussi, Cregan et al.(2002) ont étendu ces découvertes aux neurones, Lorsque p53 a été utilisé pour induire l'apoptose dans des neurones primaires en culture, les noyaux ont été caractérisés par une condensation marquée de la chromatine et la formation de corps nucléaires. Lorsque les neurones ont été traités avec p53 aux côtés d'une caspase à large spectre dans l'inhibiteur, l'apoptose a persisté, bien que les noyaux aient présenté une morphologie légèrement différente : condensation de la chromatine périphérique et fragmentation de l'ADN à grande échelle (Cregan et al., 2002).

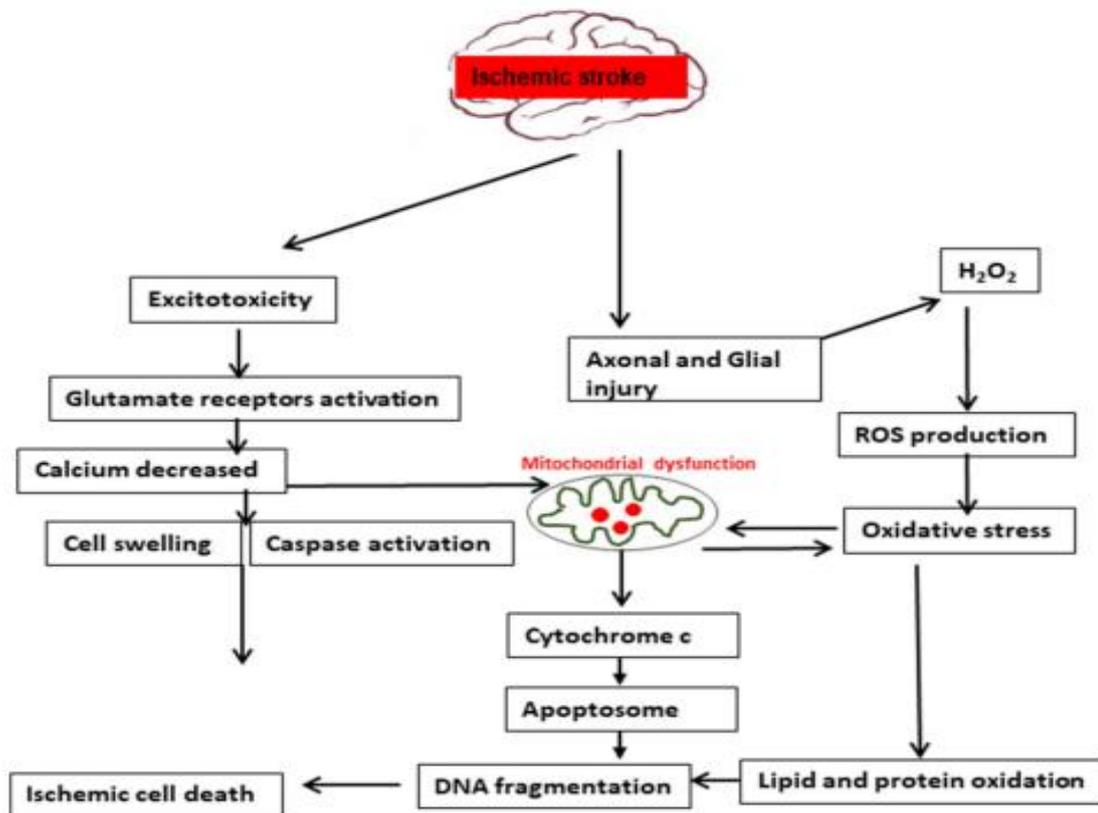
De plus Yu et al. (2003) ont observé que la mort cellulaire initiée par la suractivation de PARP-1 présente des caractéristiques associées à la mort apoptotique traditionnelle, notamment la condensation de la chromatine, l'exposition à la phosphatidylsérine sur la membrane cellulaire externe et l'épuisement des potentiels de la membrane mitochondriale. Ils concluent que les cellules subissant une mort cellulaire induite par PARP-1 présentent des caractéristiques communément associées à la fois à l'apoptose et à la nécrose (yu et al., 2003).

Encore, Lee et al. (2005) ont montré qu'EndoG devient détectable dans le noyau 4 à 24 heures après une ischémie cérébrale focale transitoire et que l'accumulation d'EndoG nucléaire correspond à la déplétion d'EndoG mitochondriale. Il a également été révélé par immunohistochimie que l'AIF et l'EndoG migrent vers le noyau à peu près au même moment après une ischémie cérébrale focale. Ces résultats suggèrent qu'EndoG pourrait être impliqué dans le mécanisme de la mort cellulaire après une ischémie cérébrale focale. Et ont déclaré qu'EndoG induisait d'abord une fragmentation de l'ADN à grande échelle, suivie par la suite d'une fragmentation de l'ADN oligonucléosomal (Lee et al., 2005).

Vande Velde et son équipe. (2000) ont proposé que la surexpression de BNIP3 entraîne un dysfonctionnement mitochondrial et la mort cellulaire via l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) (Vande velde., 2000).

En outre, Zhang et al., (2007) ont démontré que l'expression de BNIP3 est retardée (plus de 24 heures après l'exposition) à la fois dans un modèle d'AVC chez le rat et dans les neurones hypoxiques. Ce moment est cohérent avec la mort neuronale retardée induite par l'ischémie, qui peut survenir quelques jours à quelques heures après la reperfusion. Le même groupe a également rapporté que l'expression forcée de BNIP3 dans les neurones induit la mort et que l'inactivation de BNIP3 protège contre la mort induite par l'hypoxie. Ensemble, ces résultats

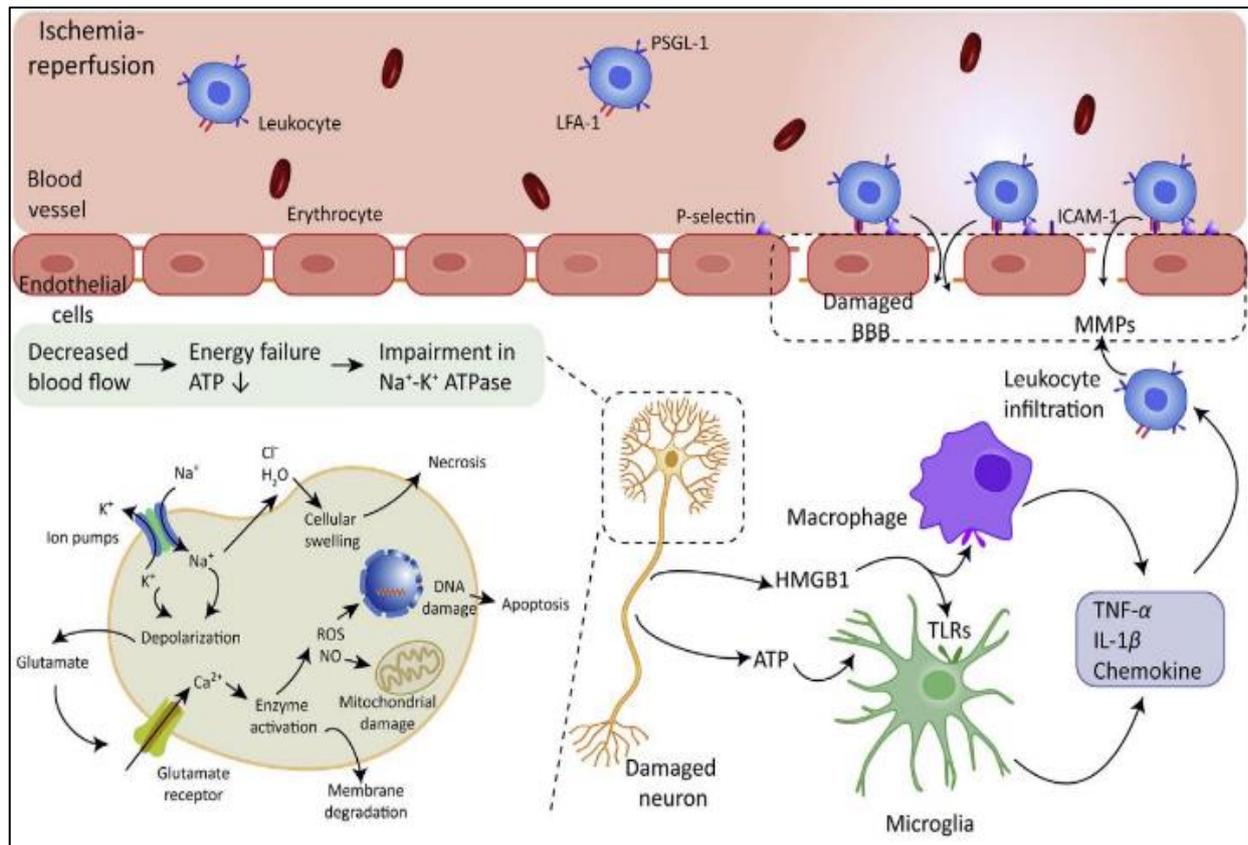
renforcent l'importance proposée de BNIP3 dans la mort cellulaire après un AVC ischémique (Zhang et al., 2007) .



**Figure 21:** Schéma de principe d'AVC ischémique induit le stress oxydatif et l'excitotoxicité, dus à l'accumulation de ROS et de calcium. Cet excès de ROS et de calcium provoque un dysfonctionnement mitochondrial et l'activation des facteurs apoptotiques conduit à la mort cellulaire apoptotique et nécrotique (Andrabi et al., 2020).

### 3.1.2. Stress oxydatif et AVC ischémique

Le stress oxydatif est l'un des principaux facteurs néfastes de la physiopathologie de l'ischémie cérébrale, et la génération de ROS se produit normalement au cours de nombreux processus biologiques essentiels tels que la production d'énergie, la signalisation cellulaire et la transcription des gènes (Andrabi et al., 2020). Diverses réactions métaboliques qui convertissent l'oxygène moléculaire en superoxyde ( $O_2^-$ ) et en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Celles-ci comprennent la phosphorylation oxydative et d'autres réactions enzymatiques, par exemple la xanthine oxydase (XO), le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase, les cyclooxygénases (COX) et l'oxydation des acides gras insaturés (Granger et al., 2015).



**Figure 22:** Événements moléculaires et cellulaires impliqués dans la cascade ischémique, y compris la défaillance énergétique, le déséquilibre ionique et l'excitotoxicité, le stress oxydatif, la mort cellulaire (apoptose ou nécrose), l'initiation de l'inflammation et la réponse immunitaire (LI et al., 2021).

Selon l'étude de Thompson et ces collaborateurs (2012), le succinate accumulé est rapidement réoxydé entraînant la formation majeure de ROS, en particulier après la reperfusion en raison du transport d'électrons inverse au complexe I. Cette surcharge de radicaux libres comprend les radicaux hydroxyles ( $\text{OH}$ ),  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , l'oxyde nitrique ( $\text{NO}$ ) et le peroxyneutre ( $\text{OONO}^-$ ) (W Thompson et al., 2012).

Le radical libre  $\text{OH}$  : est une autre molécule générée à partir de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en présence de fer ferreux réduit par  $\text{O}_2^-$ . Le  $\text{H}_2\text{O}_2$  est accumulé par la dismutation de  $\text{O}_2^-$  ou la réduction directe de l'oxygène et est hautement soluble dans les lipides. Ces radicaux libres hautement réactifs endommagent non seulement les macromolécules mais activent également les voies cellulaires qui causent les dommages ischémiques au cerveau.

Selon l'étude de yang et al. (2017), la signalisation redox peut être désignée comme les médiateurs oxydatifs et réducteurs particuliers des voies cellulaires par divers radicaux libres tels

que  $O_2^-$ . RNS élève encore la signalisation ROS dans les cellules. Le NO produit par des synthèses d'oxyde nitrique (NOS) particulières, telles que neuronale (nNOS), inductible (iNOS) et endothéliale (eNOS) se lie à  $O_2^-$  pour produire le stress nitrosatif (Yang et al., 2017). La signalisation redox est l'un des aspects importants après la reperfusion et plusieurs molécules sont impliquées dans la signalisation redox.

La NADPH oxydase génère des ROS dans le cerveau qui sont essentielles pour le système immunitaire de l'hôte. La NADPH oxydase a été identifiée comme une source de formation de ROS dans les cellules cérébrales après un AVC ischémique (Rastogi et al., 2017). Après reperfusion, la NADPH oxydase produit des ROS, qui sont sensibles aux conditions hypoxiques qui déclenchent sa régulation positive par le facteur inductible par l'hypoxie (HIF) (Ma et al., 2017). Il est de plus en plus évident qu'un certain nombre d'isoformes de la famille NOX sont impliquées dans diverses maladies neurologiques.

Une autre enzyme du cerveau qui est la xanthine oxydase (xo) agit comme une source de ROS en générant de  $O_2^-$ . L'ischémie induit l'activation de XO qui provoque l'œdème cérébral après ischémie/reperfusion. Certaines autres enzymes qui catalysent la production de ROS sont la COX, la lipoxygénase et le cytochrome c P450 (Yagami et al., 2016).

### **3.1.3. Inflammation et AVC ischémique**

L'inflammation est un phénomène qui se déroule plusieurs heures après le début de l'ischémie cérébrale, lorsque des facteurs de transcription pro-inflammatoires sont activés. L'inflammation se caractérise en premier lieu par l'activation des cellules résidentes (microglie), puis par l'infiltration de cellules circulantes inflammatoires, tels que les granulocytes (neutrophiles), les lymphocytes-T ou les monocytes/macrophages. La microglie est le premier médiateur de l'inflammation activé. Elle libère de nombreux médiateurs pro-inflammatoires dans le milieu extracellulaire comme des cytokines telles que l'interleukine 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ) et plusieurs chimiokines. L'inflammation provoque également l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales favorisant l'infiltration leucocytaire. Durant la réponse inflammatoire chronique, les leucocytes infiltrés libèrent des cytokines, des chimiokines, des radicaux libres, du NO et ils activent les MMPs, auto-amplifiant ainsi l'inflammation et participant à la rupture de la BHE et au risque d'hémorragie. Bien que majoritairement délétère dans l'ischémie cérébrale, l'inflammation peut aussi être bénéfique par

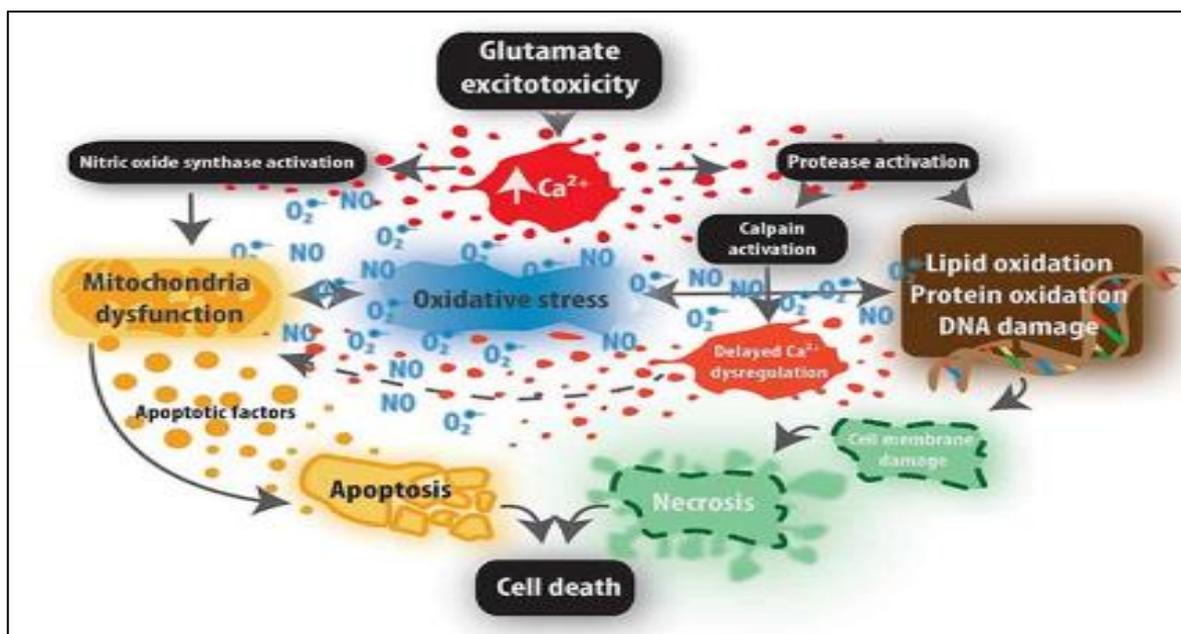
sa participation à l'élimination des déchets, au remodelage tissulaire et la production de facteurs de croissance (Anfray, 2017).

### **3.1.4. Autre mécanisme moléculaires et cellulaires de l'ischémie**

#### **3.1.4.1. Calcium et Excitotoxicité**

L'excitotoxicité est une forme spécifique de neurotoxicité qui survient lorsqu'il y a une libération prolongée de neurotransmetteur glutamate. Le glutamate est l'un des principaux neurotransmetteurs du cerveau (Andrabi et al., 2020). Responsable de la transmission synaptique rapide afin que la communication entre les neurones puissent être réalisés. Mais il a des effets neurotoxiques dans des conditions pathologiques. Parmi les récepteurs ionotropes et métabotropes du glutamate actuellement connus, les récepteurs N méthyl daspartate (NMDAR) (Mao et al., 2022).

L'excitotoxicité se traduit par une sur activation des récepteurs au glutamate provoquant une entrée massive de calcium dans la cellule. Cette entrée de calcium se fait au travers des récepteurs NMDA (Onose et al., 2022). L'accumulation de  $Ca^{2+}$  est hautement toxique pour les cellules, favorisant l'œdème cérébral et l'activation de la cascade d'autodestruction intracellulaire. Lors de l'élévation induite par l'excitotoxicité du niveau de  $Ca^{2+}$ , les mitochondries absorbent l'excès de  $Ca^{2+}$  qui provoque le gonflement de l'organite et la formation du mtPTP. L'accumulation de  $Ca^{2+}$  dans l'espace intracellulaire potentialise les processus dépendants du  $Ca^{2+}$  qui exécutent et activent les voies apoptotiques et de mort (Andrabi et al., 2020).



**Figure 23:** Mécanismes moléculaires conduisant à la mort cellulaire après un AVC ischémique (Belov Kirdajova et al., 2020).

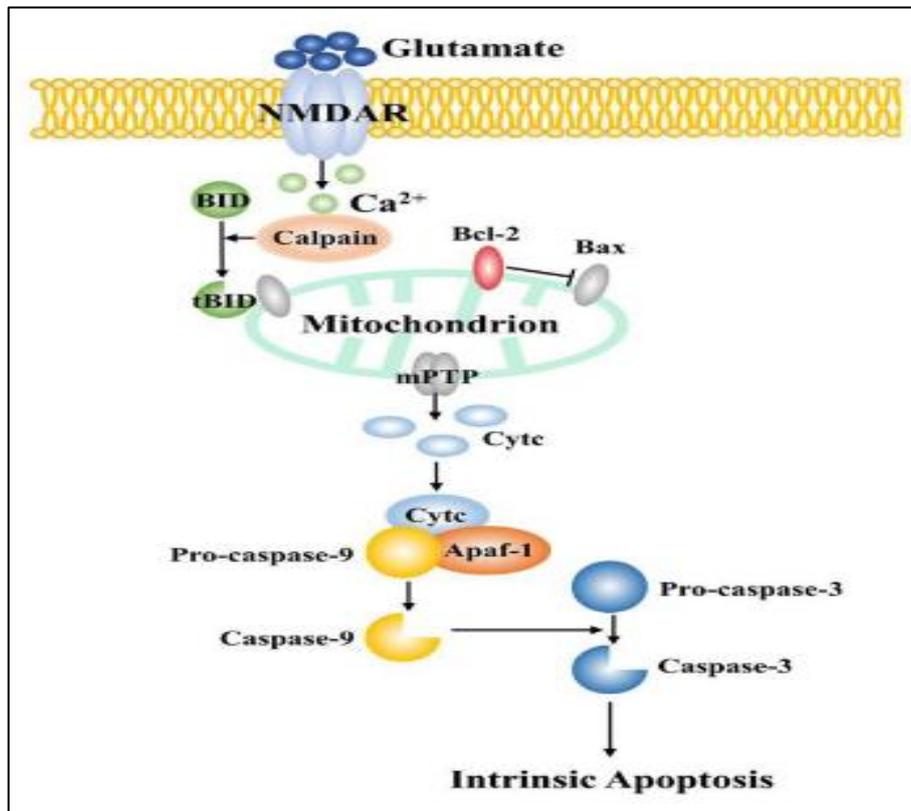
Dans une étude récente, Belov Kirdajova et al. (2020) ont montré que l'entrée excessive de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les neurones, liée à l'activation des récepteurs au glutamate par le NMDA induit l'activation de cascades enzymatiques provoquant le dysfonctionnement des mitochondries, un stress oxydatif et l'oxydation de macromolécules. Ces événements sont à l'origine de la mort des cellules (Belov Kirdajova et al., 2020).

### 3.1.4.2. L'apoptose

L'apoptose est un mécanisme important de lésions secondaires du tissu cérébral après une lésion cérébrale d'ischémie/reperfusion (I/R), IL peut être associé à une proportion importante de mort neuronale après une ischémie cérébrale aiguë, entraînant un accident vasculaire cérébral. Il existe deux voies d'activation de l'apoptose : la voie mitochondriale (intrinsèque) et la voie récepteur de la mort (extrinsèque) (Andrabi et al., 2020).

En ce qui concerne la première voie, l'augmentation de  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire provoque la libération du facteur inducteur de l'apoptose et du cytochrome c par les mitochondries. Le cytochrome c va ensuite se lier au facteur d'activation de la peptidase apoptotique 1 et à la procaspase-9 pour former un « apoptosome ». Cela active la caspase-9, puis la caspase-3 qui est pro-apoptotique. La caspase-3 activée va cliver les enzymes de réparation de l'ADN, entraînant sa fragmentation. Le facteur inducteur de l'apoptose est lui transféré dans le noyau où il promeut

la fragmentation de l'ADN, indépendamment des caspases. Ces dommages de l'ADN vont provoquer de surcroît l'activation par phosphorylation de p53, un facteur favorisant l'apoptose. De plus, la production de radicaux libres lors de l'ischémie est également de nature à provoquer des dommages de l'ADN (Anfray, 2017).



**Figure 24:** Apoptose par voie intrinsèque/mitochondriale au cours d'une ischémie cérébrale (MAO et al, 2022).

Dans la voie extrinsèque, des facteurs extracellulaires sont libérés, tels que le Fibroblast Associated Ligand (Fas-L) qui se lie au récepteur Fas-R. La protéine Fas-Associated protein with Death Domain (FADD) est alors recrutée et interagit avec la procaspase-8. Le complexe ainsi formé, FasL–Fas–FADD– procaspase-8, est dénommé death-inducing signaling complex (DISC) et permet l'activation de la caspase-8 et sa libération dans le cytoplasme pour initier le clivage de la caspase-3. Les mêmes mécanismes que ceux de la voie intrinsèque sont alors mis en œuvre (Anfray, 2017).

### 3.1.4.3. Autophagie

L'autophagie est une voie métabolique cellulaire par laquelle les organites endommagés et les protéines mal repliées sont dégradées et recyclées pour maintenir l'homéostasie cellulaire.

Les études de Jiang et al. (2020) ont montré que l'autophagie est activée dans diverses cellules cérébrales telles que les neurones, la microglie et les cellules endothéliales lors d'un AVC ischémique, et interférer avec l'autophagie peut aggraver les lésions cérébrales (Jiang et al., 2020). Des données récentes ont montré que plusieurs molécules nécessaires à l'autophagie régulent également l'apoptose (Zhang et al., 2019). Si le recrutement du nécrosome dépendant de P62 dans la machinerie d'autophagie est bloqué, le mécanisme de mort cellulaire passe à l'apoptose. De plus, il a été rapporté que la chaîne légère 3 (LC3) de la protéine associée aux microtubules avait une fonction apoptotique. Par conséquent, la relation établie entre l'autophagie et l'apoptose est étroitement liée aux signaux LC3 et P62. Le stress oxydatif est l'une des causes de l'autophagie (Guan et al., 2018).

### **3.2. Le mécanisme d'action de la nanoencapsulation sur l'AVC**

L'AVC ischémique est toujours une menace sérieuse pour la vie et la santé humaines, mais il existe peu d'options thérapeutiques disponibles pour traiter l'AVC en raison de la pénétration limitée du sang dans le cerveau (Tian et al., 2021), et le développement de nanoencapsulation peut surmonter certains de ces problèmes. Elle sert à la fois à cibler des cellules, des tissus ou des organes et à contrôler la libération et la délivrance de molécules bioactives. Il sert également à protéger le composé bioactif de plusieurs réactions pouvant modifier la molécule ou altérer sa bioactivité (Martins et al., 2022). Cependant, les nanomédicaments, tels que: les liposomes, les nanoparticules et les hydrogels, présentent une grande polyvalence en termes de morphologie et de propriétés physicochimiques de surface, ils peuvent traverser efficacement la BHE et délivrer des médicaments à la lésion, atteignant des zones difficiles à atteindre par les médicaments conventionnels (Tian et al., 2021).

#### **3.2.1. Les liposomes**

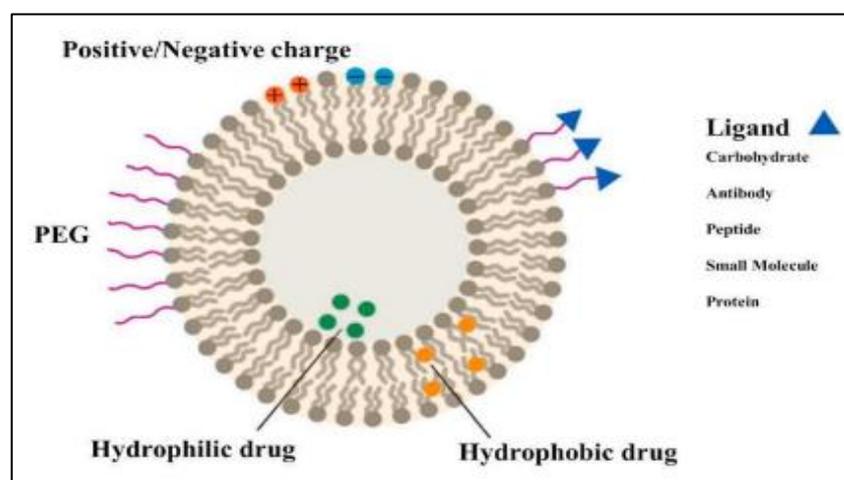
Les liposomes sont des cellules sphériques synthétiques composées de bicouches lipidiques amphiphiles uniques (Figure 25) Qui ont été largement utilisées comme systèmes d'administration de médicaments pour améliorer la sécurité et l'efficacité des molécules thérapeutiques, telles que les médicaments, les acides nucléiques, les vaccins, et protéines (Tian et al., 2021). L'application des liposomes dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux a été largement étudiée car ils ont la capacité de traverser la BHE et de rester dans la circulation sanguine pendant une durée relativement longue. En conséquence, ils peuvent délivrer suffisamment de médicaments thérapeutiques au tissu cérébral (Kawaguchi et al., 2013).

Imaizumi et ses collègues (1990) ont étudié le rôle des liposomes en tant que précurseurs dans le traitement de l'AVC ischémique focal. Avec une courte demi-vie et une incapacité à passer la barrière hémato encéphalique, le superoxyde dismutase (SOD), un piègeur de radicaux libres, est administrée par la veine jugulaire sous la forme d'un liposome encapsulé. Une étude sur un modèle animal a montré des niveaux accrus de SOD et une diminution du volume de l'infarctus (Tian et al., 2021). De plus, le temps de circulation des liposomes peut être prolongé par la modification de leur surface par le polyéthylène glycol (PEG) (Rip et al., 2014).

Selon l'étude de Fukuta et al., (2014) L'accumulation de liposomes pégylés dans le cerveau ischémique a été mesurée, attribuée à la perturbation de la BHE, à l'infiltration accrue des vésicules et à une longue accumulation au site ischémique (Fukuta et al., 2014).

Aussi, Ishii et al., (2013) ont montré que dans le modèle de rat d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO). Une injection unique de liposomes de polyéthylène glycol contenant le médicament antiépileptique F506 à faible dose peut réduire significativement le volume de l'infarctus et améliorer la fonction motrice (Ishii et al., 2013).

D'autres études de Joshi et al., (2014) ont montré que des liposomes non polyéthylène glycol avec différentes charges de surface obtenaient un dépôt cérébral précoce après une injection cervicale intra trachéale. L'accumulation de ces liposomes dans le cerveau après injection intra artérielle est supérieure à celle des vésicules cationiques ou cationiques neutres, ce qui peut être dû à l'interaction électrostatique entre les liposomes cationiques et la surface cellulaire chargée négativement, et l'absorption des nanoparticules est améliorée par l'absorption de l'élimination intercellulaire (Joshi et al., 2014).



**Figure 25:** Schéma de principe des différentes stratégies de fonctionnalisation de la membrane des liposomes (Tian et al, 2021).

L'étude de Zhao et al. 2016 est une autre méthode pour améliorer le transport de médicaments à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) consiste à lier des ligands spécifiques à la surface des liposomes et à cibler les protéines de surface exprimées sur la BHE. Cette stratégie peut augmenter l'absorption des liposomes par les BHE via le transport cellulaire médié par les récepteurs, conduisant ainsi à des concentrations plus élevées du médicament atteignant les zones ischémiques (Zhao et al., 2016).

HSP72 (heat shock protéine 72) est utilisée comme protéine cible spécifiquement exprimée dans la zone ischémique autour de l'infarctus. L'étude d'Agulla et al., (2014) ont montré Le liposome pégylé avec la cytosine comme support associé à l'anticorps HSP72 peut s'agréger sélectivement dans la zone ischémique suite à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne et augmenter l'effet bénéfique des médicaments (Agulla et al., 2014).

D'autres études de Zhang et al., 2016 Ont montré que lorsque d'autres médicaments neuroprotecteurs tels que le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ont été chargés dans des liposomes et ciblés sur le système immunitaire de la région ischémique, les mêmes résultats prometteurs ont été observés. Les liposomes pourraient atteindre efficacement la zone de lésion cérébrale et réduire considérablement le volume de l'infarctus et les déficits neurologiques (Zhang et al., 2016).

DE plus, l'étude de Zhao et al. 2016 ont montré La surface des liposomes a été modifiée avec un ligand peptidique dérivé du récepteur de la transferrine (T7) qui améliore la perméabilité de la BHE et un peptide de localisation des accidents vasculaires cérébraux (SHp) qui cible les zones ischémiques. En conséquence, les liposomes T7&SHp PL/ZL006 ont réduit le déficit neurologique, la taille de l'infarctus et les changements histo pathologiques dans le modèle de rat MCAO (Zhao et al., 2016).

### **3.2.2. Nanoparticules**

#### **3.2.2.1. Nanoparticules polymères**

Les nanoparticules polymères biodégradables ont été étudiées comme plateformes d'administration de médicaments en raison de leur biocompatibilité élevée et de leurs bons profils de libération prolongée (Tian et al., 2021).

Les nanoparticules possèdent d'excellentes propriétés d'administration de médicaments, ce qui peut améliorer l'efficacité du ciblage des médicaments et peut être utile pour la libération contrôlée de médicaments. Un certain nombre de types de nanoparticules ont été utilisées comme

vecteurs de livraison de médicaments pour traverser la BHE car elles peuvent éviter la phagocytose par le système réticulo endothélial (Figure 28) et augmenter la concentration de médicaments dans le cerveau (Zhang et al., 2016).

L'acide poly (D, L lactide co glycolide) (PLGA) s'est avéré être l'un des plus largement utilisés pour créer des nanoparticules pour les AVC. Il existe des essais cliniques de nanoparticules de polymères pour les adjuvants anticancéreux et antimicrobiens oraux. L'acide poly (D, L lactide co glycolide) (PLGA) s'est avéré être l'un des plus largement utilisés pour créer des nanoparticules pour les accidents vasculaires cérébraux (Tian et al., 2021).

Mdzinarishvili et al. (2013) ont utilisé des NP PLGA-b-PEG recouvertes de glutathion pour délivrer des hormones thyroïdiennes (T3) afin de promouvoir la neuroprotection du cerveau ischémique. De plus, L'effet neuroprotecteur de T3 était nettement inférieur à celui de T3 dans les formulations PLGA PEG (Mdzinarishvili et al., 2013). Bien que les nanoparticules polymères soient des options prometteuses pour l'administration ciblée de médicaments, il existe des limites qui incluent le coût élevé et la fabrication complexe (Mouhieddine et al., 2015).

Les nanoparticules polymères peuvent transporter des réactifs hydrophiles et elles peuvent internaliser des médicaments dans les cellules par endocytose. Dans une étude de Tian et al (2021), des nanoparticules de PLGA été encapsulées dans des stents expansibles par ballonnet par un colorant hydrophile, l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC). Lorsque le muscle lisse coronaire a été co-incubé avec le FITC, la transmission efficace des NP polymères encapsulées par le FITC a été observée (Tian et al., 2021). Des micelles de polymère cationique dotées de capacités de marquage des cellules souches neurales ont été conçues récemment. Il a été démontré que les micelles ont une efficacité élevée, une sécurité et une fiabilité du traçage des cellules souches in vivo à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (Lu et al., 2017).

Dans d'autres études, des polymersomes ont été développés pour former un NP polymère pour l'application de l'analyse d'images IRM de cellules souches thérapeutiques chez les patients victimes d'un AVC. En plus des nanosphères polymériques, les nanosphères sont également un composant clé des NP (Soppimath et al., 2001) en raison de leur grande surface et de leurs propriétés neuroprotectrices. Les nanosphères chargées de Z-DEVD-FMK ont montré une atténuation significative des lésions nerveuses, de l'activité de la caspase3 et une réduction du volume de l'infarctus, ce qui peut aider à traiter les AVC. Les nanoparticules polymères biodégradables ont été étudiées comme plateformes d'administration de médicaments en raison

de leur biocompatibilité élevée et de leurs bons profils de libération prolongée. Il existe des essais cliniques de nanoparticules de polymères pour les adjuvants anticancéreux et antimicrobiens oraux (Tian et al., 2021).

### 3.2.2.2. Nanoparticules métalliques

Les nanoparticules métalliques présentent également un grand potentiel pour le traitement et la détection des maladies du cerveau, elle possède une capacité photothermique améliorée et excellentes performances d'imagerie et de détection. Étant donné que certaines nanoparticules métalliques sont magnétiques, elles peuvent être utilisées pour l'hyperthermie magnétique, le ciblage magnétique et l'IRM. La surface des nanoparticules métalliques est également facile à modifier, ce qui est une condition préalable à l'application de la plateforme d'administration de médicaments (Tian et al., 2021).

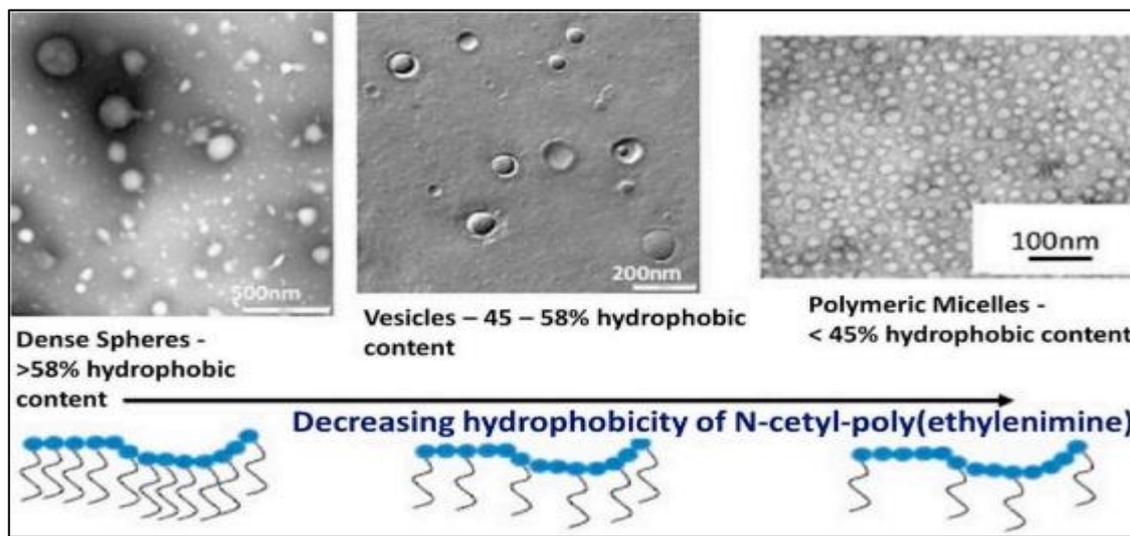
Chertok et al., (2008) ont pleinement utilisé les champs magnétiques pour cibler les nanoparticules d'oxyde de fer d'un diamètre hydrodynamique de  $110 \pm 22$  nm sur les lésions cérébrales. Les nanoparticules d'oxyde de fer ont un comportement super paramagnétique, qui peut protéger les matériaux de l'auto agrégation lorsqu'il n'y a pas de champ magnétique externe (Chertok et al., 2008).

Des expériences de Das et al., (2007) ont montré que des aimants placés à l'extérieur de la tête de la souris peuvent également guider efficacement l'enrichissement en nanoparticules dans le cerveau (amélioration de 25 fois par rapport au groupe témoin). Après exposition au champ magnétique, les nanoparticules pénètrent dans l'espace périphérique et le parenchyme à partir des capillaires. Il est à noter que les nanoparticules peuvent pénétrer dans la BBB sous un champ magnétique sans endommager l'intégrité de la BBB. Les images de microscopie à force atomique montrent que les nanomatériaux peuvent s'accumuler efficacement dans les cellules endothéliales humaines ( $> 800$  nm), ce qui indique que la translocation médiée par la membrane des cellules endothéliales pourrait être le mécanisme impliqué dans le processus. Après avoir ciblé le cerveau, un champ magnétique externe peut contrôler efficacement la libération de la plateforme d'administration de médicaments à base de nanoparticules (Das et al., 2007).

En plus, Das et al., (2007) ont indiqué que certaines nanoparticules métalliques spécifiques peuvent agir comme des piègeurs de ROS. Les nanoparticules de platine ont montré un effet antioxydant en piégeant les anions superoxyde et le peroxyde d'hydrogène dans un système de test in vivo. Des nanoparticules d'oxyde de cérium ont également été utilisées comme piègeurs

de ROS pour réduire l'oxydation et fournir une neuroprotection aux neurones de la moelle épinière de rat (Das et al 2007).

Une étude récente de Ghaznavi et al. (2015) a indiqué que les nanoparticules d'oxyde de cérium augmentaient la survie des cellules PC12 indifférenciées sous stress oxydatif. Le prétraitement des nanoparticules d'oxyde de cérium a diminué la production de ROS, l'expression des protéines LPO, Bax et caspase3 (Ghaznavi et al., 2015).



**Figure 26:** Nanoparticules polymères, vésicules polymères et micelles polymères toutes formées à partir de divers amphiphiles cétyl poly(éthylèneimine) (Tian et al.,2021).

### 3.2.2.3. Nanoparticules lipidiques solides (SLN) et transporteurs lipidiques nanostructurés (NLC)

Les nano-formulations lipidiques telles que les nanoparticules lipidiques solides (SLN) et les transporteurs lipidiques nanostructurés (NLC) aident également à transporter les médicaments dans le cerveau. Les nanoformulations lipidiques sont composées d'ingrédients gras comprenant des acides gras, des triglycérides à chaîne longue ou moyenne et d'autres matériaux lipidiques. Les médicaments lipophiles sont chargés dans les nanoparticules lipidiques, et beaucoup possèdent une biodisponibilité orale élevée et un long temps de rétention (Pottoo et al., 2020).

De plus, les SLN ou NLC peuvent être absorbés par les apolipoprotéines, qui imitent les lipoprotéines, suivis d'un transport actif dans le cerveau en utilisant l'endocytose médiée par les récepteurs (Bramini et al., 2014).

Dans une étude récente, Neves et al., (2016) ont développé un SLN chargé de resvératrol avec de l'apolipoprotéine E (ApoE) à sa surface. Ce SLN fonctionnel peut être identifié par les récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL), qui sont surexprimés dans la BHE. Le test de perméabilité cellulaire in vitro a montré que le SLN fonctionnalisé avec l'ApoE pouvait traverser la BHE plus efficacement que le SLN non fonctionnalisé (Neves et al., 2016). Plus tard, Hassanzadeh et al. (2018), ont développé un NLC chargé d'acide férulique (FA), qui avait amélioré la biodisponibilité et a réduit le stress oxydatif et la neurotoxicité dans les modèles de rats ischémiques, les déficits neurocomportementaux ont été considérablement améliorés, SLN et les NLC sont largement appliqués dans le domaine biomédical pour le traitement de diverses maladies, en particulier pour les cancers du cerveau et les maladies neurodégénératives. Sur la base de leurs petites tailles contrôlables et de l'avantage de traverser la BHE, même sans aucune modification de surface, les SLN et les NLC restent d'excellentes stratégies d'administration de médicaments pour le traitement des AVC ischémiques. Cependant, la faible charge médicamenteuse et la précipitation médicamenteuse de ces deux formes posologiques doivent encore être résolues de toute urgence (Hassanzadeh et al., 2018).

#### 3.2.2.4. Les Nanoparticules d'oxyde de cérium (NPC)

Le cérium est le métal le plus abondant du groupe des terres rares (48 parties par million), il est actuellement utilisé dans l'industrie notamment en tant que catalyseur dans de nombreux processus et produits industriels. Plus récemment, le cérium et plus précisément l'oxyde de cérium ( $\text{CeO}_2$ ) a trouvé une application en nano-médecine sous forme de nanoparticules d'oxyde de cérium (NPC) (Mamontov et al., 2000).

Le cérium peut exister dans deux états d'oxydation :  $\text{Ce}^{3+}$  et  $\text{Ce}^{4+}$  et peut être présent sous deux formes d'oxyde différentes :  $\text{CeO}_2$  ( $\text{Ce}^{4+}$ ) et  $\text{CeO}_3$  ( $\text{Ce}^{3+}$ ). Les NPC peuvent avoir différentes morphologies (sphériques, cubiques, polyédriques) qui dépendent notamment de la technique de synthèse employée (Das et al., 2013).

L'atome de cérium a la capacité d'ajuster sa configuration électronique entre  $\text{Ce}^{3+}$  (réduit) et  $\text{Ce}^{4+}$  (oxydé) conférant des propriétés d'oxydoréduction (redox) aux NPC (Suzuki et al., 2001). Les NPC présentent également des sites d'occupation de l'oxygène permettant de catalyser une réaction du type Fenton (« Fenton-like ») à partir du peroxyde d'hydrogène. Le ratio entre  $\text{Ce}^{3+}$  et  $\text{Ce}^{4+}$  est un paramètre important, qui détermine l'activité antioxydante des NPC. Le rapport  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$  peut varier considérablement en fonction des méthodes de synthèse,

allant de 9% à 65% de  $Ce^{3+}$  (Baldim et al., 2018). Les NPC possèdent deux activités antioxydantes: une activité de type SOD et une activité de type catalase.

Les NPC présentent un double rôle de catalyseur d'oxydation et de réduction entre  $CeO_2$  et  $CeO_{2-x}$  (Dutta et al., 2006). Ces propriétés inhérentes aux NPC, dues à des sites d'occupation de l'oxygène, sont résistantes aux dommages des radicaux libres permettant une auto-régénération continue sans produire de produits secondaires délétères (Dowding et al., 2012).

Une étude a démontré que cette activité auto-régénératrice dépend du pH. Ainsi à pH physiologique et basique l'activité était conservée, en revanche à pH acide (pH=4) cette auto-régénération n'était plus observée (Perez et al., 2008). De plus, les mécanismes cycliques de l'activité de type SOD et CAT pourraient expliquer les propriétés autorégénératives des NPC (Celardo et al., 2011). Plusieurs études ont évalué l'activité antioxydante des NPC dans des modèles d'ischémie cérébrale *in vitro* et *in vivo*.

Les NPC utilisées diminuaient la mortalité cellulaire, la concentration d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) et la formation de 3-Nitrotyrosine, marqueur de la production d'ERN. Les NPC ont été localisées au niveau mitochondrial, et le niveau de perturbation de la mitochondrie observé par TEM était diminué grâce aux NPC.

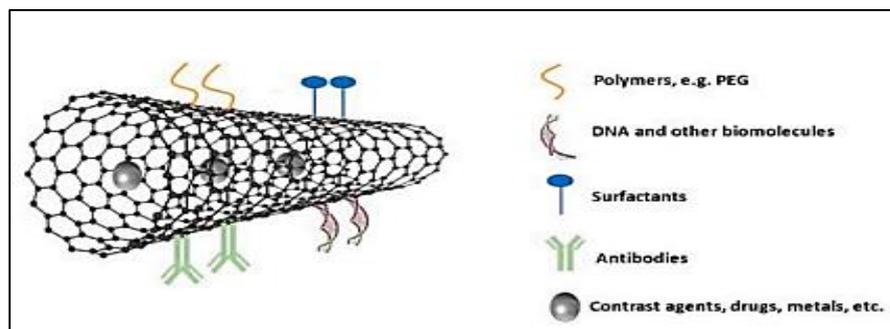
Selon l'étude de Arya et ses collègues (2018): les NPC ont été injectées dans un modèle d'ischémie cérébrale chez le rat (MCAO ; 60 min) induisant une diminution du volume de lésion de 50% pour une dose de NPC allant de 0,5 à 0,7 mg/kg. Elles ont également induit une diminution de l'apoptose, des ERO, de la peroxydation lipidique, des protéines pro-apoptotiques dont p53-phosphorylée et caspase 3. Après administration, les NPC ont été détectées dans le cerveau, le foie, les reins et le cœur. Les NPC augmentent la neurogénèse sur un modèle de culture primaire d'hippocampe et diminuent les déficits mnésiques (tests comportementaux) après induction d'une hypoxie hypobarique sur le rat (Arya et al., 2018).

Les NPC PEGylées ont la capacité de passer la BHE, mais seulement 0,1% de la dose injectée a été retrouvée dans les neurones hippocampiques. Un effet antioxydant des NPC a été montré dans l'hippocampe des rats ayant subi une hypoxie, dont une diminution des ERO, de la lipo-péroxydation, de l'oxydation de l'ADN et de la carbonylation des protéines. Le déficit mnésique induit par l'hypoxie était partiellement rétabli par l'injection des NPC. Ces derniers ont diminué l'apoptose induite par l'hypoxie mais ont également augmenté la neurogénèse. Enfin, une augmentation de l'expression de l'AMPK (adénine monophosphate-activated protein kinase) médiée par la PKC (protein kinase C) et l'activant CBP (cyclic adenosine monophosphate response

element-binding protein) impliquées dans la neurogène a été observé mais également une diminution des Caspases 3 et 8 impliqué dans l'apoptose. Ainsi, l'ensemble de ces données souligne le potentiel protecteur des NPC pour l'ischémie cérébrale (Goujon, 2019).

### 3.2.3. Nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone sont une classe de nanomatériaux, composés de tubes de feuilles de graphite de diamètres nanométriques. Ils présentent des structures à une ou plusieurs parois, caractérisées par des extrémités ouvertes ou fermées par des coiffes en fullerène (figure 27). Les nanotubes de carbone (NTC) ont une grande application dans divers domaines. Leurs principales applications médicales comprennent les médicaments, l'ingénierie tissulaire, les biocapteurs, la thérapie génique, l'administration d'hormones et d'enzymes (Tian et al., 2021).



**Figure 27:** Schéma de principe de la préparation de PEG MWCNT (nanotubes de carbone à parois multiples) (Tian et al, 2021).

Comme la BHE ne peut pas être pénétrée par diffusion passive, la conjugaison de composés qui favorisent le transport actif vers le cerveau est essentielle pour les applications émergentes en nanomédecine. Au cours des deux dernières décennies, ils ont attiré une grande attention en tant que systèmes de nanoporteurs compte tenu de la propriété unique des nanotubes de carbone (Hassanzadeh et al., 2017). Avec une surface spécifique élevée, ils peuvent lier efficacement différentes molécules, et leurs propriétés peuvent être manipulées par fonctionnalisation avec des composés chimiques pour améliorer encore leurs propriétés physiques et biologiques (Tian et al., 2021).

En raison des nombreux avantages mentionnés ci-dessus, l'application des nanotubes de carbone dans les maladies du cerveau a reçu une certaine attention. En tant que condition préalable à l'application clinique, il a été démontré que les nanotubes de carbone multiparois marqués par fluorescence pénètrent les monocouches endothéliales

cérébrales microvasculaires sans toxicité significative pour les cellules endothéliales cérébrales (Shityakov et al., 2015).

Vous et al. (2019) ont conçu des nanotubes de carbone à double cible comme modèle d'administration de médicaments contre le gliome orthotopique. Par rapport à l'oxaliplatine libre, le modèle de chargement de médicament à base d'oxaliplatine basée sur des nanotubes de carbone présente une perméabilité BBB considérablement améliorée. De plus, une étude récente a montré que les nanotubes de carbone peuvent être utilisés dans des échafaudages en nanofibres, ce qui peut améliorer de manière significative la croissance et la différenciation neuronales, indiquant une application potentielle dans le domaine de la restauration des nerfs périphériques (Shrestha et al., 2019). Après modification, des nanotubes de carbone multi parois (f MWCNT) été co-incubés avec un modèle BBB in vitro. Il a également été démontré que les nanotubes de carbone à paroi unique modifiés par des amines fournissent une neuroprotection aux rats après MCAO et bénéficient aux fonctions comportementales (Lee et al., 2011). Bien que les nanotubes de carbone présentent de nombreux avantages, leur utilisation présente des limites, notamment une faible solubilité dans l'eau, une faible biodégradabilité et dispersivité (Tian et al., 2021).

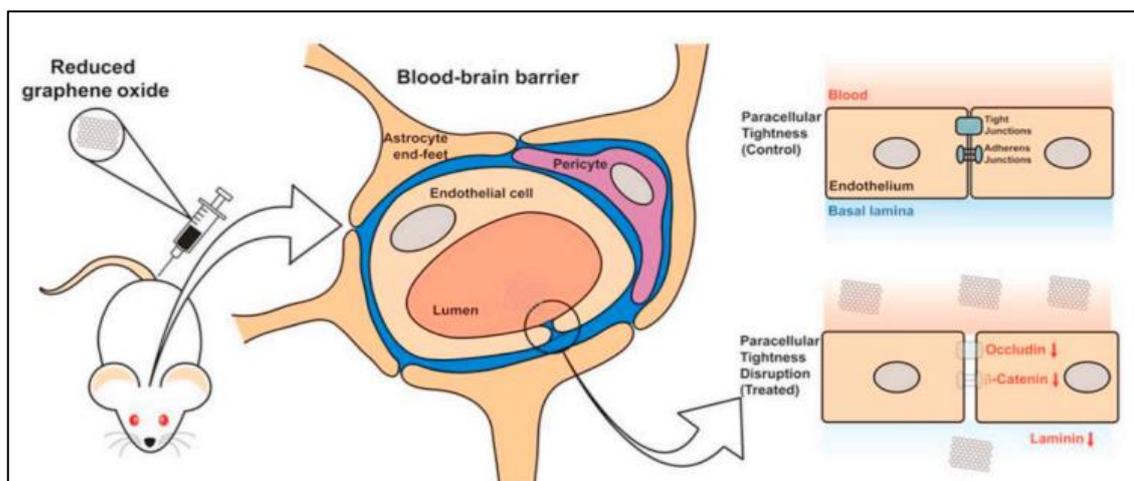
#### **3.2.4. Le graphène**

Le graphène est un autre nanomatériau récemment découvert aux propriétés intéressantes. L'épaisseur atomique détermine la surface spécifique extrêmement grande du graphène, ce qui le rend approprié comme support de médicament. Il est également très sensible à l'action des photons (Tian et al., 2021), il a donc un bon profil de performance dans le domaine de la libération contrôlée de médicaments et de la thérapie photothermique, ce qui peut améliorer la perméabilité de la BHE. En tant que membre important de la famille des graphènes, l'oxyde de graphène (GO) et l'oxyde de graphène réduit (r GO) ont un groupe riche en oxygène à la surface, ce qui assure la dispersion dans l'eau et une modification facile. Compte tenu des avantages ci-dessus, les chercheurs ont utilisé le graphène comme vecteur de médicament pour traverser la BHE (Yang et al., 2014).

Des expériences in vivo ont confirmé que le GO fonctionnalisé chargé de médicament était capable des'agréger efficacement dans le cerveau de la souris, tandis que le groupe témoin (GO pur) était presque incapable de pénétrer la barrière hémato encéphalique. Le modèle d'administration de médicaments GO fonctionnalisée permet une combinaison sûre de traitement et de détection rapide par rapport aux médicaments simples (Jin et al 2014).

Peu d'études ont suggéré que GO peut être appliqué au traitement d'AVC: En raison de la diminution transitoire de l'étanchéité paracellulaire de la BHE, par contre le rGO peut atteindre la région de l'hippocampe par la circulation sanguine après une ischémie (Mendonca et al., 2015).

Fernandes et al. (2018) ont montré que l'ouverture transitoire induite par rGO de la BHE n'a pas montré d'effets délétères significatifs. En raison de la capacité de rGO à augmenter temporairement la perméabilité de la BHE, l'administration de médicament au site de la lésion peut être mesurée (Figure 28) (Fernandes et al., 2018). L'amélioration de la perméabilité à la BBB après l'utilisation de rGO indique le grand potentiel des matériaux du groupe graphène dans les maladies du cerveau (Tan et al., 2018).



**Figure 28:** Schéma de principe de rGO ouvrant BBB (TIAN et al., 2021).

Une étude récente a développé un modèle de libération de monoxyde de carbone (CO) facile basée sur les propriétés d'adsorption dépendant de la taille des amas de ruthénium carbonyle (Rumonoxyde de carbone (CO)) sur l'oxyde de graphène (GO) pour le traitement des AVC. La thérapie photothermique a induit l'oxydation de  $\text{RuII}(\text{CO})_2$  en  $\text{RuO}_2$  sur la surface GO, entraînant la libération de CO. Un modèle de rat d'ischémie photothrombotique corticale (PTI) a été utilisé pour démontrer la vasodilatation et l'effet protecteur contre les AVC du composite  $\text{RuO}_2/\text{RuII}(\text{CO})_2/6\text{Ru}-\text{CO}-\text{GO}$ . Les résultats suggèrent que le volume de l'infarctus a diminué dans le groupe traité avec le composite  $\text{RuO}_2/\text{RuII}(\text{CO})_2/6\text{Ru}-\text{CO}-\text{GO}$  (Tan et al., 2018). Les avancées sont prometteuses, mais il reste encore de nombreux problèmes importants à résoudre avant l'application clinique. Premièrement, la famille de produits à base de graphène comprend les nanofeuillets GO, rGO et graphène, qui ont des caractéristiques très différentes. Un protocole de normalisation pour distinguer et caractériser

différentes molécules n'a pas été développé (Reina et al., 2017). De plus, la mauvaise dégradation de la famille des graphènes *in vivo* doit également être améliorée. Bien que certains travaux aient montré que la majeure partie du graphène peut être métabolisée hors du corps par l'urine, une quantité faible mais significative de graphène restera dans les organes pendant plus de 270 jours (Newman et al., 2020).

### 3.2.5. Hydrogels

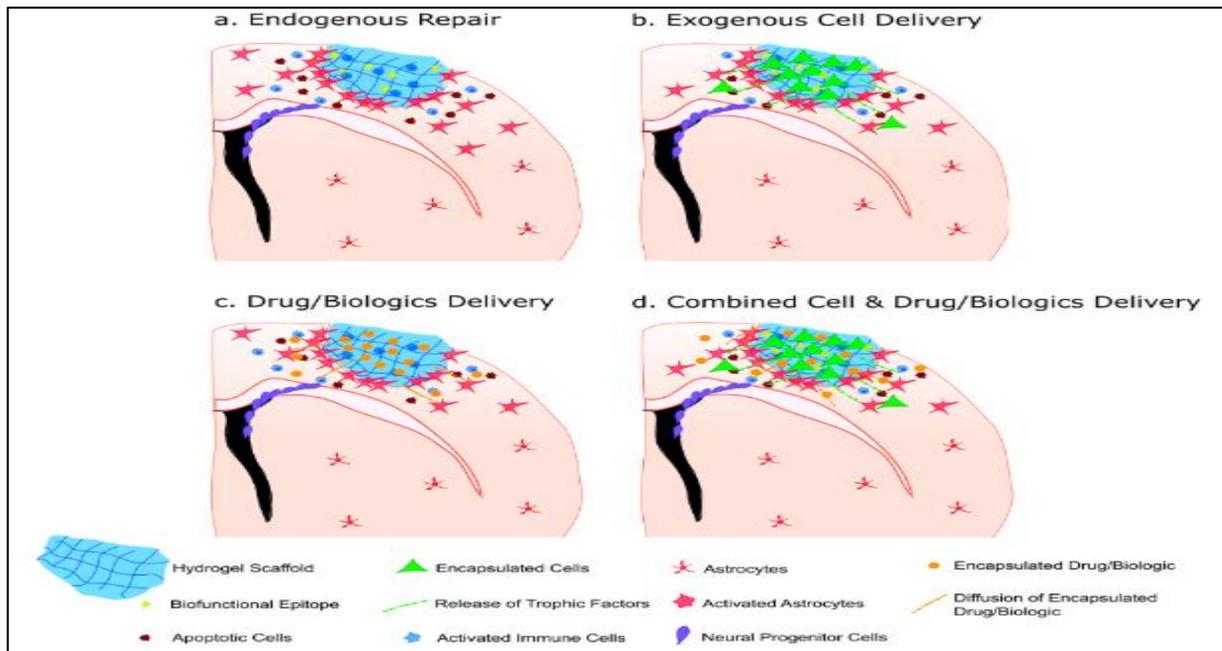
Des efforts récents se sont concentrés sur des hydrogels injectables conçus qui peuvent être directement transplantés dans la cavité de l'AVC. Les matériaux d'hydrogel injectables *in situ* fournissent un modèle unique aux environnements de réparation de bio ingénierie sur le site de l'AVC. Ils peuvent être produits pour correspondre aux propriétés mécaniques du cerveau normal en modulant la densité de réticulation. Les hydrogels favorisent la réparation en offrant un soutien structurel au tissu lésé, ce qui réduit au minimum la mort cellulaire secondaire (Figure 29).

L'injection locale d'hydrogels peut contourner efficacement la barrière hémato encéphalique, favorisant ainsi l'infiltration des cellules du parenchyme autour de l'échafaudage et favorisant la régénération locale. Les hydrogels injectables peuvent également être utilisés comme supports de transplantation cellulaire pour transporter des cellules progénitrices neurales. Étant donné que l'administration invasive est nécessaire pour pénétrer dans le cerveau et le crâne, l'administration directe de cellules au cerveau après un AVC avec des biomatériaux d'hydrogel doit être contrôlée afin que les tissus adjacents ne soient pas endommagés (Lemmens et al., 2013). Idéalement, l'injection doit être guidée par une imagerie non invasive. Modo et al. ont utilisé avec succès l'imagerie par résonance magnétique pour guider l'injection d'hydrogel et le drainage du cerveau en même temps pour empêcher l'accumulation de pression intracrânienne (Nicholls et al., 2016).

Actuellement, les hydrogels sont utilisés pour fabriquer, des systèmes d'administration de médicaments, des pansements et comme agents antimicrobiens (Tian et al., 2021). Les hydrogels peuvent être utilisés comme supports de médicaments chargés de médicaments inflammatoires pour améliorer la biodisponibilité.

Selon l'étude de jin et al., (2014) des microsphères de gélatine (GMS) chargées d'ostéopondine ont été injectées à une souris suite à un AVC. Après encapsulation avec GMS, la durée de libération des ostéopondines a été significativement allongée (Jin et al., 2014). La livraison à partir des microsphères a montré une neuroprotection accrue et une diminution de l'inflammation

après un AVC. L'hydrogel peut être appliqué pour obtenir une administration soutenue et séquentielle du facteur de croissance épidermique (EGF) (Wang et al., 2013), de l'érythropoïétine et de la cyclosporine A. Ces résultats ont indiqué une amélioration de la réparation des tissus et une réduction des dommages induits par les accidents vasculaires cérébraux par rapport à l'administration des mêmes médicaments via l'administration d'un bolus traditionnel dans le cerveau (Tian et al., 2021).



**Figure 29:** L'application potentielle des hydrogels injectables dans le traitement des AVC (Tian et al., 2021).

Tian et ses collaborateurs. (2021) ont montré plusieurs applications potentielles des hydrogels. L'injection d'hydrogels biofonctionnels dans les zones infarctées peut induire des mécanismes de réparation endogènes, tels que l'angiogenèse et la neurogenèse. Alors que l'hydrogel injectable peut être utilisé comme support de livraison cellulaire pour fournir un environnement tridimensionnel dans la zone infarctée. Ensuite, les cellules exogènes enrobées peuvent libérer des nutriments thérapeutiques dans le milieu environnant pour aider à la régénération. L'hydrogel injectable peut être aussi utilisé comme réservoir pour les médicaments/agents biologiques dans la zone de l'infarctus pour une administration contrôlée et soutenue. L'objectif de favoriser la régénération comprend l'augmentation de la migration des cellules précurseurs neurales de la SVZ, la réduction de l'inflammation et l'atténuation de la réponse immunitaire. Il peut également s'agir d'une méthode à double fonction pour combiner la délivrance de cellules exogènes et d'agents médicamenteux/biologiques (Tian et al., 2021).

### 3.2.6. Nouvelles stratégies : l'utilisation de la Neuroglobine (Ngb)

La Neuroglobine (Ngb) est une protéine hémique fixatrice d'oxygène de 17 kDa (Burmester et al., 2000).à structure monomérique hexacoordonnée dont la caractérisation biochimique est compatible avec une fonction de capteur de gaz lors d'agressions hypoxiques (Exertier et al., 2022). Il est exprimé dans le SNC et le système nerveux périphérique (SNP), ainsi que dans d'autres tissus multiples ; Au niveau cellulaire, il est principalement localisé dans le cytosol, la paroi interne des mitochondries et les noyaux (Keppner et al., 2020).

L'administration systémique de Ngb apparaît comme une thérapie efficace applicable aux accidents vasculaires cérébraux et autres pathologies neurodégénératives. La Ngb n'exerce son action bénéfique contre les AVC qu'après avoir augmenté ses niveaux basaux (Fukuta et al., 2014).

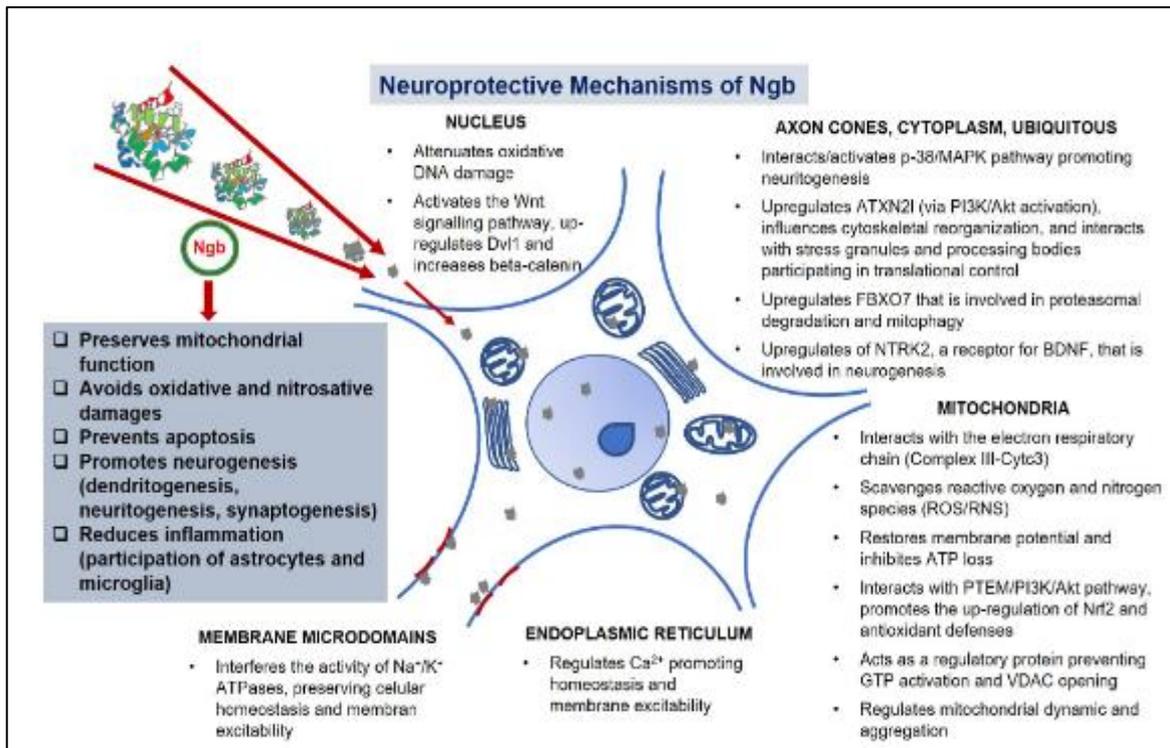
Cette protéine ne peut pas traverser la barrière hémato encéphalique (BHE), ce qui rend son utilisation pharmacologique directe impossible. Ainsi, son association avec un système de délivrance de médicaments (DDS), comme les nanoparticules (NPs), apparaît comme une bonne stratégie pour surmonter ce handicap. Les NP sont un type de DDS qui transportent efficacement la Ngb et augmentent sa biodisponibilité dans la zone infarctée. Par conséquent, Les chercheurs précédemment construit des NPS hyaluronate liés à Ngb (Ngb NPs) comme outil thérapeutique contre les accidents vasculaires cérébraux (Fukuta et al., 2014).

L'une des hypothèses de l'action neuroprotectrice de Ngb les plus répandues, est le rôle défensif de la Ngb contre le stress oxydatif, probablement par le piégeage des ROS et des RNS (Fukuta et al., 2014).

En plus, Tejero et al., (2015) ont montré que le groupe hème de Ngb a une activité réductase et peut catalyser la réduction de  $\text{NO}^2^-$  en NO, contribuant au pool cellulaire de cette molécule (Tejero et al., 2015).

Cependant, Ngb peut également réagir très rapidement avec NO, donnant  $\text{NO}_3$  au moyen d'un intermédiaire peroxy-nitrite lié à l'hème, agissant comme un piègeur de NO. Outre cette capacité de la Ngb à lier le NO, certaines études ont montré un parallélisme entre la distribution de la Ngb et la synthèse neuronale de l'oxyde nitrique (nNOS). De plus, l'expression de NOS est augmentée dans plusieurs tissus de souris Ngb Tg. Ces données peuvent impliquer que dans ces neurones, NO pourrait être un ligand endogène pour Ngb. En effet, après une ischémie cérébrale chez la

souris, les zones infarctées montrent une présence importante de résidus de tyrosine nitrée (Fukuta et al., 2014).



**Figure 30:** Mécanismes neuroprotecteurs de Ngb. La protéine neuroprotectrice Ngb améliore la neurorégénération en interférant dans différents processus et voies moléculaires impliqués dans la neurogenèse et restitution du réseau neuronal (Blanco et al., 2022).

L'étude de Yu et al. (2016) ont rapporté qu'au niveau mitochondriale la Ngb interagit directement avec les composants de la chaîne respiratoire (ETC) exactement au niveau du complexe III peut interagir ce qui améliore la fonction mitochondriale (Yu et al., 2016). En plus Fukuta et al., ont montré que l'NGB peut également maintenir la synthèse d'ATP et réduire les dommages oxydatifs de l'ADN (Fukuta et al., 2014).

Signalisation: Ngb peut également interagir avec des protéines régulatrice et liée à la transduction du signal comme PI3K ou protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), impliquée dans la fonction mitochondriale et la cellule métabolisme (Antao et al., 2010; Cai et al., 2016). Il consiste en une métalloprotéine manganèse-porphyrine recombinante liant la Ngb (Mn-TAT-PTD-Ngb), qui provoque une augmentation de la capacité de piégeage des ROS de la Ngb, améliorant ainsi son activité neurotrophique. De plus, il a inhibé l'activation de l'apoptose dépendante des mitochondries qui interagit avec la voie PI3K/Akt et a favorisé la régulation

positive de Nrf2, ce qui a augmenté l'expression d'enzymes de défense antioxydantes telles que SOD ou CAT (Zhang et al., 2019).

Différents auteurs ont rapporté l'implication de Ngf dans la régulation de la voie PTEN/PI3K/Akt. Plus précisément, une amélioration des fonctions neurologiques avec un volume d'infarctus réduit a été obtenue en utilisant un traitement à l'hémine pour induire une surexpression de Ngf dans un modèle de rat de MCAO unilatéral. En approfondissant les mécanismes neuroprotecteurs de la Ngf dans ce modèle, l'activation de la voie de signalisation PI3K/Akt a été mise en évidence (Zhang et al., 2013). D'autres études, menées dans des cellules de gliome, ont également révélé une forte association entre Ngf et cette même voie, bien que, étant donné que Ngf diminue l'expression d'Akt et par conséquent le processus apoptotique dans ce modèle, le rapport a conclu que Ngf peut faciliter un phénotype malin des cellules de gliome favorisant la prolifération et supprimant l'apoptose (Zhang et al., 2018).

Selon l'étude de Yu et al (2013) Dans les neurones corticaux de souris, il a réduit l'ouverture du pore de transmission de la perméabilité mitochondriale (MPTP), empêchant ainsi la libération de Cyt3 après I / R (Yu et al., 2013).

En conséquence, il a été rapporté qu'une interaction directe entre Cyt3 et Ngf peut réguler la libération de Cyt3. D'autre part, lorsque Ngf est régulé positivement après une lésion neuronale, il montre autres sites neuronaux et actions neuroprotectrices potentielles. En ce sens, au niveau nucléaire, la surexpression de Ngf favorise la neurogenèse dans le cerveau des rats. La localisation de Ngf dans les pyramides axonales neuronales hypoxiques dans les neurones corticaux de souris réduit l'ouverture des pores de transmission de la perméabilité mitochondriale (MPTP) et empêche la libération de Cyt3 après I/R. Par conséquent, une interaction directe de la lésion entre Cyt3 et Ngf module la libération de Cyt3. D'autre part, la régulation positive de Ngf après une lésion neuronale indique différents emplacements neuronaux et des effets neuroprotecteurs potentiels. Ngf est également régulé positivement au cours du développement neuronal et se localise dans les neurites. Il joue un rôle important dans la neurogenèse et interagit différemment avec PTEN et Akt. Activation de la voie PI3K/Akt susmentionnée (Fukuta et al., 2014).

### **La protéomique et d'autres études omiques**

Dans ce contexte, les chercheurs ont réalisé une étude protéomique dans un modèle animal de MCAO et avez trouvé un total de 219 protéines dont l'expression a changé de manière

significative après un AVC et un traitement avec de la Ngb nanoencapsulée. Fait intéressant, les analyses ont montré que l'ATXN2L (protéine de type ataxine-2), une protéine impliquée dans l'assemblage des granules de stress (formés en réponse à divers stress cellulaires) et des corps de traitement (responsables du traitement de l'ARNm cytoplasmique) a révélé une forte régulation positive de cette protéine est également impliquée dans le remodelage du cytosquelette et des mitochondries et est activée par la signalisation PI3K/Akt (Lin et al., 2019).

Lors de la liaison de la Ngb exogène aux CPP, il a été démontré que ce type de DDS facilite l'entrée de Ngb du sang dans le parenchyme cérébral endommagé. En particulier, ont introduit avec succès des macromolécules Ngb dans le cerveau en les attachant au transactivateur de 11 acides aminés du VIH du domaine de transduction de la protéine de transcription (TAT-Ngb) dans un modèle murin de MCAO. Cette fusion CPP- protéine a réduit la taille de l'infarctus d'environ un tiers lorsqu'elle a été injectée 2 h avant l'occlusion de l'artère (Cai et al., 2011). Une nouvelle génération de CPP a été utilisée comme véhicule pour transporter de nombreux médicaments et molécules différents à travers la BHE dans les maladies du SNC, y compris les AVC (Anfray, 2017), mais jusqu'à présent, nous n'avons pas trouvé de nouvelles tentatives d'utilisation des CPP ou d'autres outils nanotechnologiques comme médias pour faciliter le passage de Ngb à travers la BHE ni pour le véhiculer dans des modèles *in vivo* d'AVC. Cependant, les CPP et des outils nanotechnologiques similaires ont été utilisés dans d'autres maladies neurodégénératives.

Une autre protéine fortement induite était FBXO7, une protéine ligase d'ubiquitine impliquée dans la dégradation protéasomique des protéines cibles associées à la mitophagie et la régulation négative de la mort des cellules neuronales déclenchée par le stress oxydatif. De plus, NTRK2, un récepteur BDNF impliqué dans les voies de la neurogenèse et de la plasticité, a également été régulé positivement chez les animaux victimes d'AVC traités avec Ngb. Des termes tels que la neurogenèse ou la formation de synapses ainsi que le rôle neuroprotecteur de la Ngb, soutenu par sa fonction de capteur d'oxygène, et sa capacité à interagir avec d'autres protéines impliquées dans des processus de modification, permettent l'attribution à Ngb le rôle central dans la neurodégénérescence et le traitement des AVC (Fukuta et al., 2014).

## *Conclusion et perspectives*

Dans le présent travail, on s'est intéressé à la recherche approfondie sur les nouvelles stratégies pour le traitement des AVC en particulier la nanoencapsulation.

Sur la base de cette recherche, nous avons révélé que la thérapie médicamenteuse traditionnelle de l'AVC ischémique présente des limites puis que les médicaments doivent pénétrer la barrière hémato-encéphalique pour atteindre la région ischémique afin d'obtenir un effet thérapeutique. Cependant, les nanomédicaments, tels que les liposomes, les nanoparticules et les hydrogels, présentent une grande polyvalence en termes de morphologie et de propriétés physicochimiques de surface. Ils peuvent traverser efficacement la BHE et délivrer des médicaments à la lésion, atteignant des zones difficiles à atteindre par les médicaments conventionnels.

En perspectives, cette recherche nécessite d'autres études plus approfondies pour mieux se concentrer sur les effets des nanomédicaments, qui sont à un stade précoce de développement et qui présente des espoirs dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral.

D'autres investigations devraient être poursuivies pour révéler le sort des nanomédicaments après l'administration cérébrale et les effets secondaires potentiels afin d'offrir plus d'informations sur la traduction des applications précliniques aux applications cliniques.

*Référence bibliographique*

Agulla, J., Brea, D., Campos, F., Sobrino, T., Argibay, B., Al-Soufi, W., ...& Ramos-Cabrer, P. (2014). In vivo theranostics at the peri-infarct region in cerebral ischemia. *Theranostics*, 4(1), 90.

Alberts, M. J., Latchaw, R. E., Selman, W. R., Shephard, T., Hadley, M. N., Brass, L. M., ... & Walker, M. D. (2005). Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke*, 36(7), 1597-1616.

Alkaff, S. A., Radhakrishnan, K., Nedumaran, A. M., Liao, P., & Czarny, B. (2020). Nanocarriers for stroke therapy: advances and obstacles in translating animal studies. *International Journal of Nanomedicine*, 445-464.

Alkahtani, R. (2022). Molecular mechanisms underlying some major common risk factors of stroke. *Heliyon*, e10218.

Ameta, S.K.; Rai, A.K.; Hiran, D.; Ameta, R.; Ameta, S.C. Use of Nanomaterials in Food Science. In *Biogenic Nano-Particles and their Use in Agro-Ecosystems*; Ghorbanpour, M., Bhargava, P., Varma, A., Choudhary, D.K., Eds.; Springer: Singapore, 2020; pp. 457–488. ISBN 9789811529849.

Andrabi, S. S., Parvez, S., & Tabassum, H. (2020). Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasma*, 257(2), 335-343.

Antao, S. T., Duong, T. H., Aran, R., & Witting, P. K. (2010). Neuroglobin overexpression in cultured human neuronal cells protects against hydrogen peroxide insult via activating phosphoinositide-3 kinase and opening the mitochondrial KATP channel. *Antioxidants & redox signaling*, 13(6), 769-781.

Arya, A., Gangwar, A., Singh, S. K., Roy, M., Das, M., Sethy, N. K., & Bhargava, K. (2016). Cerium oxide nanoparticles promote neurogenesis and abrogate hypoxia-induced memory impairment through AMPK–PKC–CBP signaling cascade. *International journal of nanomedicine*, 11, 1159.

Awada, A. (2011). Prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires ischémiques cérébraux. *Lebanese Medical Journal*, 103(367), 1-7

Badri, W., Eddabra, R., Fessi, H., & Elaissari, A. (2014). Biodegradable polymer based nanoparticles: dermal and transdermal drug delivery. *Journal of Colloid Science and Biotechnology*, 3(2), 141-149.

Badri, W., Miladi, K., Nazari, Q. A., Fessi, H., & Elaissari, A. (2017). Effect of process and formulation parameters on poly caprolactone nanoparticles prepared by solvent displacement. *Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects*, 516, 238-244.

Baldirim, V., Bedioui, F., Mignet, N., Margail, I., & Berret, J. F. (2018). The enzyme-like catalytic activity of cerium oxide nanoparticles and its dependency on Ce 3+ surface area concentration. *Nanoscale*, 10(15), 6971-6980.

Bangham, A.D.; Standish, M.M.; Watkins, J.C. Diffusion of Univalent Ions across the Lamellae of Swollen Phospholipids. *J. Mol. Biol.* 1965, 13, 238–252, IN26–IN27

Barral, J. P. (2021). *Approche ostéopathique du cerveau*. Elsevier Health Sciences.

- Baumgartner, R., Eitzlmayr, A., Matsko, N., Tetyczka, C., Khinast, J., & Roblegg, E. (2014). Nano-extrusion: A promising tool for continuous manufacturing of solid nano-formulations. *International journal of pharmaceutics*, 477(1-2), 1-11.
- Beck, F., Guignard, R., Richard, J. B., Wilquin, J. L., & Peretti-Watel, P. (2011). Augmentation récente du tabagisme en France: principaux résultats du Baromètre santé, France, 2010. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire-BEH*, (20-21), 230-233.
- Béjot, Y., Daubail, B., & Giroud, M. (2016). Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Revue neurologique*, 172(1), 59-68.
- Bernardo-Castro, S., Albino, I., Barrera-Sandoval, Á. M., Tomatis, F., Sousa, J. A., Martins, E., ... & Sargento-Freitas, J. (2021). Therapeutic nanoparticles for the different phases of ischemic stroke. *Life*, 11(6), 482.
- Bezzaoucha, A., Bouamra, A., Zeddami, F., Ammimer, A., Kadi, F., Abdi, N., ... & Abdelaziz, A. B. (2020). L'accident vasculaire cérébral dans la région de Blida (Algérie) en 2018: Incidence et mortalité d'après un registre de population Stroke in the Blida region (Algeria) in 2018: Incidence and mortality according to a population-based register. *La Tunisie Médicale*, 98(01).
- Blanco, S., Martínez-Lara, E., Siles, E., & Peinado, M. Á. (2022). New Strategies for Stroke Therapy: Nanoencapsulated Neuroglobin. *Pharmaceutics*, 14(8), 1737.
- Blanco, S., Peralta, S., Morales, M. E., Martínez-Lara, E., Pedrajas, J. R., Castán, H., ... & Ruiz, M. A. (2020). Hyaluronate nanoparticles as a delivery system to carry neuroglobin to the brain after stroke. *Pharmaceutics*, 12(1), 40.
- Boot, E., Ekker, M. S., Putaala, J., Kittner, S., De Leeuw, F. E., & Tuladhar, A. M. (2020). Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(4), 411-417.
- Boustia, F., Crespy, A., Janot, K., & Herbreteau, D. (2019). Prise en charge endovasculaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu. *La Presse Médicale*, 48(6), 664-671.
- Bramini, M., Ye, D., Hallerbach, A., Nic Raghnaill, M., Salvati, A., Åberg, C., & Dawson, K. A. (2014). Imaging approach to mechanistic study of nanoparticle interactions with the blood-brain barrier. *ACS nano*, 8(5), 4304-4312.
- BRATOVCIC, A., & SULJAGIC, J. (2019). Micro-and nano-encapsulation in food industry. *Croatian journal of food science and technology*, 11(1), 113-121.
- Burmester, T., Weich, B., Reinhardt, S., & Hankeln, T. (2000). A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature*, 407(6803), 520-523.
- Caballero, J. E. P. (2019). Nanoencapsulation d'un agent synergisant chimique, la deltaméthrine pour potentialiser l'effet d'un insecticide, l'indoxacarbe contre les insectes nuisibles (Doctoral dissertation, Université d'Angers).
- Cai, B., Li, W., Mao, X., Winters, A., Ryou, M. G., Liu, R., ... & Yang, S. H. (2016). Neuroglobin overexpression inhibits AMPK signaling and promotes cell anabolism. *Molecular neurobiology*, 53, 1254-1265.

- Cai, B., Lin, Y., Xue, X. H., Fang, L., Wang, N., & Wu, Z. Y. (2011). TAT-mediated delivery of neuroglobin protects against focal cerebral ischemia in mice. *Experimental neurology*, 227(1), 224-231.
- Campbell, B. C., De Silva, D. A., Macleod, M. R., Coutts, S. B., Schwamm, L. H., Davis, S. M., & Donnan, G. A. (2019). Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 70.
- Celardo, I., De Nicola, M., Mandoli, C., Pedersen, J. Z., Traversa, E., & Ghibelli, L. (2011). Ce<sup>3+</sup> ions determine redox-dependent anti-apoptotic effect of cerium oxide nanoparticles. *ACS nano*, 5(6), 4537-4549.
- Chertok, B., Moffat, B. A., David, A. E., Yu, F., Bergemann, C., Ross, B. D., & Yang, V. C. (2008). Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials*, 29(4), 487-496.
- Chevreur, K., Durand-Zaleski, I., Gouépo, A., Fery-Lemonnier, E., Hommel, M., & Woimant, F. (2013). Cost of stroke in France. *European journal of neurology*, 20(7), 1094-1100.
- Das, M., Patil, S., Bhargava, N., Kang, J. F., Riedel, L. M., Seal, S., & Hickman, J. J. (2007). Auto-catalytic ceria nanoparticles offer neuroprotection to adult rat spinal cord neurons. *Biomaterials*, 28(10), 1918-1925.
- Das, S., Dowding, J. M., Klump, K. E., McGinnis, J. F., Self, W., & Seal, S. (2013). Cerium oxide nanoparticles: applications and prospects in nanomedicine. *Nanomedicine*, 8(9), 1483-1508.
- Dong, X., Gao, J., Su, Y., & Wang, Z. (2020). Nanomedicine for ischemic stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7600.
- Donnan, G. A., & Davis, S. M. (2008). Breaking the 3 h barrier for treatment of acute ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*, 7(11), 981-982.
- Doukouré, K. (2019). Accidents vasculaires cérébraux de la femme jeune au service de neurologie du CHU Gabriel TOURE (Doctoral dissertation, USTTB).
- Dowding, J. M., Dosani, T., Kumar, A., Seal, S., & Self, W. T. (2012). Cerium oxide nanoparticles scavenge nitric oxide radical ( $\cdot$ NO). *Chemical communications*, 48(40), 4896-4898.
- Durzynska, J.; Przysiecka, L.; Nawrot, R.; Barylski, J.; Nowicki, G.; Warowicka, A.; Musidlak, O.; Goździcka-Józefiak, A. Peptides viraux et autres peptides pénétrant dans les cellules comme vecteurs d'agents thérapeutiques en médecine. *J Pharmacol. exp. à.* 2015
- Durzyńska, J., Przysiecka, Ł., Nawrot, R., Barylski, J., Nowicki, G., Warowicka, A., ... & Goździcka-Józefiak, A. (2015). Viral and other cell-penetrating peptides as vectors of therapeutic agents in medicine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 354(1), 32-42.
- Dutta, P., Pal, S., Seehra, M. S., Shi, Y., Eyring, E. M., & Ernst, R. D. (2006). Concentration of Ce<sup>3+</sup> and oxygen vacancies in cerium oxide nanoparticles. *Chemistry of Materials*, 18(21), 5144-5146.
- Eidi, H. (2011). Cytotoxicité de nanoparticules polymériques, vecteurs de médicaments (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).

- Exertier, C., Montemiglio, L. C., Freda, I., Gugole, E., Parisi, G., Savino, C., & Vallone, B. (2022). Neuroglobin, clues to function and mechanism. *Molecular Aspects of Medicine*, 84, 101055.
- Fatima, S., Quadri, S. N., Parveen, S., Beg, S., Barkat, M. A., Samim, M., ... & Ahmad, F. J. (2021). Nanomedicinal Strategies as Emerging Therapeutic Avenues to Treat and Manage Cerebral Ischemia. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 20(2), 125-144.
- Fernandes, L. F., Bruch, G. E., Massensini, A. R., & Frézard, F. (2018). Recent advances in the therapeutic and diagnostic use of liposomes and carbon nanomaterials in ischemic stroke. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 453.
- Fioramonti, S. A., Rubiolo, A. C., & Santiago, L. G. (2017). Characterisation of freeze-dried flaxseed oil microcapsules obtained by multilayer emulsions. *Powder technology*, 319, 238-244.
- Fukuta, T., Ishii, T., Asai, T., Nakamura, G., Takeuchi, Y., Sato, A., ... & Oku, N. (2014). Real-Time Trafficking of PEG ylated Liposomes in the Rodent Focal Brain Ischemia Analyzed by Positron Emission Tomography. *Artificial Organs*, 38(8), 662-666.
- Fukuta, T., Oku, N., & Kogure, K. (2022). Application and Utility of Liposomal Neuroprotective Agents and Biomimetic Nanoparticles for the Treatment of Ischemic Stroke. *Pharmaceutics*, 14(2), 361.
- Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voilley, A., & Saurel, R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food research international*, 40(9), 1107-1121.
- Ghaznavi, H., Najafi, R., Mehrzadi, S., Hosseini, A., Tekyemaroo, N., Shakeri-Zadeh, A., ... & Sharifi, A. M. (2015). Neuro-protective effects of cerium and yttrium oxide nanoparticles on high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in undifferentiated PC12 cells. *Neurological research*, 37(7), 624-632.
- Gosseume, A., Lejeune, P., De Marco, O., & Urbanczyk, C. (2016). Mise au point sur les accidents vasculaires cérébraux. *Revue francophone d'orthoptie*, 9(2), 71-76.
- Granger, D. N., & Kvietys, P. R. (2015). Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox biology*, 6, 524-551.
- Green, D. R., & Llambi, F. (2015). Cell death signaling. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(12), a006080.
- Grissi, M. (2021). Impact de l'insuffisance rénale chronique sur la sévérité des accidents vasculaires cérébraux dans un modèle de souris: rôle de l'adénosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK (Doctoral dissertation, Université de Picardie Jules Verne).
- Guan, R., Zou, W., Dai, X., Yu, X., Liu, H., Chen, Q., & Teng, W. (2018). Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke. *Journal of biomedical science*, 25(1), 1-16.
- Guindo, H. O. (2015). Aspects épidémiologique et évolutif de l'AVC ischémique dans les services de cardiologie du CHU du Point G'.

- Gültekin, H. E., & DEĞİMO, Z. (2013). Biodegradable polymeric nanoparticles are effective systems for controlled drug delivery. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(2), 107-118.
- Hankey, Graeme J. Stroke. *Lancet*, 2017, vol. 389, no 10069, p. 641-654.
- Hassanzadeh, P., Arbabi, E., Atyabi, F., & Dinarvand, R. (2017). Nerve growth factor-carbon nanotube complex exerts prolonged protective effects in an in vitro model of ischemic stroke. *Life sciences*, 179, 15-22.
- Hassanzadeh, P., Arbabi, E., Atyabi, F., & Dinarvand, R. (2018). Ferulic acid-loaded nanostructured lipid carriers: A promising nanoformulation against the ischemic neural injuries. *Life sciences*, 193, 64-76.
- He, W., Zhang, Z., & Sha, X. (2021). Nanoparticles-mediated emerging approaches for effective treatment of ischemic stroke. *Biomaterials*, 277, 121111.
- Ishii, T., Asai, T., Oyama, D., Agato, Y., Yasuda, N., Fukuta, T., ...& Oku, N. (2013). Treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury with PEGylated liposomes encapsulating FK506. *The FASEB Journal*, 27(4), 1362-1370.
- Ishwarya, S. P., Anandharamakrishnan, C., & Stapley, A. G. (2015). Spray-freeze-drying: A novel process for the drying of foods and bioproducts. *Trends in Food Science & Technology*, 41(2), 161-181.
- Jia, Z., Dumont, M. J., & Orsat, V. (2016). Encapsulation of phenolic compounds present in plants using protein matrices. *Food Bioscience*, 15, 87-104.
- Jiang, C. T., Wu, W. F., Deng, Y. H., & Ge, J. W. (2020). Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke. *Molecular medicine reports*, 21(5), 2006-2018.
- Jiang, X.; Andjelkovic, AV; Zhu, L.; Yang, T.; Bennett, MVL; Chen, J.; Garde, RF; Shi, Y. Blood-brain barrier dysfunction and recovery from a Ischemic stroke. *Program.Neurobiol.*2018, 163164, 144171.
- Jin, Y., Kim, I. Y., Kim, I. D., Lee, H. K., Park, J. Y., Han, P. L., ... & Lee, J. K. (2014). Biodegradable gelatin microspheres enhance the neuroprotective potency of osteopontin via quick and sustained release in the post-ischemic brain. *Acta biomaterialia*, 10(7), 3126-3135.
- Johnson, R. M., Harrison, S. D., & Maclean, D. (2011). Therapeutic applications of cell-penetrating peptides. *Cell-Penetrating Peptides: Methods and Protocols*, 535-551.
- Joshi, S., Singh-Moon, R., Wang, M., Chaudhuri, D. B., Ellis, J. A., Bruce, J. N., ...& Straubinger, R. M. (2014). Cationic surface charge enhances early regional deposition of liposomes after intracarotid injection. *Journal of neuro-oncology*, 120, 489-497.
- Joye, I. J., & McClements, D. J. (2014). Biopolymer-based nanoparticles and microparticles: Fabrication, characterization, and application. *Current opinion in colloid & interface science*, 19(5), 417-427.
- Julien, O., & Wells, J. A. (2017). Caspases and their substrates. *Cell Death & Differentiation*, 24(8), 1380-1389.
- Kané, S. (2019). Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (avc) au service de neurologie du chu Gabriel Touré (Doctoral dissertation, USTTB).

- Karatas, H., Aktas, Y., Gursoy-Ozdemir, Y., Bodur, E., Yemisci, M., Caban, S., ... & Dalkara, T. (2009). A nanomedicine transports a peptide caspase-3 inhibitor across the blood–brain barrier and provides neuroprotection. *Journal of Neuroscience*, 29(44), 13761-13769.
- Kawaguchi, A. T., Haida, M., Ohba, H., Yamano, M., Fukumoto, D., & Tsukada, H. (2013). Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates ischemic stroke in nonhuman primates: longitudinal observation. *Artificial Organs*, 37(10), 904-912.
- Keppner, A., Maric, D., Correia, M., Koay, T. W., Orlando, I. M., Vinogradov, S. N., & Hoogewijs, D. (2020). Lessons from the post-genomic era: Globin diversity beyond oxygen binding and transport. *Redox biology*, 37, 101687.
- Kolb, B., Whishaw, I. Q., & Teskey, G. C. (2019). Cerveau et comportement. De Boeck Supérieur.
- Krause, M. D., Huang, R. T., Wu, D., Shentu, T. P., Harrison, D. L., Whalen, M. B., ... & Fang, Y. (2018). Genetic variant at coronary artery disease and ischemic stroke locus 1p32. 2 regulates endothelial responses to hemodynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(48), E11349-E11358.
- Krishna, R. S. M., Shivakumar, H. G., Gowda, D. V., & Banerjee, S. (2006). Nanoparticles-a novel colloidal drug delivery system. *Indian journal of pharmaceutical education and research*, 40(1), 15.
- Kurrikoff, K., Vunk, B., & Langel, Ü. (2021). Status update in the use of cell-penetrating peptides for the delivery of macromolecular therapeutics. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(3), 361-370.
- Lai, Y., Lin, P., Chen, M., Zhang, Y., Chen, J., Zheng, M., & Chen, H. (2020). Restoration of L-OPA1 alleviates acute ischemic stroke injury in rats via inhibiting neuronal apoptosis and preserving mitochondrial function. *Redox Biology*, 34, 101503.
- Lee, H. J., Park, J., Yoon, O. J., Kim, H. W., Lee, D. Y., Kim, D. H., ... & Kim, S. S. (2011). Amine-modified single-walled carbon nanotubes protect neurons from injury in a rat stroke model. *Nature nanotechnology*, 6(2), 121-125.
- Lemmens, R., & Steinberg, G. K. (2013). Stem cell therapy for acute cerebral injury: what do we know and what will the future bring?. *Current opinion in neurology*, 26(6), 617.
- Leys, D., Béjot, Y., Debette, S., & Giroud, M. (2008). Burden of stroke in France. *International Journal of Stroke*, 3(2), 117-119.
- Lima FO, Silva GS, Furie KL, et al. Field assessment stroke triage for emergency destination: a simple and accurate prehospital scale to detect large vessel occlusion strokes. *Stroke* 2016;47:1997–2002.
- Lin, L., Li, X., Pan, C., Lin, W., Shao, R., Liu, Y., ... & Liao, W. (2019). ATXN2L upregulated by epidermal growth factor promotes gastric cancer cell invasiveness and oxaliplatin resistance. *Cell death & disease*, 10(3), 173.
- Liu, X., Ye, M., An, C., Pan, L., & Ji, L. (2013). The effect of cationic albumin-conjugated PEGylated tanshinone IIA nanoparticles on neuronal signal pathways and neuroprotection in cerebral ischemia. *Biomaterials*, 34(28), 6893-6905.

- Longo-Mbenza, B., Ngimbi, R. M., Ngoma, D. V., Fuele, S. M., & Buassa-bu-Tsumbu, B. (2008, February). Facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral chez les diabétiques hypertendus noirs congolais de type 2. In *Annales de cardiologie et d'angiologie* (Vol. 57, No. 1, pp. 37-43). Elsevier Masson.
- Lu, L., Wang, Y., Cao, M., Chen, M., Lin, B., Duan, X., ...& Shen, J. (2017). A novel polymeric micelle used for in vivo MR imaging tracking of neural stem cells in acute ischemic stroke. *Rsc Advances*, 7(25), 15041-15052.
- Ma, M. W., Wang, J., Zhang, Q., Wang, R., Dhandapani, K. M., Vadlamudi, R. K., & Brann, D. W. (2017). NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders. *Molecular neurodegeneration*, 12, 1-28.
- MAHI, K. R., & BENICHO, I. (2017). Profil épidémiologique des Accidents vasculaires cérébraux ischémiques et évaluation des facteurs de risques principalement la dyslipidémie au niveau de CHU Tlemcen (Doctoral dissertation).
- Man, W. U. (2007). Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en miniémulsion pour la vectorisation de molécules actives. Université de lorraine.
- Mao, R., Zong, N., Hu, Y., Chen, Y., & Xu, Y. (2022). Neuronal death mechanisms and therapeutic strategy in ischemic stroke. *Neuroscience Bulletin*, 38(10), 1229-1247.
- Marshall, I. J., Wang, Y., Crichton, S., McKeivitt, C., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. (2015). The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes. *The Lancet Neurology*, 14(12), 1206-1218.
- Martins, V. F., Pintado, M. E., Morais, R. M., & Morais, A. M. (2022). Valorisation of Micro/Nanoencapsulated Bioactive Compounds from Plant Sources for Food Applications Towards Sustainability. *Foods*, 12(1), 32.
- Mdzinarishvili, A., Sutariya, V., Talasila, P. K., Geldenhuys, W. J., & Sadana, P. (2013). Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke. *Drug delivery and translational research*, 3, 309-317.
- Mendonça, M. C. P., Soares, E. S., de Jesus, M. B., Ceragioli, H. J., Ferreira, M. S., Catharino, R. R., & da Cruz-Höfling, M. A. (2015). Reduced graphene oxide induces transient blood-brain barrier opening: an in vivo study. *Journal of nanobiotechnology*, 13(1), 1-13.
- Michelozzi, C., & Cognard, C. (2019). Rôle de la neuroradiologie interventionnelle dans la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral hémorragique. *La Presse Médicale*, 48(6), 684-695.
- Mouhieddine, T. H., Itani, M. M., Nokkari, A., Ren, C., Daoud, G., Zeidan, A., ...& Kobeissy, F. H. (2015). Nanotheragnostic applications for ischemic and hemorrhagic strokes: improved delivery for a better prognosis. *Current neurology and neuroscience reports*, 15, 1-14.
- Murphy, S. J., & Werring, D. J. (2020). Stroke: causes and clinical features. *Medicine*, 48(9), 561-566.
- Mutiarasari, D. (2019). Ischemic stroke: symptoms, risk factors, and prevention. *Medika Tadulako: Jurnal Ilmiah Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan*, 6(1), 60-73.

- Neves, A. R., Queiroz, J. F., & Reis, S. (2016). Brain-targeted delivery of resveratrol using solid lipid nanoparticles functionalized with apolipoprotein E. *Journal of nanobiotechnology*, 14, 1-11.
- Newman, L., Jasim, D. A., Prestat, E., Lozano, N., de Lazaro, I., Nam, Y., ... & Kostarelos, K. (2020). Splenic capture and in vivo intracellular biodegradation of biological-grade graphene oxide sheets. *ACS nano*, 14(8), 10168-10186.
- Nicholls, F. J., Rotz, M. W., Ghuman, H., MacRenaris, K. W., Meade, T. J., & Modo, M. (2016). DNA–gadolinium–gold nanoparticles for in vivo T1 MR imaging of transplanted human neural stem cells. *Biomaterials*, 77, 291-306.
- Onose, G., Anghelescu, A., Blendea, D., Ciobanu, V., Daia, C., Firan, F. C., ...& Munteanu, C. (2022). Cellular and Molecular Targets for Non-Invasive, Non-Pharmacological Therapeutic/Rehabilitative Interventions in Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 907.
- Osman, M. M., Lulic, D., Glover, L., Stahl, C. E., Lau, T., van Loveren, H., & Borlongan, C. V. (2011). Cyclosporine-A as a neuroprotective agent against stroke: its translation from laboratory research to clinical application. *Neuropeptides*, 45(6), 359-368.
- Pavlitschek, T., Gretz, M., & Plank, J. (2013). Microcapsules prepared from a polycondensate-based cement dispersant via layer-by-layer self-assembly on melamine-formaldehyde core templates. *Journal of applied polymer science*, 127(5), 3705-3711.
- Peralta, S., Blanco, S., Hernández, R., Castán, H., Siles, E., Martínez-Lara, E., ... & Ruiz, M. A. (2019). Synthesis and characterization of different sodium hyaluronate nanoparticles to transport large neurotherapeutic molecules through blood brain barrier after stroke. *European Polymer Journal*, 112, 433-441.
- Perez, J. M., Asati, A., Nath, S., & Kaittanis, C. (2008). Synthesis of biocompatible dextran-coated nanoceria with pH-dependent antioxidant properties. *Small*, 4(5), 552-556.
- Pérez, M. J., & Quintanilla, R. A. (2017). Development or disease: duality of the mitochondrial permeability transition pore. *Developmental Biology*, 426(1), 1-7.
- Perkin, G. D. (2002). *Neurologie : Manuel et atlas*. De Boeck Supérieur.
- Poirier, J. (2020). *Le système nerveux central et périphérique: formation, fonction et rôle*. Cité le, 16
- Pottoo, F. H., Sharma, S., Javed, M. N., Barkat, M. A., Harshita, Alam, M. S., ...& Ashraf, G. M. (2020). Lipid-based nanoformulations in the treatment of neurological disorders. *Drug Metabolism Reviews*, 52(1), 185-204.
- Rajkovic, O., Potjewyd, G., & Pinteaux, E. (2018). Regenerative medicine therapies for targeting neuroinflammation after stroke. *Frontiers in neurology*, 9, 734.
- Ravaud, J. F. (2009). Definition, classification and epidemiology of disability. *Revue du Praticien (La)*, 59(8), 1067-74
- Reina, G., González-Domínguez, J. M., Criado, A., Vázquez, E., Bianco, A., & Prato, M. (2017). Promises, facts and challenges for graphene in biomedical applications. *Chemical Society Reviews*, 46(15), 4400-4416.

- Reis, C. P., Neufeld, R. J., Ribeiro, A. J., & Veiga, F. (2006). Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2(1), 8-21.
- Rip, J., Chen, L., Hartman, R., van den Heuvel, A., Reijerkerk, A., van Kregten, J., ... & Gaillard, P. J. (2014). Glutathione PEGylated liposomes: pharmacokinetics and delivery of cargo across the blood–brain barrier in rats. *Journal of drug targeting*, 22(5), 460-467.
- Ronaldson, P. T., & Davis, T. P. (2022). Transport Mechanisms at the Blood–Brain Barrier and in Cellular Compartments of the Neurovascular Unit: Focus on CNS Delivery of Small Molecule Drugs. *Pharmaceutics*, 14(7), 1501.
- RS, B. B., Amengle, A. L., Ndikontar, R., Iroume, C., Bala, L., & Minkande, Z. (2023). Aspects Cliniques et Pronostiques des Accidents Vasculaires Cérébraux en Réanimation au Cameroun. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 24(2 Suppl 1).
- Ruffel, L. (2019). Procédé de co-atomisation séchage pour l'encapsulation d'un principe actif au sein de nanoparticules de silice mésoporeuse (Doctoral dissertation).
- Ruíz, M. A., Clares, B., Morales, M. E., & Gallardo, V. (2008). Vesicular lipidic systems, liposomes, PLO, and liposomes–PLO: characterization by electronic transmission microscopy. *Drug development and industrial pharmacy*, 34(12), 1269-1276.
- Rusinaru, M. (2010). Identification et prévalence des facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral en médecine générale. Enquête rétrospective dans une unité de soins, d'enseignement et de recherche de médecine ambulatoire en lorraine, de 2000 à 2010, et comparaison à l'étude interstroke (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Sabrina, M. B., & Sarra, (2019). M. B. La fréquence du syndrome métabolique chez les victimes d'accident vasculaire cérébral hospitalisés au niveau du service de Neurologie et des UMC de CHU Tlemcen.
- Sarkar, S., Chakraborty, D., Bhowmik, A., & Ghosh, M. K. (2019). Cerebral ischemic stroke: cellular fate and therapeutic opportunities. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 24(3), 415-430.
- Shishir, M. R. I., Xie, L., Sun, C., Zheng, X., & Chen, W. (2018). Advances in micro and nano-encapsulation of bioactive compounds using biopolymer and lipid-based transporters. *Trends in Food Science & Technology*, 78, 34-60.
- Shityakov, S., Salvador, E., Pastorin, G., & Förster, C. (2015). Blood–brain barrier transport studies, aggregation, and molecular dynamics simulation of multiwalled carbon nanotube functionalized with fluorescein isothiocyanate. *International journal of nanomedicine*, 10, 1703.
- Shrestha, S., Shrestha, B. K., Lee, J., Joong, O. K., Kim, B. S., Park, C. H., & Kim, C. S. (2019). A conducting neural interface of polyurethane/silk-functionalized multiwall carbon nanotubes with enhanced mechanical strength for neuroregeneration. *Materials Science and Engineering: C*, 102, 511-523.
- Soppimath, K. S., Aminabhavi, T. M., Kulkarni, A. R., & Rudzinski, W. E. (2001). Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *Journal of controlled release*, 70(1-2), 1-20.
- Suganya, V., & Anuradha, V. (2017). Microencapsulation and nanoencapsulation: areview. *Int. J. Pharm. Clin. Res*, 9(3), 233-239.

- Suzuki, T., Kosacki, I., Anderson, H.U., and Colomban, P. (2001). Electrical Conductivity and Lattice Defects in Nanocrystalline Cerium Oxide Thin Films. *J. Am. Ceram. Soc.* 84(9), 2007–2014.
- Tan, M. J., Pan, H. C., Tan, H. R., Chai, J. W., Lim, Q. F., Wong, T. I., ... & Kong, K. V. (2018). Flexible Modulation of CO-Release Using Various Nuclearity of Metal Carbonyl Clusters on Graphene Oxide for Stroke Remediation. *Advanced Health care Materials*, 7(5), 1701113.
- Taouzinet, L., Djaoudene, O., Fatmi, S., Bouiche, C., Amrane-Abider, M., Bougherra, H., ... & Madani, K. (2023). Trends of Nanoencapsulation Strategy for Natural Compounds in the Food Industry. *Processes*, 11(5), 1459.
- Tejero, J., Sparacino-Watkins, C. E., Ragireddy, V., Frizzell, S., & Gladwin, M. T. (2015). Exploring the mechanisms of the reductase activity of neuroglobin by site-directed mutagenesis of the heme distal pocket. *Biochemistry*, 54(3), 722-733.
- Teleanu, D. M., Chircov, C., Grumezescu, A. M., & Teleanu, R. I. (2019). Neuro nanomedicine: An up-to-date overview. *Pharmaceutics*, 11(3), 101.
- Tian, X., Fan, T., Zhao, W., Abbas, G., Han, B., Zhang, K., ...& Xie, Z. (2021). Recent advances in the development of nanomedicines for the treatment of ischemic stroke. *Bioactive materials*, 6(9), 2854-2869.
- Varshosaz, J., Eskandari, S., & Tabbakhian, M. (2012). Freeze-drying of nanostructure lipid carriers by different carbohydrate polymers used as cryoprotectants. *Carbohydrate polymers*, 88(4), 1157-1163.
- Visentin, A., Rodríguez-Rojo, S., Navarrete, A., Maestri, D., & Cocero, M. J. (2012). Precipitation and encapsulation of rosemary antioxidants by super critical antisolvent process. *Journal of Food Engineering*, 109(1), 9-15.
- W Thompson, J., V Narayanan, S., & A Perez-Pinzon, M. (2012). Redox signaling pathways involved in neuronal ischemic preconditioning. *Current neuropharmacology*, 10(4), 354-369.
- Wang, F., Cerione, R. A., & Antonyak, M. A. (2021). Isolation and characterization of extracellular vesicles produced by cell lines. *STAR protocols*, 2(1), 100295.
- Wang, J. T. W., Rubio, N., Kafa, H., Venturelli, E., Fabbro, C., Ménard-Moyon, C., ...& Al-Jamal, K. T. (2016). Kinetics of functionalised carbon nanotube distribution in mouse brain after systemic injection: Spatial to ultra-structural analyses. *Journal of Controlled Release*, 224, 22-32.
- Wang, Y., Cooke, M. J., Sachewsky, N., Morshead, C. M., & Shoichet, M. S. (2013). Bioengineered sequential growth factor delivery stimulates brain tissue regeneration after stroke. *Journal of Controlled Release*, 172(1), 1-11.
- Yagami, T., Koma, H., & Yamamoto, Y. (2016). Pathophysiological roles of cyclooxygenases and prostaglandins in the central nervous system. *Molecular neurobiology*, 53, 4754-4771.
- Yamashita, C., Chung, M. M. S., dos Santos, C., Mayer, C. R. M., Moraes, I. C. F., & Branco, I. G. (2017). Microencapsulation of an anthocyanin-rich blackberry (*Rubus* spp.) by-product extract by freeze-drying. *Lwt*, 84, 256-262.

- Yang, C. H., Yen, T. L., Hsu, C. Y., Thomas, P. A., Sheu, J. R., & Jayakumar, T. (2017). Multi-targeting andrographolide, a novel NF- $\kappa$ B inhibitor, as a potential therapeutic agent for stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1638.
- Yang, H. W., Huang, C. Y., Lin, C. W., Liu, H. L., Huang, C. W., Liao, S. S., ... & Ma, C. C. M. (2014). Gadolinium-functionalized nanographene oxide for combined drug and microRNA delivery and magnetic resonance imaging. *Biomaterials*, 35(24), 6534-6542.
- Ye, S., Wang, C., Liu, X., & Tong, Z. (2005). Multilayer nanocapsules of polysaccharide chitosan and alginate through layer-by-layer assembly directly on PS nanoparticles for release. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 16(7), 909-923.
- Yen, F. L., Wu, T. H., Tzeng, C. W., Lin, L. T., & Lin, C. C. (2010). Curcumin nanoparticles improve the physicochemical properties of curcumin and effectively enhance antioxidant and antihepatoma activities. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(12), 7376-7382.
- You, Y., Wang, N., He, L., Shi, C., Zhang, D., Liu, Y., ...& Chen, T. (2019). Designing dual-functionalized carbon nanotubes with high blood-brain-barrier permeability for precise orthotopic glioma therapy. *Dalton Transactions*, 48(5), 1569-1573.
- Yu, Z., Liu, N., Li, Y., Xu, J., & Wang, X. (2013). Neuroglobin overexpression inhibits oxygen-glucose deprivation-induced mitochondrial permeability transition pore opening in primary cultured mouse cortical neurons. *Neurobiology of Disease*, 56, 95-103.
- Yu, Z., Zhang, Y., Liu, N., Yuan, J., Lin, L., Zhuge, Q., ...& Wang, X. (2016). Roles of neuroglobin binding to mitochondrial complex III subunit cytochrome c 1 in oxygen-glucose deprivation-induced neurotoxicity in primary neurons. *Molecular Neurobiology*, 53, 3249-3257.
- Yuan, J., Najafov, A., & Py, B. F. (2016). Roles of caspases in necrotic cell death. *Cell*, 167(7), 1693-1704.
- Zhang, B., Ji, X., Zhang, S., Ren, H., Wang, M., Guo, C., & Li, Y. (2013). Hemin-mediated neuroglobin induction exerts neuroprotection following ischemic brain injury through PI3K/Akt signaling. *Molecular Medicine Reports*, 8(2), 681-685.
- Zhang, B., Liu, Y., Li, Y., Zhe, X., Zhang, S., & Zhang, L. (2018). Neuroglobin promotes the proliferation and suppresses the apoptosis of glioma cells by activating the PI3K/AKT pathway. *Molecular Medicine Reports*, 17(2), 2757-2763.
- Zhang, C., Hao, X., Chang, J., Geng, Z., & Wang, Z. (2019). Mn-TAT PTD-Ngb attenuates oxidative injury by an enhanced ROS scavenging ability and the regulation of redox signaling pathway. *Scientific Reports*, 9(1), 20103.
- Zhang, T. T., Li, W., Meng, G., Wang, P., & Liao, W. (2016). Strategies for transporting nanoparticles across the blood-brain barrier. *Biomaterials science*, 4(2), 219-229.
- Zhang, Y., Zhang, Y., Jin, X. F., Zhou, X. H., Dong, X. H., Yu, W. T., & Gao, W. J. (2019). The role of astragaloside IV against cerebral ischemia/reperfusion injury: suppression of apoptosis via promotion of P62-LC3-autophagy. *Molecules*, 24(9), 1838.
- Zhao, Y., Jiang, Y., Lv, W., Wang, Z., Lv, L., Wang, B., ...& Gu, Z. (2016). Dual targeted nanocarrier for brain ischemic stroke treatment. *Journal of Controlled Release*, 233, 64-71

## Résumé

L'accident vasculaire cérébral est toujours une menace sérieuse pour la vie et la santé humaine, et est considéré comme la deuxième cause de mortalité et la principale cause d'invalidité chez les adultes dans le monde entier. Il existe peu d'options thérapeutiques disponibles pour traiter cette pathologie en raison de la pénétration limitée du sang dans le cerveau. Le développement de la nanoencapsulation est une nouvelle stratégie qui peut surmonter certains des problèmes liés au développement de médicaments traditionnels.

L'objectif de ce travail est de monter les nouvelles stratégies pour la thérapie de l'AVC y compris la nanoencapsulation.

Ce travail de recherche a permis de conclure que l'application des nanomatériaux, y compris les nanoparticules polymères, les nanoparticules métalliques, les liposomes, les nanotubes de carbone, le graphène, les hydrogels, et la neuroglobine (Ngb) est une bonne stratégie pour traiter les accidents vasculaires cérébraux.

**Mots clés :** accident vasculaire cérébral, liposomes, nanoencapsulation, neuroglobine (Ngb).

## Abstract

Stroke is still a serious threat to human life and health, and is considered the second leading cause of death and the leading cause of disability among adults worldwide. There are few therapeutic options available to treat this pathology due to the limited penetration of blood into the brain. The development of nanoencapsulation is a new strategy that can overcome some of the problems associated with traditional drug development.

The objective of this work is to mount new strategies for stroke therapy including nanoencapsulation.

This research work concluded that the application of nanomaterials, including polymer nanoparticles, metallic nanoparticles, liposomes, carbon nanotubes, graphene, hydrogels and neuroglobin (Ngb) is a good strategy to treat strokes.

**Keywords:** liposomes, nanoencapsulation, neuroglobin (Ngb), stroke

## ملخص

تمثل السكتة الدماغية دائمًا تهديدًا خطيرًا لحياة الإنسان وصحته ، وتعتبر السبب الرئيسي الثاني للوفاة والسبب الرئيسي للإعاقة بين البالغين في جميع أنحاء العالم. هناك عدد قليل من الخيارات العلاجية المتاحة لعلاج هذه الحالة المرضية بسبب محدودية تغلغل الدم في الدماغ. يعد تطوير الكبسلة النانوية استراتيجية جديدة يمكنها التغلب على بعض المشكلات المرتبطة بتطوير الأدوية التقليدية.

الهدف من هذا العمل هو وضع استراتيجيات جديدة لعلاج السكتة الدماغية بما في ذلك الكبسلة النانوية. خص هذا البحث إلى أن تطبيق المواد النانوية ، بما في ذلك الجسيمات النانوية البوليمرية والجسيمات النانوية المعدنية والجسيمات الشحمية والأنابيب النانوية الكربونية والجرافين والهيدروجيلات والغلوبيين (NGB) هي استراتيجية جيدة لعلاج السكتات الدماغية.

**الكلمات المفتاحية:** السكتة الدماغية ، الكبسلة النانوية ، الجسيمات الشحمية ، الغلوبين العصبي (Ngb)