

## Modèles expérimentaux de sc dosporiose cérébrale

Submitted by Florence Franconi on Tue, 12/02/2014 - 15:38

Titre	Modèles expérimentaux de sc�dosporiose cérébrale
Type de publication	Article de revue
Auteur	Lelièvre, Bénédicte [1], Legras, Pierre [2], Godon, Charlotte [3], Franconi, Florence [4], Saint-André, Jean-Paul [5], Bouchara, Jean-Philippe [6], Diquet, Bertrand [7]
Editeur	Elsevier Masson
Type	Article scientifique dans une revue à comité de lecture
Année	2012
Langue	Français
Date	Jan-09-2012
Numéro	3
Volume	22
Titre de la revue	Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology
ISSN	11565233

*Scedosporium apiospermum* est un champignon tellurique, parfois responsable d'atteintes cérébrales au pronostic souvent redoutable, aussi bien chez l'immunodéprimé tel que le transplanté pulmonaire, que chez l'immunocompétent dans le cadre des quasi-nyades. Le peu de sensibilité du champignon aux antifongiques et la faible perméabilité de la barrière hématoencéphalique justifient une adaptation de la posologie de manière à obtenir une concentration efficace au niveau cérébral tout en limitant le risque d'effets indésirables. En effet, la diffusion du médicament au niveau cérébral est conditionnée par différents paramètres comme l'intégrité de la barrière hématoencéphalique et l'activité de protéines d'efflux (Pgp).

Pour pouvoir apprécier cette diffusion, deux modèles expérimentaux ont été développés chez le rat immunodéprimé ou immunocompétent. Différents inocula (102 à 107 spores de la souche IHEM 3817) ont été administrés dans la veine péniennne. Pour le suivi des rats, un outil clinique a été mis au point, basé sur l'évolution du poids, les signes cliniques et les signes neurologiques objectivés par le test de suspension par la queue. Chaque paramètre a été évalué sur une échelle de 0 à 4 et la somme des résultats ainsi obtenus nous a permis de déterminer un stade clinique (de 0 à 4). La confirmation de l'atteinte cérébrale a été apportée par le suivi des rats par imagerie de résonance magnétique nucléaire (IRM), et par l'étude anatomopathologique du tissu cérébral après coloration à l'HES ou imprégnation argentique de Gomori-Grocott. Du voriconazole ou du posaconazole ont ensuite été administrés à dose de 10 à 50 mg/kg par jour, respectivement par voie intraveineuse ou par gavage. La dose efficace a été déterminée selon deux critères : le doublement de la durée de survie et l'absence de séquelles neurologiques.

Les doses de 105 spores pour le rat immunodéprimé et de 106 spores pour l'animal immunocompétent entraînent la mort des animaux en 7,9 et 4,4 jours, respectivement. Dans les deux modèles, le rat présente à j2 des signes cliniques (hémorragie des muqueuses, dos voûté...), puis des signes neurologiques (troubles locomoteurs...). Le stade ultime (stade 4) est caractérisé par l'apparition d'une respiration abdominale. À j1, l'IRM ne met en évidence aucune anomalie. Par contre, à j3, les rats immunocompétents présentent une atteinte périphérique, puis plus diffuse avec la présence de nombreux hypersignaux à j5, alors que chez le rat immunodéprimé, l'atteinte est d'emblée diffuse. La diffusion du gadolinium signe la perte d'intégrité de la barrière hématoencéphalique. L'analyse anatomopathologique des foyers visualisés en IRM met en évidence la présence de filaments mycéliens. Dans ces modèles, quel que soit le statut immunitaire, les doses efficaces sont de 30 mg/kg par jour pour le voriconazole et de 50 mg/kg par jour pour le posaconazole.

Deux modèles animaux de scédosporiose disséminée ont donc été mis au point, pour lesquels l'atteinte cérébrale a été confirmée par l'IRM et l'anatomopathologie. De nouvelles expériences seront conduites dans ces modèles en associant au triazolé un inhibiteur de la Pgp et des études pharmacocinétiques seront conduites afin d'établir une modélisation PK-PD.

Résumé en français

URL de la notice

<http://okina.univ-angers.fr/publications/ua5728> [8]

DOI

10.1016/j.mycmed.2012.07.018 [9]

Titre abrégé

Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology

---

## Liens

[1] <http://okina.univ-angers.fr/benedicte.lelievre/publications>

[2] <http://okina.univ-angers.fr/pierre.legras/publications>

[3] <http://okina.univ-angers.fr/c.godon/publications>

- [4] <http://okina.univ-angers.fr/f.franconi/publications>
- [5] <http://okina.univ-angers.fr/j.saintandre/publications>
- [6] <http://okina.univ-angers.fr/j.bouchara/publications>
- [7] <http://okina.univ-angers.fr/b.diquet/publications>
- [8] <http://okina.univ-angers.fr/publications/ua5728>
- [9] <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2012.07.018>

Publié sur *Okina* (<http://okina.univ-angers.fr>)