

Dimethyl Sulfoxide (DMSO) in Trauma and Disease



STANLEY W. JACOB
JACK C. DE LA TORRE



CRC Press
Taylor & Francis Group

Diméthylsulfoxyde
(DMSO) en traumatologie
Et maladie

STANLEY W. JACOB
JACK C. DE LA TORRE

Table des matières

Avant-propos.....	8
Auteurs	9
Introduction.....	11
Chapitre 1 : Chimie du DMSO.....	13
 <i>Structure chimique et propriétés du DMSO</i>	 <i>13</i>
 <i>Solvatation du DMSO et activité chimique</i>	 <i>15</i>
 <i>Repliement des protéines.....</i>	 <i>16</i>
 <i>Amélioration de la perméabilité</i>	 <i>16</i>
 <i>DMSO comme chaperon chimique</i>	 <i>17</i>
 <i>DMSO comme électrolyte</i>	 <i>21</i>
 <i>Cryoprotection.....</i>	 <i>22</i>
 <i>DMSO dans la mer et l'atmosphère</i>	 <i>24</i>
Chapitre 2 : DMSO en pharmacologie de base	26
 <i>Absorption, devenir et excrétion du DMSO</i>	 <i>26</i>
 <i>Pénétration</i>	 <i>27</i>
 <i>Chaperons chimiques.....</i>	 <i>28</i>
 <i>DMSO comme analgésique.....</i>	 <i>29</i>
 <i>Anti-inflammatoire.....</i>	 <i>32</i>
 <i>Prostaglandines</i>	 <i>33</i>
 <i>Maladie cardiaque.....</i>	 <i>36</i>

<i>Rectocolite hémorragique</i>	<i>41</i>
<i>Pénétrant cutané</i>	<i>41</i>
<i>Cicatrisation des plaies</i>	<i>42</i>
<i>Brûlures et tissus cicatriciels</i>	<i>43</i>
<i>Stimulation respiratoire</i>	<i>46</i>
<i>Le syndrome de détresse respiratoire aiguë</i>	<i>47</i>
<i>Traumatisme thoracique fermé expérimental.....</i>	<i>48</i>
<i>Autophagie.....</i>	<i>49</i>
<i>Diurèse.....</i>	<i>50</i>
<i>Inhibition de la cholinestérase</i>	<i>51</i>
<i>Action solvant.....</i>	<i>51</i>
<i>Utilisations vétérinaires</i>	<i>52</i>
<i>Tératologie et Id50.....</i>	<i>53</i>
<i>Effets oculaires.....</i>	<i>54</i>
<i>Administration intra-plaie du DMSO.....</i>	<i>55</i>
Chapitre 3 : Pharmacologie clinique du DMSO	56
<i>DMSO dans la maladie</i>	<i>56</i>
<i>La douleur</i>	<i>57</i>
<i>La cystite interstitielle</i>	<i>68</i>
<i>Problèmes gastro-intestinaux</i>	<i>70</i>

<i>Troubles auto-immuns</i>	71
<i>Respiration</i>	71
<i>Amylose et sclérodermie</i>	72
<i>Événements thromboemboliques</i>	73
<i>Désagrégation plaquettaire et piégeage des radicaux libres</i>	76
<i>Facteur tissulaire et inflammation</i>	79
<i>Toxicologie clinique</i>	81
Chapitre 4 : Le DMSO en génétique	84
<i>Protection contre les rayonnements ionisants</i>	84
<i>Protection DMSO des cassures d'ADN simple et double brin</i>	86
<i>DMSO dans la différenciation cellulaire</i>	92
<i>Cellules souches cancéreuses et différenciation</i>	97
Chapitre 5 : DMSO en microbiologie fondamentale.....	100
<i>DMSO dans les infections bactériennes</i>	100
<i>DMSO et agents pathogènes</i>	102
<i>DMSO en pathologie virale et fongique</i>	110
Chapitre 6 : DMSO en microbiologie clinique.....	114
<i>Comment les bactéries acquièrent une résistance aux antibiotiques</i>	114
<i>DMSO dans la tuberculose multirésistante</i>	115
Chapitre 7 : DMSO dans la malignité	120
<i>DMSO et néoplasie</i>	120

<i>Cellules leucémiques amies</i>	<i>120</i>
<i>Lignée cellulaire humaine HL-0</i>	<i>122</i>
<i>Maladie hépatique métastatique.....</i>	<i>122</i>
<i>DMSO associé à des agents anticancéreux.....</i>	<i>124</i>
<i>DMSO en extravasation.....</i>	<i>125</i>
<i>Cancer et radiation.....</i>	<i>126</i>
<i>Embolisation d'onxy.....</i>	<i>126</i>
Chapitre 8 : DMSO en neuroprotection de base.....	128
<i>Aperçu des traumatismes cérébraux</i>	<i>128</i>
<i>Lésion secondaire et neurones pénumbraux ischémiques.....</i>	<i>130</i>
<i>DMSO dans le trauma cérébral expérimental</i>	<i>132</i>
<i>Radicaux libres dans les blessures cérébrales</i>	<i>140</i>
<i>Fonction hémodynamique cérébrale dans les blessures cérébrales</i>	<i>142</i>
<i>Prostaglandines</i>	<i>145</i>
<i>Facteur tissulaire</i>	<i>148</i>
<i>Flux sanguin cérébral.....</i>	<i>151</i>
<i>Commotions cérébrales.....</i>	<i>152</i>
<i>DMSO dans la commotion cérébrale</i>	<i>155</i>
<i>DMSO associé à un intermédiaire glycolytique.....</i>	<i>156</i>
<i>DMSO dans l'ischémie cérébrale expérimentale.....</i>	<i>159</i>

<i>Considérations éthiques pour l'utilisation de primates non humains dans les lésions du SNC</i>	<i>163</i>
<i>Rôle du DMSO dans l'AVC expérimental.....</i>	<i>164</i>
<i>Le DMSO dans les blessures causées par les impact de projectiles au cerveau</i>	<i>174</i>
<i>DMSO comparé au mannitol dans les blessures par impact de projectile</i>	<i>177</i>
<i>DMSO dans la recherche sur le vieillissement</i>	<i>177</i>
<i>DMSO dans la démence expérimentale</i>	<i>179</i>
<i>DMSO dans les lésions expérimentales de la moelle épinière</i>	<i>183</i>
<i>DMSO comme solvant.....</i>	<i>188</i>
Chapitre 9 : DMSO en Neuroprotection Clinique	190
<i>Aperçu des lésions cérébrales traumatiques cliniques</i>	<i>190</i>
<i>Traumatisme crânien chez les enfants.....</i>	<i>194</i>
<i>Encéphalopathie traumatique chronique</i>	<i>194</i>
<i>Traiter les traumatismes crâniens</i>	<i>195</i>
<i>DMSO dans les lésions cérébrales traumatiques.....</i>	<i>199</i>
<i>Dose optimale de DMSO pour les lésions cérébrales traumatiques</i>	<i>202</i>
<i>Comparer les doses de DMSO, la durée du traitement, ...</i>	<i>204</i>
<i>DMSO dans l'hémorragie d'un anévrisme intracrânien.....</i>	<i>211</i>
<i>DMSO comparé à la progestérone pour les lésions cérébrales traumatiques</i>	<i>214</i>

DMSO + fructose-1, -Disphosphate (FDP) pour l'AVC ischémique.....217

4eme de couverture : Chimie..... 223

Avant-propos

Je connais personnellement le Dr Stanley W. Jacob et le Dr Jack C. de la Torre depuis de nombreuses années. Ma première rencontre avec le Dr Jacob a eu lieu lorsque j'étais interne en chirurgie au Boston City Hospital, à Boston, dans le Massachusetts. C'était mon premier mois en tant qu'interne travaillant aux urgences lorsque le Dr Jacob est apparemment sorti de nulle part. Je traitais un patient et il a commencé à me poser des questions sur ce que je faisais et pour quelles raisons. À l'époque, je croyais qu'il était un médecin résident présomptueux d'un autre service qui essayait de montrer ses connaissances à mes dépens et je lui ai donc dit de « pousser ». Le Dr Jacob, dans sa blouse blanche soigneusement amidonnée, m'a regardé et m'a doucement demandé : « Savez-vous qui je suis ? puis m'a informé qu'il était le résident en chef du Harvard Surgical Service, une position vénérée par tous ceux qui s'entraînaient en chirurgie à Boston. Je me suis immédiatement excusé et lui ai dit que tout ce qu'il pourrait m'apprendre serait le bienvenu. Le Dr Jacob et moi avons bien ri au fil des ans en nous rappelant ce cas amusant d'erreur d'identité. J'ai été initié au diméthylsulfoxyde, également connu sous le nom de DMSO, par le Dr de la Torre il y a de nombreuses années, qui m'a parlé des propriétés inhabituelles de ce médicament dans les lésions du système nerveux central. J'ai depuis utilisé le DMSO avec succès dans mes recherches sur les traumatismes de la moelle épinière. qui m'a parlé des propriétés inhabituelles de ce médicament dans les lésions du système nerveux central. J'ai depuis utilisé le DMSO avec succès dans mes recherches sur les traumatismes de la moelle épinière

Drs. Jacob et de la Torre ont écrit un livre qui englobe les actions biologiques étendues et uniques du DMSO, un médicament qui a été synthétisé pour la première fois en 1866, lorsqu'il est devenu un solvant important et omniprésent dans la plupart des laboratoires de chimie. Bien que les multiples utilisations du DMSO aient été explorées et rapportées au cours du dernier demi-siècle, ce livre explique et discute les divers domaines de recherche et de thérapie qui ont été générés directement et indirectement par l'utilisation du DMSO.

Les possibilités cliniques du DMSO ont été révélées en 1964, lorsqu'un chimiste a observé au Dr Jacob qu'après que le DMSO eut touché sa peau, il sentit rapidement un goût d'ail sur sa langue. Bien que de nombreuses personnes au fil des ans aient pu avoir la même expérience lors de la manipulation du DMSO, c'est le Dr Jacob qui s'est rendu compte qu'après un contact avec la peau du chimiste, le DMSO avait dû pénétrer son derme et entrer dans sa circulation sanguine avec un transport rapide vers sa langue. Cette observation a conduit à des années d'étude de la biologie cellulaire du DMSO et de son potentiel pour des utilisations cliniques, qui ont abouti à la publication de milliers d'articles scientifiques et médicaux.

Le rapport du Dr de la Torre sur les utilisations fondamentales et cliniques du DMSO pour les lésions cérébrales traumatiques, les accidents vasculaires cérébraux et

la démence est convaincant, en particulier en ce qui concerne les effets favorables du médicament pour diminuer la pression intracrânienne, augmenter le flux sanguin cérébral et stabiliser la respiration.

Drs. Jacob et de la Torre sont des chercheurs renommés dans leurs domaines respectifs, la chirurgie et les neurosciences, et ont consacré une grande partie de leur vie universitaire à l'étude du DMSO. Ces auteurs ont produit la première collecte de données factuelles sur cette molécule inhabituelle. Il est raisonnable de s'attendre à ce que ce livre devienne une référence standard sur le DMSO et que les lecteurs s'y référeront à l'avenir pour la recherche et le traitement d'une multitude de conditions cliniques qui peuvent être améliorées avec l'utilisation de ce médicament. Bien que le livre soit destiné aux professionnels du système de santé, il devrait plaire aux lecteurs non avertis qui ont utilisé le DMSO comme médicament hors AMM.

Harry S. Goldsmith, MD, FACS

Professeur clinicien de chirurgie neurologique

Université de Californie, Davis

Auteurs

Dr Stanley W. Jacob, MD, est le découvreur des propriétés médicinales du diméthylsulfoxyde (DMSO). Cette découverte a conduit à plus de 20 000 publications dans des domaines tels que la douleur, l'inflammation, la sclérodémie, la cystite interstitielle, l'arthrite, la tuberculose résistante, le cancer, la cryobiologie, les radicaux libres, les accidents vasculaires cérébraux et la neuroprotection. Le Dr Jacob a obtenu son doctorat en médecine à l'Ohio State University et a terminé sa formation chirurgicale au Beth Israel Hospital de Boston. Il a été résident en chef en chirurgie aux services chirurgicaux de Harvard et instructeur en chirurgie à la Harvard School of Medicine avant d'être nommé à la faculté de l'Oregon Health Sciences University, où il est devenu directeur du programme de transplantation d'organes et a ensuite atteint le rang de professeur Gerlinger. de chirurgie. Le Dr Jacob a reçu de nombreux honneurs au cours de sa carrière, principalement pour ses recherches sur le DMSO,

Le Dr Jacob a présidé ou coprésidé 16 conférences internationales de recherche sur le DMSO organisées à travers le monde. Il est l'auteur d'une douzaine de manuels médicaux dont les classiques *Elements of Anatomy and Physiology* (WB Saunders, 1989) et *Structure and Function in Man* (WB Saunders, 1978). Sa liste de publications comprend plus de 170 articles évalués par des pairs, des dizaines de chapitres de livres et des entrées dans l'*Encyclopedia Britannica*. Le Dr Jacob est actuellement professeur émérite de chirurgie à l'Oregon Health Sciences University. Le Dr Stanley Jacob est décédé le 17 janvier 2015. Son héritage perdure.

Jack C. de la Torre, MD, PhD, a commencé ses travaux sur le diméthylsulfoxyde (DMSO) au début des années 1970, peu de temps après sa

nomination en tant que professeur adjoint en neurochirurgie à l'Université de Chicago. Les recherches du Dr de la Torre ont révélé la capacité du DMSO à réduire rapidement la pression intracrânienne, à restaurer le flux sanguin cérébral et à stabiliser la respiration chez les primates non humains souffrant de lésions cérébrales traumatiques mortelles. Au cours des huit années suivantes, il a étendu ses conclusions sur les traumatismes cérébraux et a montré que l'administration intraveineuse de DMSO était efficace pour traiter les dommages primaires et secondaires à la suite d'un AVC ischémique expérimental et d'un traumatisme de la moelle épinière. Ces propriétés neuroprotectrices du DMSO ont été largement confirmées par d'autres chercheurs au cours des trois dernières décennies.

Une foule d'autres affections pouvant être traitées par le DMSO ont été signalées lors de la conférence internationale « Actions biologiques et applications médicales du diméthylsulfoxyde » en 1983, présidée par le Dr de la Torre et parrainée par l'Académie des sciences de New York.

Outre son premier poste de professeur à l'Université de Chicago, le Dr de la Torre a occupé des postes de professeur en neurochirurgie et en neurosciences à la Northwestern University de Chicago, à l'Université d'Ottawa, au Canada, et à la Case Western University de Cleveland. Il a été professeur invité à l'Université de Californie, San Diego, Université de Valence, Espagne, et au Laboratoire de Physiopathologie Cérébrovasculaire, Paris, France. Le Dr de la Torre a publié plus de 180 articles de recherche évalués par des pairs et a écrit ou édité une douzaine de textes médicaux sur la pathologie, les neurotransmetteurs et la maladie d'Alzheimer. La formation du Dr de la Torre en neuroanatomie et neuropathologie l'a amené à se spécialiser dans les troubles du cerveau, notamment les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes cérébraux et la démence.

Introduction

Isolé pour la première fois en tant que composé chimique particulier par le chimiste russe Alexander Saytzeff en 1866, le diméthylsulfoxyde (DMSO) s'est d'abord avéré être un solvant presque parfait pendant des décennies jusqu'à ce que ses autres attributs remarquables soient connus des chercheurs et de millions de personnes à travers la planète.

Le DMSO est l'un des agents les plus remarquables jamais sortis du monde du développement de médicaments. Son large éventail d'actions biologiques impliquant des plantes, des animaux et des humains a conduit à des dizaines de milliers d'articles écrits dans la littérature scientifique de toutes les parties de la planète depuis sa découverte médicinale en 1964 par Jacob et Hershler. Ces chercheurs ont d'abord souligné les applications cliniques du DMSO et, ce faisant, ont ouvert une boîte de Pandore de la recherche médicale et scientifique sur le soulagement de la maladie, de la douleur et des traumatismes. L'observation la plus ancienne et la plus impressionnante faite par Jacob et Hershler était la capacité du DMSO à pénétrer la peau sans l'endommager.

Quelques gouttes de DMSO déversées sur la peau provoqueraient rapidement un goût d'ail distinctif sur la langue, indiquant sa pénétration transcutanée immédiate dans la circulation. Ce seul fait place le DMSO dans le club exclusif où les petites molécules (moins de 500 Da) peuvent traverser le tégument et être envisagées dans le domaine possible de la dermatothérapie topique. Au cours des dernières années, le DMSO a été testé par voie intraveineuse et s'est avéré exercer une activité rapide et sûre en tant qu'agent neuroprotecteur contre divers types de traumatismes chez les animaux et les humains.

Avec une équipe de collaborateurs, l'article initial de Jacob et les autres qui ont suivi ont décrit les effets du DMSO sur la douleur, l'anti-inflammation, la vasodilatation, la réduction du tissu cicatriciel et l'activité antimicrobienne, notamment son action meurtrière contre les bacilles résistants à la tuberculose.

Ces découvertes ont conduit à une cascade constante d'articles scientifiques sur les systèmes in vitro et in vivo qui se poursuivent jusqu'à présent. En outre, plusieurs dizaines de conférences internationales ont eu lieu au cours desquelles des chercheurs ont signalé les propriétés du DMSO sur les systèmes biochimiques, moléculaires, physiologiques, pharmacologiques et médicaux liés aux traumatismes et aux maladies.

Ce livre examine les principales utilisations cliniques du DMSO chez l'homme, étayées par des preuves de base dérivées d'expériences sur des animaux, y compris ses effets en tant que puissant analgésique et dans des troubles tels que l'arthrose, la cystite interstitielle, les changements inflammatoires gastro-intestinaux, la sclérodermie, la détresse respiratoire, myasthénie grave, maladie cardiaque, traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, maladie d'Alzheimer et traumatisme

médullaire.

Dans le cas du DMSO, comment catégoriser un agent avec un si large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques ? Une petite et simple molécule peut-elle affecter ces conditions médicales d'une manière bénéfique ? Et si oui, quels mécanismes sont en jeu dans ces processus ?

Afin d'explorer les actions pharmacothérapeutiques du DMSO sur diverses conditions médicales, le livre propose une analyse critique de la recherche scientifique qui a examiné l'action du DMSO en tant que piègeur de radicaux libres ; un anti-inflammatoire, antidouleur, anticancéreux, stabilisateur de membrane cellulaire ; et un agent neuroprotecteur dans la prévention et le traitement des traumatismes et des maladies.

La capacité du DMSO à agir comme un chaperon chimique et à améliorer la pénétration d'un composé d'accompagnement appliqué localement sur la peau a ouvert la porte au domaine de l'administration de médicaments par transport percutané de molécules sélectives.

Le livre explore comment la structure chimique du DMSO est capable de réagir et de désactiver les molécules toxiques générées par les dommages à l'ADN, la formation de radicaux libres, l'inflammation, l'infection et les lésions tissulaires. De nombreuses molécules toxiques et potentiellement mortelles supprimées par le DMSO comprennent les chimiokines, les interleukines, le facteur de nécrose tumorale, le thromboxane, le facteur tissulaire, la thrombine et l'excitotoxicité du glutamate.

Beaucoup de ces molécules toxiques apparaissent comme une réaction secondaire à des blessures traumatiques et à d'innombrables troubles pour submerger le tableau clinique et l'issue de la maladie. Pour cette raison, les actions biologiques et l'utilité thérapeutique du DMSO ont à peine été effleurées malgré des milliers d'articles indiquant son potentiel clinique.

Nous espérons que ce livre servira de guide pour expliquer les nombreuses facettes du fonctionnement du DMSO et pour ouvrir de nouvelles portes dans la recherche de meilleures façons d'aider les malades et les souffrants.

Ce livre intéressera les professionnels de la santé, les cliniciens, les scientifiques de base et les consommateurs soucieux de leur santé qui souhaitent en savoir plus sur la diversité biologique et les applications médicales du DMSO.

Chapitre 1 : Chimie du DMSO

Structure chimique et propriétés du DMSO

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) a été synthétisé pour la première fois en 1866, et la découverte a été rapportée un an plus tard par le chimiste organique russe Alexander Saytzeff. Les autres noms communs du DMSO sont le méthylsulfoxyde et le méthylsulfinylméthane. Un sulfoxyde est un composé chimique contenant une fonction sulfinyle attachée à deux atomes de carbone. La molécule de DMSO a une structure pyramidale contenant des atomes de soufre, d'oxygène et de carbone. L'atome de soufre est au centre, tandis que les deux groupes méthyle, l'atome d'oxygène et une paire d'électrons non liés sont situés aux coins (figure 1.1). L'atome de soufre sert de dipôle positif et active les atomes d'hydrogène des groupes méthyle, les rendant faiblement acides et très résistants à l'élimination dans les réactions radicalaires et ne permettant l'élimination que par des réactifs fortement basiques tels que l'hydrure de sodium.

Le DMSO est produit comme sous-produit de la pâte à papier. La lignine, dans les déchets de liqueur de pâte kraft, est un polymère de structure inconnue et la principale source de DMSO. La synthèse du DMSO est dérivée du sulfure de diméthyle, un sous-produit de la fabrication du papier.

Le bois contient environ 25 à 30 % de lignine et des eaux usées de sulfite jusqu'à 6 %. Le DMSO est commercialisé aux États-Unis par Gaylord Chemical Corporation, qui fabrique également la qualité très pure de DMSO pour l'administration de médicaments et les applications de soins de santé.

La principale impureté présente dans le DMSO est l'eau, et le solvant purifié absorbera facilement la vapeur d'eau s'il est exposé à l'atmosphère.

Les solvants sont classés comme polaires ou non polaires, et la mesure la plus courante de la polarité du solvant est la constante diélectrique.

La liaison soufre-oxygène dans le DMSO est assez polaire, de sorte que le liquide a une constante diélectrique élevée. Cette polarité et cette géométrie conduisent à une organisation considérable à l'état liquide dans laquelle les molécules de DMSO sont associées en chaînes par attraction dipolaire. Les électrophiles sont des atomes, des molécules et des ions qui se comportent comme des accepteurs d'électrons. Les réactifs nucléophiles tels que le DMSO se comportent comme des donneurs d'électrons. Le centre de soufre dans le DMSO est nucléophile envers les électrophiles mous, qui sont des molécules qui acceptent facilement les électrons lors d'une étape de réaction primaire, tandis que l'oxygène est nucléophile envers les électrophiles durs, c'est-à-dire les électrons à charge positive difficilement délocalisables.

Les liquides avec une constante diélectrique élevée tels que le DMSO et l'eau ont une plus grande solubilité des substances lorsqu'ils sont immergés dans un milieu.

Pour cette raison, la constante diélectrique élevée du DMSO, qui est plus élevée que la plupart des liquides organiques, en fait un solvant universel unique. (Tableau 1.1).

La présence d'une structure liquide et de forces d'association se traduit par un point de congélation assez élevé, une faible entropie de fusion, un point d'ébullition élevé et une forte entropie de vaporisation (Tableau 1.1). Le DMSO est l'un des solvants les plus exceptionnels et les plus largement utilisés en chimie organique. Il est miscible à l'eau et facilement soluble dans presque tous les solvants organiques tels que les alcools, les esters, les cétones, les solvants chlorés et les hydrocarbures aromatiques. Le DMSO a été utilisé avec des milliers de composés organiques pour déterminer la force quantitative d'un acide en solution (valeur pKa).

La polyvalence du DMSO à la fois comme solvant et comme réactif s'explique en partie par les caractéristiques nucléophiles dipolaires de la molécule, qui sont dues à la disponibilité de paires d'électrons libres aux extrémités oxygène ou soufre. La raison en est que ces électrons peuvent être partagés ou transférés à d'autres protons. Il a été souligné par Szmant que bien que le DMSO ne soit pas le donneur d'hydrogène que l'eau est, il est supérieur à l'eau dans les associations basées sur l'induction de dipôles dans les cycles aromatiques et les liaisons méthylmercapto et disulfure. Cette altération de la configuration des structures protéiques immobiles induite par les sites d'échange du DMSO avec les molécules d'eau liées pourrait expliquer la capacité de pénétration du DMSO à travers la peau des humains et des animaux.

Le DMSO est un fluide inodore, incolore, transparent, hygroscopique sur une large plage de températures avec un goût légèrement amer. Il a un faible niveau de toxicité, et cette question est discutée en détail dans la section « Tératologie et DL » du chapitre 2. Le DMSO s'évapore lentement à pression atmosphérique normale en raison de son point d'ébullition élevé (189 °C). A son point d'ébullition, le DMSO peut se décomposer et présente un risque d'explosion.

Une réaction explosive peut également se produire lorsque le DMSO est combiné avec des composés halogénés, des nitrures métalliques, des perchlorates métalliques, de l'hydruure de sodium, de l'acide périodique et des agents fluorants. Lorsque le DMSO est mélangé à de l'eau, une chaleur considérable est libérée. La chaleur dégagée par le DMSO mélangé à l'eau indique qu'une interaction plus forte entre le DMSO et l'eau a lieu que celle entre les molécules de DMSO elles-mêmes.

Étant donné que la plupart des produits chimiques utilisés dans la formulation des médicaments contiennent des milliers d'électrons, le comportement de ces électrons dans les réactions chimiques est difficile à prévoir, d'autant plus que le produit chimique devient plus complexe, car le processus régissant le mouvement d'un électron dépend du mouvement de tous les autres. En revanche, le DMSO est une

molécule simple avec seulement 90 électrons en orbite autour de leurs noyaux et est composé de 3 atomes de carbone, 6 atomes d'hydrogène, 1 de soufre et 1 atome d'oxygène.

Solvatation du DMSO et activité chimique

En tant que solvant aprotique dipolaire, le DMSO diffère des solvants protiques, tels que l'eau et les alcools, car il a tendance à accepter plutôt qu'à donner des protons. En chimie, un solvant protique est un solvant qui a un atome d'hydrogène lié à un oxygène (comme dans un groupe hydroxyle) ou à un azote (comme dans un groupe amine). Les molécules de ces solvants peuvent donner un H^+ (proton). Ainsi, les solvants protiques sont ceux qui sont capables de liaison hydrogène, ce qui implique qu'ils doivent avoir des liaisons O-H ou N-H dans leur structure. Dans la plupart des cas, les solvants aprotiques comme le DMSO dans divers milieux liquides n'agissent pas comme un acide ou une base.

Les exemples les plus courants de solvants protiques seraient l'eau, les alcools et les acides carboxyliques, qui ont tous des liaisons O-H dans leurs structures. Les solvants aprotiques, en revanche, sont ceux qui ne donnent pas de protons. Ces solvants, y compris le DMSO, ont généralement des constantes diélectriques élevées et une polarité élevée. La polarité élevée fait référence à la nature polaire d'une molécule qui lui permet d'avoir des propriétés intéressantes, comme être un solvant universel et posséder une tension superficielle élevée. Généralement, un solvant de faible polarité est dit non polaire si sa constante diélectrique est inférieure à 15. Chaque matériau a une constante diélectrique, y compris les solvants. Généralement, la constante diélectrique du solvant fournit une mesure approximative de sa polarité. Plus la constante diélectrique est élevée, plus la molécule est polaire. L'eau, le solvant le plus courant connu, est hautement polaire et a une constante diélectrique de 80 à 20 °C, tandis que le DMSO a une constante diélectrique de 47 à la même température et est considéré comme un solvant dipolaire.

Étant aprotique, le DMSO peut tolérer des bases relativement fortes et peut dissoudre une large gamme de solutés tout en étant miscible avec de nombreux autres solvants, une propriété caractéristique des composés polaires.

Le DMSO est également une molécule amphiphile. La propriété d'être amphiphile fait référence à un composé chimique qui possède à la fois des propriétés hydrophiles (qui aiment l'eau) et lipophiles (qui aiment les graisses). Les molécules amphiphiles présentent une structure moléculaire spéciale qui contient à la fois une partie polaire qui aime l'eau (hydrophile) et une partie non polaire qui déteste l'eau (hydrophobe). La polarité élevée du DMSO lui permet de dissoudre de nombreux composés que les autres solvants ne peuvent pas. Cette propriété polaire s'avère très importante pour déterminer les structures particulières formées par les molécules amphiphiles.

Les amphiphiles sont une classe spéciale de molécules tensioactives appelées

tensioactifs. Ils sont appelés tensioactifs car ils ont les propriétés uniques de s'adsorber à diverses interfaces, par exemple, huile-eau et air-eau, tout en modifiant simultanément les propriétés de l'interface. La partie hydrophile d'une molécule amphiphile est une molécule polaire appelée tête, tandis que la partie hydrophobe, appelée queue, est une chaîne hydrocarbonée. Lorsque le fluide est de l'eau, les termes parties hydrophile et hydrophobe peuvent être utilisés, respectivement, pour décrire des tensioactifs. Habituellement, les tensioactifs sont classés en fonction de la structure chimique de leurs groupes hydrophiles. En médecine, des molécules amphiphiles telles que des glycolipides ou des sphingolipides peuvent être trouvées dans une membrane biologique ayant un groupe terminal polaire hydrosoluble attaché à une chaîne hydrocarbonée insoluble dans l'eau. Dans de telles membranes biologiques, les parties polaires des molécules lipidiques restent dans l'eau, mais les chaînes hydrocarbonées sont localisées dans la phase non polaire.

Repliement des protéines

L'énergie potentielle des interactions dipolaires est importante pour les organismes vivants. L'effet le plus important des interactions dipolaires sur les organismes vivants est leur effet sur le repliement des protéines. Chaque processus biologique impliqué dans la synthèse des protéines, de la liaison d'acides aminés individuels à la formation de structures secondaires, tertiaires et même quaternaires, dépend des interactions dipôle-dipôle. L'interaction dipolaire du DMSO peut être à la base de ses nombreuses actions biologiques sur les organismes vivants. Par exemple, la capacité unique du DMSO à pénétrer les tissus vivants, y compris la peau, sans causer de dommages importants est très probablement liée à sa nature relativement polaire, sa capacité à accepter les liaisons hydrogène et sa structure relativement petite et compacte.

Le DMSO est métabolisé en diméthylsulfone, qui est excrété dans l'urine et les fèces. L'autre métabolite du DMSO, le sulfure de diméthyle, est éliminé par la peau et par l'haleine, dégageant une odeur proche de l'ail. Le sulfure de diméthyle est normalement présent à des niveaux très faibles chez les personnes en bonne santé à des concentrations inférieures à 7 nM dans le sang, environ 3 nM dans l'urine et 0,13-0.5 nM à l'expiration.

Amélioration de la perméabilité

La couche cornée représente la première barrière aux molécules qui pénètrent dans la peau. L'une des approches permettant de surmonter cette barrière afin de délivrer des molécules actives dans ou via la peau consiste à utiliser des agents chimiques améliorant la perméabilité, tels que le DMSO. Le DMSO peut également agir comme vecteur d'autres substances, une caractéristique qui a été initialement démontrée lorsque le DMSO a été administré par voie topique avec des composés tels que l'héparine, l'insuline, le salicylate de sodium, le colorant bleu Evans, la sulfadiazine,

l'aminophylline et le thioTEPA, et que ces substances ont été transportées à travers la vessie urinaire intacte du chien. Ces résultats sont cohérents avec la preuve expérimentale que de fortes concentrations de DMSO fluidifient les lipides du stratum corneum pour augmenter la perméabilité.

Le DMSO favorise également la pénétration lipophile et hydrophile de nombreuses substances à travers la peau, notamment les agents **antiviraux, les antibiotiques et les stéroïdes**. Cette capacité du DMSO a conduit à un certain nombre de préparations commerciales qui combinent ces substances avec du DMSO pour une application topique. L'efficacité de perméation cutanée de nombreuses substances combinées au DMSO **nécessite une concentration supérieure à 60 % de DMSO, ce qui peut provoquer des papules et un érythème de la couche cornée**.

Après l'application topique de DMSO, un goût légèrement amer peut être ressenti sur la langue en quelques secondes, qui est rapidement suivi d'une odeur désagréable sur l'haleine due au sulfure de diméthyle, un métabolite de dégradation du DMSO.

DMSO comme chaperon chimique

Une propriété structurelle intéressante du DMSO est son action de chaperon moléculaire ou chimique.

Les chaperons chimiques ont été définis pour la première fois lors de l'étude des protéines mutantes du régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose. Les chaperons chimiques sont de petites molécules qui peuvent stabiliser de manière non sélective des protéines mutantes et ont la capacité, dans certains cas, de secourir des mutants de repliement de protéines dans les cellules pour les aider à se plier. **Cette caractéristique peut être très utile dans les maladies dites conformationnelles ou de repliement**, comme nous le verrons plus loin dans le texte. Les chaperons chimiques n'aident pas seulement au repliement des protéines, mais fournissent également un type **de système de contrôle de la qualité dans lequel ils reconnaissent, retiennent et ciblent les protéines mal repliées en vue de leur dégradation éventuelle**.

On sait que de nombreuses maladies humaines surviennent à la suite de mutations ponctuelles ou de délétions dans des gènes qui codent pour des protéines essentielles. Dans de nombreux cas, ces mutations et délétions ne détruisent pas totalement l'activité biologique du gène spécifique, mais n'entraînent que de subtiles anomalies de repliement qui peuvent conduire à la rétention de la protéine nouvellement synthétisée dans le réticulum endoplasmique de la cellule par les actions du système de contrôle de la qualité cellulaire.

Par exemple, le DMSO agissant comme un chaperon chimique a été utilisé dans des cellules rénales canines du réticulum endoplasmique exprimant des mutants impliqués dans le diabète insipide néphrogénique et a montré une amélioration de la maturation et un sauvetage de la membrane plasmique. L'action protectrice du DMSO

sur ce modèle serait due à une augmentation de l'hydratation relative qui se forme autour d'un polypeptide, induisant ainsi un emballage plus serré de la protéine et une stabilisation de la conformation de la protéine.

Les protéines sont les chevaux de trait biologiques qui assurent les fonctions vitales de chaque cellule. Les protéines existent sous forme de polypeptides dépliés ou de chaînes d'acides aminés et dérivent d'une séquence d'acide ribonucléique messager (ARNm) en une chaîne linéaire d'acides aminés. Ces acides aminés interagissent les uns avec les autres et, après repliement, vont créer une structure en 3D avec des fonctions biologiques spécifiques et essentielles. Si le polypeptide ne se replie pas correctement, il ne fonctionnera pas correctement et pourra endommager la cellule.

Le problème des protéines est que, dans certaines circonstances, elles peuvent être mal repliées, c'est-à-dire pliées de manière incomplète ou incorrecte. Ce mauvais repliement peut entraîner une maladie grave car leur structure moléculaire correcte est dégradée, dénaturée ou perdue, et leur fonction spécifique dans l'organisme ne fonctionne plus. On estime qu'environ la moitié des maladies humaines sont causées par des défauts de repliement des protéines, ce qui fait de ce phénomène une question médicale d'une importance manifeste.

Les défauts de repliement peuvent entraîner des troubles neurodégénératifs. Ces troubles comprennent la maladie de Gaucher (bêta-glucocérébrosidase mal repliée), le syndrome de Marfan (fibrilline mal repliée), la maladie de Fabry (alpha galactosidase mal repliée) et la rétinite pigmentaire 3 (rhodopsine mal repliée). En outre, certains cancers peuvent être associés à des protéines mal repliées qui deviennent dysfonctionnelles. Un exemple est la maladie de von Hippel Lindau, un syndrome cancéreux héréditaire à transmission dominante qui entraîne une variété de tumeurs malignes et bénignes du cerveau, de la moelle épinière, de l'œil, du rein, du pancréas et des glandes surrénales et qui est causé par une mutation génétique codant pour la protéine suppresseur de tumeur connue sous le nom de pVHL.

Les troubles du mauvais repliement des protéines ne sont pas nécessairement caractérisés par la disparition d'une protéine mais par son dépôt en agrégats insolubles au sein de la cellule. Les maladies causées par l'agrégation de protéines comprennent la maladie d'Alzheimer, où des dépôts excessifs de bêta-amyloïde et de tau se trouvent dans le cerveau ; diabète de type 2, où les dépôts d'amyline s'accumulent ; la maladie de Parkinson, où les dépôts cérébraux d'-synucléine sont caractéristiques ; et les encéphalopathies spongiformes telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob, décrites plus tard. L'amylose héréditaire à transthyrétine est causée par l'agrégation de transthyrétine dans divers tissus, tels que le cœur où une insuffisance cardiaque congestive peut suivre ou les nerfs où la neuropathie périphérique se produit souvent.

L'une des activités biologiques les plus cruciales des cellules consiste à appliquer le repliement correct d'un polypeptide nouvellement produit dans la lumière du réticulum endoplasmique de la cellule en une conformation ou un complexe 3D. Cela

garantit la stabilité, le trafic intracellulaire et le ciblage de la protéine vers sa destination finale et l'initiation de sa fonction spécifique. Les molécules de protéines dans un tampon aqueux sont en équilibre entre les états déplié et replié, et lorsqu'un osmolyte protecteur est ajouté au tampon, tel que le DMSO, il y a un déplacement de cet équilibre vers la forme conformationnelle correcte de la protéine. Cependant, tous les osmolytes ne sont pas utiles dans le repliement des protéines, et le plus connu pour dénaturer les protéines est l'urée, une molécule très simple qui est un déchet du métabolisme de l'azote que l'on trouve normalement dans toutes nos cellules.

Les protéines qui ont une conformation particulièrement compliquée ou instable ne peuvent parfois pas atteindre leur forme correctement pliée ou assemblée. Dans ces cas, d'autres chaperons chimiques spécialisés peuvent les aider à revenir de leur état mal plié à leur forme pliée correcte. On ne sait pas comment les chaperons chimiques sont capables de stabiliser de manière non sélective les protéines mutantes et de faciliter leur repliement approprié. Une théorie est que les chaperons chimiques peuvent faciliter le repliement correct d'un polypeptide essentiellement en dépliant des structures mal repliées avant leur assemblage final.

Les enzymes connues sous le nom de protéases peuvent dégrader les protéines qui se sont mal repliées en clivant les liaisons peptidiques via une réaction d'hydrolyse. Le processus de dégradation des protéines implique la formation d'un complexe avec la protéase, qui après clivage permet aux acides aminés libérés d'être réutilisés par la cellule.

Les chaperons chimiques sont généralement osmotiquement actifs et comprennent, outre le DMSO, le glycérol et l'eau deutérée. Ces chaperons sont actuellement à l'étude dans les troubles de la conformation où se produisent des mutations impliquant un repliement incorrect des protéines.

La recherche chimique sur les chaperons s'est largement concentrée sur le système nerveux central en raison de la sensibilité de ce système aux maladies du repliement. Cette sensibilité au mauvais repliement des protéines est due à l'incapacité du système nerveux central à se régénérer après la mort neuronale.

Les chaperons chimiques sont généralement osmotiquement actifs, et c'est le cas du DMSO, du glycérol et de l'eau deutérée. Les composés osmotiquement actifs sont connus pour être potentiellement utiles dans le traitement ou la prévention des troubles de la conformation où le repliement des protéines est erroné.

Par exemple, la maladie de Creutzfeldt-Jakob est une forme de lésion cérébrale qui peut entraîner le développement rapide de mouvements involontaires accrus et une démence progressive. Le tissu cérébral développe des trous un peu comme une éponge, d'où le nom d'encéphalopathie spongiforme, qui, comme son nom médical, prend un aspect spongieux. Cette issue encéphalopathique est due à une protéine infectieuse appelée prion. Les prions sont des protéines mal repliées qui se répliquent

en convertissant leurs homologues correctement repliés en agissant comme un modèle pour guider le mauvais repliement chronique de plusieurs protéines en une forme de prion. Il est théorisé qu'un changement de conformation de la protéine prion cellulaire normale (PrP^C) est l'étape décisive dans la formation de la PrP tremblante anormale^{Sc} isoforme.

Le prion trouvé dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob peut devenir rapidement mortel car il induit le repliement des protéines natives dans l'état pathologique. On a découvert que le DMSO et le glycérol inversent la forme mutée du prion de la forme tremblante (PrP^{Sc}), la protéine responsable de l'apparition de la maladie à prions, l'espoir de guérir ou de gérer la maladie de Creutzfeldt-Jakob et d'autres troubles du repliement des protéines.

Bien que le mécanisme par lequel la PrP^C est converti en PrP^{Sc} reste obscur, le DMSO a été utilisé comme chaperon chimique et solvant stabilisant les protéines pour explorer la possibilité de retarder la formation de PrP^{Sc} dans les cellules de neuroblastome de souris infectées par la tremblante. Il a été constaté que le DMSO s'est avéré efficace pour réduire l'étendue de la PrP^C conversion en sa forme insoluble dans les détergents dans les cellules ScN2a, un modèle de cellules de neuroblastome infectées par la tremblante.

La confirmation de ces résultats a été rapportée par Shaked et son groupe. Ils ont montré que le DMSO agissait comme un chaperon chimique pour inhiber partiellement l'agrégation de la PrP^{Sc} ou celle de son noyau résistant aux protéases, désigné PrP 27-30, la principale protéine prion de la tremblante.

De ce point de vue, le DMSO pourrait être utile dans les troubles de la conformation où le mauvais repliement des protéines peut jouer un rôle important dans le processus pathologique. De tels troubles protéiques conformationnels, comme mentionné précédemment, incluent ostensiblement des troubles neurodégénératifs tels que la **maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson**, qui partagent certaines caractéristiques avec les maladies à prions.

Le DMSO a été utilisé comme chaperon chimique dans la maladie neurodégénérative autosomique de **Machado-Joseph, un type d'ataxie spinocérébelleuse** affectant le contrôle musculaire et la coordination des membres supérieurs et inférieurs. La maladie est causée par un gène qui contient de longues répétitions irrégulières du code CAG, produisant la forme tronquée d'une protéine mutée appelée ataxine-3.

L'ataxine-3 provoque l'agrégation et la mort cellulaire in vitro et in vivo. Dans une étude in vitro de Yoshida et al., les gros agrégats intracellulaires étaient remarquablement diminués lorsqu'ils étaient exposés à 0,5 % de DMSO. **À cette concentration, le DMSO a également supprimé de manière significative la fréquence de mort des neurones et des cellules non neuronales.**

Ces études suggèrent que l'utilisation du DMSO dans les troubles de la

conformation est un domaine de recherche moléculaire qui pourrait fournir une compréhension fondamentale de comment et pourquoi les protéines se replient mal et des indices quant à leur traitement éventuel.

En raison de la nature pléiotropique du DMSO, il est raisonnable de supposer que la configuration structurale de cette molécule peut avoir la capacité de cibler un large éventail d'événements pathogènes qui émergent d'un traumatisme et d'une maladie de manière aiguë ou chronique. Cela soulève la possibilité alléchante que des recherches plus poussées sur la structure du DMSO puissent découvrir d'autres molécules plus puissantes et efficaces avec des propriétés moléculaires et chimiques similaires à celles du DMSO.

DMSO comme électrolyte

L'une des utilisations chimiques les plus curieuses trouvées pour le DMSO au cours des dernières années est celle d'électrolyte dans les batteries rechargeables. Les batteries rechargeables sont largement utilisées dans la société moderne pour les appareils portables grand public, les démarreurs automobiles, les outils électriques, les véhicules légers tels que les vélos électriques, les fauteuils roulants motorisés, les voiturettes de golf, les générateurs de secours et le stockage d'électricité à grande échelle dans les réseaux intelligents. Les performances des batteries rechargeables dépendent essentiellement de la thermodynamique et de la cinétique des réactions électrochimiques mises en jeu dans les composants. Les composants sont constitués d'une anode, d'une cathode, d'un électrolyte et d'un séparateur de cellules. Des efforts considérables ont été consacrés au cours de la dernière décennie au développement de batteries avancées avec une grande capacité, une densité d'énergie et de puissance élevée, une sécurité élevée, une longue durée de vie, une réponse rapide et un faible coût.

Prototype lithium-oxygène ($\text{Li}^+\text{-O}_2$) les batteries sont généralement constituées d'un métal Li^+ anode, un O_2 poreux cathode de diffusion et un électrolyte organique. Le DMSO a été proposé comme électrolyte pour Li^+ Piles O_2 . Le fonctionnement dépend de la réduction de O_2 à la cathode en O^{2-} , qui se combine avec Li^+ de l'électrolyte pour former du Li_2O_2 lors de la décharge. La réaction inverse se produit lorsque la batterie est en charge.

Un électrolyte idéal est considéré comme un électrolyte à faible volatilité et haute solubilité dans l'oxygène et inerte vis-à-vis des radicaux superoxydes. Il a été rapporté qu'une réaction électrochimique dans les batteries Li_2O_2 utilisant un électrolyte à base de DMSO a été obtenue et a montré que la résistance de la batterie après récupération de charge était considérée comme très bonne par rapport à celle produite par des batteries neuves. Les auteurs de cette étude ont conclu qu'une bonne performance de taux supérieure, reflétée par une capacité de décharge élevée et un faible potentiel de charge avec une cathode optimisée, a été observée lorsque le DMSO était utilisé dans

des batteries Li_2O_2 rechargeables par rapport à d'autres électrolytes.

Ces découvertes pourraient ouvrir de nouvelles possibilités passionnantes pour promouvoir le développement de batteries Li- O_2 rechargeables, en particulier celles utilisées pour alimenter les automobiles hybrides et électriques. Cependant, les batteries lithium-ion pour automobiles électriques peuvent ne pas être pratiques en raison de l'énergie de charge insuffisante qui est générée. Néanmoins, cette lacune peut être comblée en utilisant des batteries Li-air rechargeables et non aqueuses qui utilisent du carbone, qui est plus léger et moins cher et réagit avec l'oxygène de l'air ambiant pour produire un courant électrique. En fait, une batterie lithium-air peut contenir en toute sécurité 10 fois plus d'énergie que les meilleures batteries lithium-ion actuellement disponibles sur le marché. De nouvelles recherches sont actuellement menées où le matériau à base de carbone utilisé pour la cathode est remplacé par un autre matériau, contenant des nanoparticules d'or inertes, et avec du DMSO comme électrolyte qui remplace les polycarbonates ou les polyéthers qui servaient autrefois d'électrolytes. Le DMSO est préféré pour cette réaction car il est moins susceptible de réagir avec la cathode, est 10 fois plus rapide que les batteries Li-air précédentes contenant des cathodes de carbone, et dépense beaucoup moins de perte de puissance lorsque la batterie est en charge ou en décharge.

En raison de ses propriétés de dissolution et de sa perméabilité élevée, le DMSO a une application étendue en tant que nettoyant de composants électroniques, en tant que solvant de démoulage pour le moulage de pièces de moteur et en tant qu'agent de nettoyage d'usine.

Le DMSO peut ligaturer des atomes métalliques en se liant de l'une des deux manières possibles : par l'atome d'oxygène ou par l'atome de soufre.

Cryoprotection

La conservation du matériel biologique pendant une période prolongée peut être réalisée par le procédé connu sous le nom de cryoconservation. Cette technique consiste à congeler des tissus humains ou animaux à des températures inférieures à zéro. Cet état gelé empêche efficacement les réactions chimiques de se produire et de causer des dommages aux matériaux, leur permettant ainsi de rester viables pour un usage médical plus tard. Les deux principaux avantages de la cryoprotection des tissus sont le stockage et le transport du matériel congelé au moment et à l'endroit où il est nécessaire.

Un problème lié à la cryoprotection est que le matériau à congeler peut contenir une quantité considérable d'eau, ce qui peut créer des cristaux de glace lorsqu'il est congelé, causant des dommages mortels aux tissus.

La congélation non protégée des tissus étant mortelle, les cryoconservateurs sont utilisés à très basse température pour préserver les cellules et les tissus vivants structurellement intacts. Les cryoprotecteurs peuvent réduire la quantité de glace

formée à n'importe quelle température, mais pour être biologiquement acceptables, ils doivent pouvoir pénétrer dans les cellules et avoir une faible toxicité. De nombreux composés ont de telles propriétés, y compris le DMSO, le glycérol, l'éthanediol, le propylène glycol et le formamide, mais nécessitent souvent des concentrations élevées de l'agent cryoprotecteur. Le DMSO est souvent le cryoprotecteur préféré car il a été démontré qu'il cause le moins de dommages aux tissus congelés.

Le DMSO est un cryoprotecteur couramment utilisé également en raison de sa haute solubilité dans l'eau, de sa pénétrabilité rapide et de ses dommages osmotiques réduits à des concentrations élevées normalement utilisées dans les protocoles de cryoconservation.

Le rôle des greffes de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des tumeurs malignes hématologiques et non hématologiques est maintenant largement utilisé en clinique. La préservation et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques sont une partie importante du traitement des patients cancéreux qui ont subi une chimiothérapie à haute dose et une irradiation pour des cancers tels que le lymphome et la leucémie. Le DMSO est un cryoconservateur courant pour ces cellules, qui sont dérivées de la moelle osseuse, du système circulatoire périphérique ou du sang du cordon ombilical. Le DMSO est choisi comme cryoprotecteur standard car il prévient le mieux les dommages causés par le gel aux cellules vivantes.

De nombreux rapports sont apparus dans la littérature concernant les effets indésirables des cellules souches conservées au DMSO après transplantation chez les receveurs. Ces réactions comprennent des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, des frissons, des arythmies cardiaques, des symptômes neurologiques et un arrêt respiratoire. Ces effets indésirables des greffes de cellules souches conservées dans le DMSO peuvent être causés par la quantité de perfusion utilisée, la quantité de cellules perfusées et la vitesse de perfusion.

Ces effets indésirables sont pour la plupart transitoires et peuvent être minimisés lorsque la perfusion est optimisée en fonction de l'état de santé de chaque patient. De plus, lorsque le DMSO est utilisé avec une solution saline normale et de l'albumine à une concentration de 10 %, l'incidence de ces réactions toxiques est diminuée. Les effets indésirables graves après une greffe de cellules souches sont rares bien que, lorsqu'ils surviennent, les patients peuvent nécessiter un traitement clinique. Une astuce qui a montré des propriétés antiémétiques à la suite de greffes de cellules souches utilisant du DMSO comme cryoprotecteur est l'utilisation de sucettes glacées à l'orange. Le soulagement des nausées et des vomissements peut être dû à l'action vasoconstrictrice de la glace sur l'estomac et au masquage de l'odeur d'ail du DMSO par la saveur orange de la glace.

Un cocktail robuste et à congélation lente contenant du DMSO et de l'hydroxyéthylamidon dans une solution saline a récemment été développé pour congeler des cellules souches pluripotentes humaines avec un taux de récupération élevé (80 %) des cellules après décongélation. La méthode n'a pas encore été testée

cliniquement sur des patients, mais promet de permettre le stockage de cellules souches pluripotentes humaines facilement, efficacement et économiquement à l'avenir.

Le potentiel de la cryobiologie gonadique dans la conservation de la fertilité est maintenant pleinement réalisé. La congélation du sperme pour préserver la fertilité masculine est une option disponible pour les hommes subissant une chimiothérapie stérilisante.

Le DMSO est le cryoprotecteur le plus couramment utilisé dans de nombreux hôpitaux comme procédure standard pour la transplantation autologue de cellules progénitrices du sang périphérique pour le traitement des tumeurs malignes chimiosensibles.

DMSO dans la mer et l'atmosphère

Une odeur de mer salée peut généralement être ressentie lorsque l'on est près de l'océan, mais l'odeur ne provient pas uniquement du sel. L'odeur provient des calottes blanches poussées par le vent et des vagues déferlantes, composées non seulement de sel mais aussi de gaz qui se diffusent à travers l'interface air-mer, dont beaucoup sont synthétisés et émis par les microalgues et dégradés par les bactéries et le phytoplancton. L'un de ces gaz que l'on trouve dans les eaux de surface des océans est le sulfure de diméthyle, un métabolite du DMSO avec un composé à base de soufre qui a une forte odeur caractéristique. Alors que le sulfure de diméthyle peut sembler être un polluant nocif, il s'agit d'un gaz biogénique produit naturellement essentiel pour les cycles biogéochimiques de la terre.

Le soufre est également un élément de la terre et est essentiel à la vie. C'est le huitième élément le plus répandu dans le corps humain, non pas sous forme de soufre lui-même mais toujours en combinaison avec d'autres éléments, le plus souvent, dans des molécules complexes et, moins souvent, dans des molécules simples telles que le DMSO.

Le DMSO peut être trouvé dans l'atmosphère. La vapeur d'eau est transférée dans l'atmosphère sous forme de sulfure de diméthyle gazeux, qui est ensuite oxydé en aérosols de sulfate troposphérique, et ces aérosols de particules se condensent sur les particules nuageuses, formant les gouttelettes d'eau qui composent les nuages. Les nuages ainsi que la vie marine peuvent affecter le bilan radiatif de la Terre et influencer considérablement sa température et son climat.

Des découvertes récentes montrent que la quantité de sulfure de diméthyle entrant dans l'atmosphère pourrait diminuer à l'avenir en raison de l'oxydation atmosphérique de ce métabolite du DMSO par les gaz à effet de serre. Une telle oxydation du sulfure de diméthyle peut entraîner des changements climatiques en augmentant l'albédo des nuages, une condition dans laquelle les nuages reflètent davantage le rayonnement solaire contribuant à l'effet de serre. L'effet de serre est un processus par lequel le

rayonnement thermique de la surface de la planète est absorbé par les gaz à effet de serre, tels que le CO₂ dans l'atmosphère, et rerayé dans toutes les directions, y compris vers la surface de la terre où la température moyenne est augmentée. À mesure que les niveaux de CO₂ augmentent dans l'atmosphère en raison des activités humaines, le pH de l'océan s'acidifie, un effet qui entraîne une baisse de la production de plancton de concentrations de sulfure de diméthyle, avec pour conséquence une diminution du sulfure de diméthyle dans l'atmosphère et un réchauffement climatique accru.

Le sulfure de diméthyle représente 95% du flux marin naturel de gaz sulfureux vers l'atmosphère, et les scientifiques estiment que le flux de sulfure de diméthyle marin fournit environ 50% de la source biogénique mondiale de soufre dans l'atmosphère. Le sulfure de diméthyle est oxydé dans l'atmosphère marine en d'autres composés contenant du soufre, tels que le DMSO et son deuxième métabolite, la diméthylsulfone, ainsi que le dioxyde de soufre, l'acide méthanesulfonique et l'acide sulfurique.

Il existe des preuves que le DMSO et son deuxième métabolite, la diméthylsulfone, peuvent être présents de manière aussi importante que le sulfure de diméthyle dans les pluies marines et les masses d'air marines. Des mesures dans les pluies du Pacifique central équatorial contenaient de 1 à 10 µg/L à la fois de DMSO et de diméthylsulfone, qui sont proches des concentrations trouvées pour le sulfure de diméthyle dans le transport marin de soufre. Cette observation suggère qu'une boucle partiellement réversible dans le cycle de transport du soufre de la pluie marine et des gaz de l'air peut fonctionner entre le DMSO et ses métabolites et pourrait jouer un rôle critique dans le climat, la température et la vie marine.

Chapitre 2 : DMSO en pharmacologie de base

Absorption, devenir et excrétion du DMSO

La **pharmacocinétique** est la branche de la pharmacologie qui traite de ce que le corps fait aux médicaments administrés. Le contraire de la pharmacocinétique est la pharmacodynamique, qui traite de ce que le médicament fait au corps. La **pharmacocinétique** d'un médicament peut être examinée en administrant le médicament à des animaux ou à des humains et en obtenant des échantillons de sang, d'urine et de fèces pour l'analyse quantitative des schémas d'adsorption, de métabolisme et d'excrétion du médicament. Le taux d'apparition et d'élimination du médicament dans la circulation sanguine ainsi que la transformation du médicament en d'autres composés lors de son passage dans le foie et l'excrétion des métabolites du médicament peuvent alors être enregistrés.

La pharmacocinétique du diméthylsulfoxyde (DMSO) après son application topique a été bien étudiée. Les résultats montrent que le DMSO a une large distribution dans les tissus et les fluides corporels. Le DMSO et son métabolite **diméthylsulfone** sont excrétés dans **l'urine et les fèces**, tandis que son deuxième métabolite, le **diméthylsulfure**, est éliminé par **l'haleine et la peau** et est responsable de l'odeur caractéristique de l'ail qui est remarquée après l'application du DMSO. La diméthylsulfone peut **persister dans le sérum 2 semaines** après une seule instillation intravésicale. Aucune accumulation résiduelle de DMSO ne se produit après son utilisation prolongée.

Des volontaires humains ont reçu du DMSO par voie orale et cutanée à une dose de 1 g/kg sous forme de solution aqueuse à 70 %. Le DMSO était rapidement absorbé lorsqu'il était administré par voie cutanée. Les concentrations sériques maximales sont survenues après 4 à 8 h. Le DMSO administré par voie orale a été rapidement absorbé, atteignant un pic sérique après 4 h. Le DMSO inchangé et son métabolite **diméthylsulfone** sont apparus dans le sérum après environ 48 h et ont persisté jusqu'à 2 semaines. L'excrétion urinaire du DMSO après administration cutanée et orale était d'environ 13 % et 30 % à 8 % de la dose, respectivement. La clairance rénale du DMSO était d'environ 14 mL/min.

Application topique de radioactifs ^{35}Le S-DMSO chez l'homme peut être observé dans le **sang après 5 min et dans les os 1 h** plus tard.

Radioactif ^{35}Le S-DMSO a été administré par voie orale à des rats. Les animaux ont été sacrifiés à des moments spécifiques et les tissus ont été testés pour la radioactivité totale. Tous les tissus ont montré une radioactivité après 30 min. Le

plasma, les reins, la rate, les poumons, le cœur et les testicules semblaient avoir des niveaux plus élevés que le foie, la graisse, l'intestin grêle, le cerveau, les muscles squelettiques et les globules rouges. Les concentrations dans les testicules, les muscles squelettiques, le cœur et le cerveau ont augmenté après 30 minutes mais sont restées pratiquement constantes dans les autres tissus. Les niveaux de DMSO étaient tombés à des valeurs minimales dans tous les tissus après 24 h. Le rapport diméthylsulfone/DMSO 4 h après administration orale de ^{35}S -DMSO s'est avéré pratiquement constant dans le foie, les testicules, les reins, la rate, l'intestin grêle, le cœur et le plasma. Les niveaux les plus bas de ^{35}S -DMSO ont été trouvés dans le cristallin de l'œil. La demi-vie de ^{35}S -DMSO s'est prolongé dans les tissus durs, et pratiquement aucun DMSO radioactif n'est trouvé dans aucun tissu 1 semaine après la dernière dose d'une administration unique ou répétée.

Des singes rhésus ont reçu des doses orales quotidiennes de 3 g de DMSO/kg pendant 14 jours, et son principal métabolite, la diméthylsulfone, a été mesuré dans le sérum, l'urine et les selles par chromatographie gaz-liquide. Le DMSO a été rapidement absorbé et a atteint un niveau sanguin à l'état d'équilibre après 24 heures, puis a été éliminé du sang dans les 72 heures suivant la fin du traitement. Le DMSO sérique a décliné de manière linéaire comme décrit par la cinétique de second ordre. La demi-vie de la diméthylsulfone dans le sérum a été calculée à 38 h et est apparue dans le sang en 2 h, atteignant une concentration à l'état d'équilibre après 4 jours de traitement. Après l'administration de DMSO, la diméthylsulfone a été éliminée du sérum après 120 h. L'excrétion urinaire de DMSO non métabolisé et de diméthylsulfone représentait environ 60 % et 16 %, respectivement, de la dose totale ingérée. L'absorption du DMSO par le singe semble similaire à celle de l'homme, mais sa conversion en diméthylsulfone et son élimination urinaire sont plus rapides chez le singe.

Pénétration

Il existe quatre variables principales qui influencent la pénétration d'un soluté à travers une membrane donnée : (1) le coefficient de diffusion à travers la membrane, (2) la concentration de l'agent dans le véhicule, (3) le coefficient de partage entre la membrane et le véhicule, et (4) l'épaisseur de la barrière membranaire. Les agents de pénétration sont conçus pour affecter une ou plusieurs de ces variables sans provoquer de modification structurelle ou chimique permanente de la barrière physiologique. La modification de l'épaisseur de la membrane est moins pratique pour l'administration de médicaments (il est difficile de concevoir des agents non toxiques qui pourraient diminuer de manière réversible l'épaisseur de la couche cornée), de sorte que la plupart des agents de pénétration, y compris le DMSO, tentent de modifier de manière réversible les variables 1 à 3 données précédemment.

Certaines preuves suggèrent que le DMSO peut augmenter la diffusion à travers la couche cornée en perturbant la fonction barrière. Cela se produit probablement par le

biais d'interactions aprotiques avec les lipides intercellulaires et peut également inclure une distorsion réversible des groupes de tête lipidiques qui produisent un arrangement de tassement plus perméable.⁸ Le DMSO peut également jouer un rôle dans la partition en formant des microenvironnements de solvant dans le tissu qui peuvent extraire efficacement le soluté du véhicule. Enfin, le DMSO peut avoir un effet solubilisant profond sur les agents moins solubles dans une variété de véhicules, augmentant la pénétration simplement en délivrant une concentration plus élevée à la barrière membranaire.

Chaperons chimiques

Les actions du DMSO en tant que chaperon chimique sont discutées au chapitre 1. Les chaperons chimiques tels que le DMSO, le glycérol, le n-oxyde de triméthylamine et d'autres petites molécules se sont avérés se stabiliser et aider au repliement des protéines.

Les **chaperons chimiques diffèrent des chaperons moléculaires**, qui sont de petites molécules présentes dans le réticulum endoplasmique. Ces chaperons chimiques diffèrent également des **chaperons pharmacologiques**, qui sont de petites molécules synthétiques qui peuvent induire un repliement correct en se liant aux domaines hydrophobes d'une protéine donnée d'une manière dépendante de l'adénosine triphosphate (ATP). Plus la cellule est ancienne, plus il est difficile de faire face au mauvais repliement des protéines. Il n'a pas été déterminé si le DMSO peut également agir comme chaperon pharmacologique. Bien que le DMSO n'ait pas été largement utilisé dans les maladies des protéines mal repliées, il peut offrir un certain espoir en tant que traitement en raison de son activité osmolytique dans la prévention de la formation d'agrégats dans les troubles du gain neurotoxique tels que la maladie d'Alzheimer (dépôt de peptide amyloïde- β dans le tissu cérébral et les enchevêtrements neurofibrillaires dans les neurones), la maladie de Parkinson (dépôt de -synucléine agrégée dans les corps de Lewy), la tremblante ou la maladie de la vache folle (production pathologique de protéine prion) et la maladie de Huntington (nombre excessif de répétitions CAG dans le gène huntingtine).

Il s'ensuit que si le DMSO réussit à traiter les troubles du gain neurotoxique, il pourrait également être utile dans les maladies de perte de fonction telles que le diabète sucré néphrogénique, la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry et la mucoviscidose. Les troubles de perte de fonction sont généralement causés par des mutations ponctuelles faux-sens. Des exemples de troubles de mutation ponctuelle sont la drépanocytose et la sclérose latérale amyotrophique. Les mutations de perte de fonction peuvent altérer les protéines de repliement normales et conduire à leur dégradation, un processus **qui pourrait être bloqué par le DMSO** et par la capacité de la cellule à essayer de rester en bonne santé. Les troubles du gain toxique impliquent des protéines qui ne parviennent pas à se replier dans leur configuration normale et, dans leur état mal replié, elles peuvent devenir toxiques d'une manière ou d'une autre

et s'agréger rapidement, entraînant la formation de corps d'inclusion qui finissent par entraîner la mort cellulaire.

DMSO comme analgésique

De nombreuses cultures anciennes croyaient que la douleur était un test de foi ou une punition par les dieux pour la folie humaine. Le remède contre la douleur était d'apaiser la colère des dieux avec de la magie, des rituels ou des sacrifices d'animaux et d'humains.

Les philosophes antiques considéraient la douleur comme une émotion. Aristote dans son *Éthique à Nicomaque* considérait la douleur non pas comme une sensation nocive interne, mais comme des esprits entrant dans le corps blessé pour affecter l'âme. Cette explication selon laquelle la douleur était une force externe qui pénétrait dans le corps et pouvait être traitée par la prière a duré des siècles. Cette pensée a été en partie remplacée par les découvertes au XVIIe siècle d'une théorie mécaniste pour expliquer la douleur. L'une des premières expositions de la mécanique de la douleur a été les écrits descriptifs de 1644 du philosophe et mathématicien français René Descartes, qui a proposé une approche plus pragmatique de la douleur. Descartes croyait à juste titre que la douleur ne venait pas de l'extérieur mais plutôt de l'intérieur du corps où elle se rendait par les nerfs jusqu'au cerveau.

La douleur est la raison la plus courante pour laquelle les gens demandent de l'aide médicale et est une plainte majeure dans une multitude de conditions médicales et de troubles. Il est de notoriété publique depuis des milliers d'années que la douleur aiguë ou chronique peut nuire considérablement à la qualité de vie d'une personne et à ses fonctions quotidiennes normales.

Laine a décrit trois types de douleur. Premièrement, il y a la douleur **nociceptive**, qui agit comme un système d'alerte précoce et de **protection** qui peut ressentir un stimulus nocif, tel qu'un objet trop chaud ou froid, ou trop tranchant, et réagir pour minimiser la douleur.

Le deuxième type de **douleur est inflammatoire** et survient lorsqu'il y a une lésion tissulaire, par exemple, avec une articulation enflammée, une infection locale ou systémique, ou après une intervention chirurgicale.

Ce type de douleur est **adaptative** dans le sens où l'individu limite le mouvement de la partie du corps douloureuse afin de raccourcir la durée ou l'intensité de la douleur et d'accélérer son éventuelle récupération.

Le troisième type de douleur est **pathologique**. La douleur pathologique n'est pas adaptative ou protectrice comme dans les types 1 et 2 mais résulte de lésions tissulaires affectant le système nerveux. Ce type de douleur peut survenir en l'absence d'inflammation ou de stimuli nocifs et peut persister longtemps lorsque les stimuli sont excessivement intenses ou prolongés. La qualité de la douleur pathologique peut être

sévère ou modérée et peut interférer avec le sommeil ou la fonction quotidienne. Dans le même temps, la douleur peut dégrader la santé et le bien-être psychologique de l'individu.

Les analgésiques, en particulier les médicaments opioïdes, sont la principale cause de décès par surdose non intentionnelle chez les adolescents et les adultes, et selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ces décès ont atteint des proportions épidémiques aux États-Unis. Le nombre de décès par intoxication médicamenteuse non intentionnelle dépasse soit les accidents de la route soit les suicides, deux des principales causes de décès aux États-Unis. L'une des raisons du surdosage et de la mort faciles à cause des narcotiques est leur puissante action en tant que dépresseurs du système nerveux central (SNC), en particulier lorsque le narcotique est associé à de l'alcool ou à un autre analgésique.

Pour ces raisons, un médicament analgésique avec une marge de sécurité élevée, qui n'a pas d'activité dépressive sur le SNC et est dépourvu de danger de surdose involontaire et de mort, a été une quête insaisissable de la Toison d'or par l'industrie pharmaceutique et par la recherche universitaire et parrainée par le gouvernement.

Ces propriétés pharmacologiques d'un agent analgésique et le fait d'éviter la mort par surdose semblaient avoir été résolus en 1964 lorsque Jacob et al. ont d'abord rapporté le potentiel analgésique local du DMSO chez l'homme. L'utilisation du DMSO comme analgésique chez l'homme est discutée en détail au chapitre 3.

Les actions biologiques de base du DMSO en tant qu'analgésique utilisant des animaux seront examinées ici. Bien qu'il existe une littérature abondante sur les mécanismes de la douleur exercée par le DMSO dans les modèles animaux, ses propriétés physiologiques et pharmacologiques sont incomplètement comprises.

Il convient de souligner qu'il est très difficile d'utiliser des méthodes qui peuvent caractériser avec précision la sensibilité à la douleur plus chez les animaux que chez les humains en ce qui concerne sa qualité, son intensité et sa durée, et ce fait rend difficile la découverte de traitements qui améliorent vraiment les perspectives des patients souffrant de douleur. Un exemple en est les milliers d'articles écrits sur les endorphines cérébrales au cours des trois dernières décennies où le grand espoir de contrôler la douleur a été éclipsé par le fait qu'aucun traitement efficace n'a émergé de ce vaste domaine de recherche.

Dans la recherche expérimentale sur la douleur, il existe deux techniques courantes utilisées dans les modèles de rongeurs pour évaluer les agents analgésiques potentiels, le test du coup de queue et le test de la plaque chauffante. Le test de coup de queue mesure la réponse douloureuse d'un rongeur à un faisceau lumineux focalisé sur la queue de l'animal et le temps nécessaire à la queue pour secouer qui est enregistré comme le seuil de douleur. Dans le test de la plaque chauffante, le rongeur est placé sur une plaque chaude et la température est augmentée jusqu'à ce qu'une réponse nociceptive thermique soit observée, indiquée par l'animal léchant ou effleurant rapidement ses pattes arrière. Dans ces tests, une réponse de latence de base

sans l'agent analgésique est d'abord obtenue et comparée à la latence suivant l'administration de l'agent à tester.

À la suite de rapports cliniques sur l'action du DMSO pour soulager la douleur chez l'homme, des recherches sur les animaux ont été lancées pour répondre à de multiples questions quant à savoir si le DMSO était un agent analgésique et, dans l'affirmative, comment il fonctionnait.

Si l'action analgésique du DMSO n'était pas obtenue en bloquant les récepteurs de la morphine, comment la douleur était-elle soulagée chez les animaux ou les humains ?

La réponse est restée incertaine jusqu'en 1993, quand Evans et al. ont rapporté leurs résultats dans une étude où 2 %, 9 % et 15 % de DMSO ont été appliqués directement sur les nerfs surals du chat exposés. Ces nerfs sural non myélinisés médient la douleur somatique des fibres C qui se terminent sur la peau, les muscles et les capsules articulaires. Il a été constaté que la vitesse de conduction des fibres C était ralentie par 5 % de DMSO et dépendait de la concentration. À une concentration de 9 %, le DMSO a complètement bloqué la conduction des fibres C et à une concentration de 15 %, l'apparition du bloc nerveux était pratiquement immédiate (Figure 2.1). L'étude d'Evans et al. était une extension des découvertes précédentes de Sawada et Sato, qui avaient rapporté que le mécanisme impliqué dans le bloc de conduction nerveuse induit par le DMSO semblait être dû au blocage des canaux potassiques. Ces chercheurs ont observé que le DMSO provoquait une dépolarisation rapide de la membrane et une diminution de la conductance membranaire des neurones d'Aplysia, une constatation compatible avec le blocage des canaux de fuite potassiques. Ces canaux potassiques de fuite ont pour fonction de fixer le potentiel membranaire négatif des neurones. Ils diffèrent des canaux voltage-dépendants car ils sont toujours ouverts au passage des ions sodium et potassium à travers la membrane, tandis que les canaux voltage-dépendants s'ouvrent et se ferment en réponse à des changements spécifiques du potentiel membranaire.

La manière dont le DMSO affecte spécifiquement la dépolarisation des canaux potassiques n'a pas été clairement établie, mais Davis et al. ont constaté que 50 % de DMSO était nécessaire pour bloquer les contractions musculaires dans une préparation de nerf sciatique et de muscle gastrocnémien de grenouille. Fait intéressant, Becker et al. ont constaté que 75 % de DMSO bloquaient à la fois les fibres nerveuses A-delta myélinisées et les fibres nerveuses C non myélinisées (Figure 2.1). Dans une étude de petites fibres après décharge dans la moelle épinière, la moelle et le tegmentum après stimulation des nerfs radiaux et sural superficiels, Shealey ont également trouvé un blocage des impulsions douloureuses en exposant le nerf périphérique à 5 % à 10 % de DMSO, un résultat qui, selon eux, pourrait être dû au blocage des fibres C.

Les effets du DMSO et d'une solution saline contenant du DMSO ont été utilisés sur la nociception et l'inflammation induites thermiquement et chimiquement, et l'activité locomotrice après traitement a été évaluée chez des souris CD1. Ce type de

souris est un modèle animal de recherche polyvalent qui peut être utilisé dans des domaines tels que la toxicologie pour tester l'innocuité et l'efficacité de produits médicamenteux et sur des préparations nerveuses in vivo.

Le DMSO administré par voie centrale ou orale s'est avéré anti-nociception aux stimuli thermiques (test de la plaque chauffante et de la queue) et chimiques (test au formol). De plus, des administrations orales et centrales, mais non locales, de DMSO ont amélioré l'activité locomotrice chez les souris CD1.

Ainsi, les preuves collectives sur les effets analgésiques du DMSO dans la réduction de la sensation de douleur diffèrent de celles de l'anesthésie complète car elles semblent impliquer un blocage ou un blocage partiel des fibres A-delta qui médient la douleur aiguë ainsi que des fibres C qui médient les signaux somatiques. impliquant la température, le toucher sensuel et les douleurs musculaires et articulaires. Cette preuve implique que le DMSO pourrait être utile dans les **douleurs musculo-squelettiques** et les impulsions douloureuses **arthritiques aiguës**, qui sont véhiculées par les fibres A-delta légèrement myélinisées, et la douleur somatique médiée par les fibres C. Le mérite de cette conclusion sera examiné plus en détail au chapitre 3. Les effets du DMSO sur ces conditions expérimentales liées à la douleur offrent le potentiel du DMSO pour réduire ou abolir la douleur par des mécanismes apparemment distincts des opioïdes et des dangers posés par les agents prescriptifs narcotiques.

Un autre mécanisme possible exercé par le DMSO sur les récepteurs de la douleur pourrait être son effet sur l'expression excitotoxique des canaux sodiques voltage-dépendants et du glutamate, le NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et l'AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionate) comme suggéré par Hoang et al.

Les canaux sodiques sont situés dans tous les neurones sensoriels, et certains canaux sodiques sensibles à la tétrodontoxine ne se trouvent que sur les neurones sensoriels nociceptifs impliqués dans les états douloureux pathologiques. La lidocaïne, par exemple, est un anesthésique local largement utilisé qui fonctionne par le blocage des canaux sodiques, un mécanisme distinct des opioïdes.

Étant donné que le DMSO aurait un effet sur le blocage de l'entrée des ions sodium et calcium dans les cellules⁰, et plusieurs groupes de recherche ont montré que la douleur neuropathique liée au cancer a un mécanisme sous-jacent impliquant une hyperexcitabilité membranaire due à la surexpression des canaux sodiques et à l'accumulation de glutamate résultant de la régulation à la hausse des voies NMDA/AMPA, il a été suggéré que le DMSO pourrait être utilisé comme agent analgésique primaire ou adjuvant dans le contrôle de la **douleur chez les patients atteints d'un cancer avancé**.

Anti-inflammatoire

L'inflammation est une réaction protectrice localisée et complexe de l'organisme

pour éliminer les stimuli nuisibles en éliminant les facteurs incriminés et en mobilisant les molécules responsables du processus de guérison. Les stimuli dommageables peuvent impliquer, sans s'y limiter, des molécules d'adhésion, des neutrophiles, du complément, des IgG, des irritants, des cellules mourantes ou des agents pathogènes.

L'inflammation est impliquée dans les pathogénèses de l'arthrite, du cancer et des accidents vasculaires cérébraux, ainsi que dans les maladies neurodégénératives et cardiovasculaires. La phase aiguë de l'inflammation est caractérisée par l'afflux rapide de granulocytes sanguins, généralement des neutrophiles, suivi rapidement de monocytes qui se transforment en macrophages inflammatoires qui peuvent ensuite proliférer et endommager les tissus. Lorsque l'inflammation se produit au niveau ou juste sous la peau, les signes caractéristiques de l'inflammation sont la douleur (dolor), la chaleur (calor),

Un modèle classique et populaire d'induction d'inflammation expérimentale et d'hyperalgésie à partir de la formation d'un œdème est l'inflammation induite par la carraghénine dans la patte de rat. Ce modèle a été largement utilisé dans le développement de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2).

Les preuves indiquent que l'augmentation médiée par la COX-2 de la production de prostaglandine E2 (PGE2) et de prostaglandine I2 (PGI2) contribue à la sévérité des réponses inflammatoires et douloureuses dans ce modèle de patte de rat.

L'inflammation induite par la carraghénine dans la patte de rat a été utilisée par Formanek et Kovak et plus tard par Görög et Kovács pour démontrer l'action anti-inflammatoire du DMSO appliqué sur la patte de rat œdémateuse. Ces chercheurs ont montré une réduction significative de l'œdème des pattes et des membres après l'application topique de DMSO, mais aucune explication biochimique n'était disponible pour expliquer comment le DMSO exerçait son action. Les actions anti-inflammatoires du DMSO ont suscité la suspicion que son bénéfice thérapeutique pourrait s'expliquer par son activité sur les voies des prostaglandines puisqu'il était bien connu que les prostaglandines jouent un rôle clé dans la génération de la réponse inflammatoire.

Prostaglandines

Il a fallu attendre 1976 pour que Panganamala et son équipe de recherche montrent que le DMSO avait un effet sur la biosynthèse des prostaglandines. En utilisant une préparation de microsomes hépatiques, on a constaté que le DMSO stimulait la PGE1 et inhibait la PGF2 α en bloquant l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique, une réaction impliquant les métabolites endoperoxydes, PGE2, thromboxane A2 (TXA2) et PGI2. Ces auteurs ont conclu que les propriétés anti-inflammatoires démontrées par le DMSO dans ces études étaient probablement dues à sa capacité à piéger les radicaux hydroxyles et à l'inhibition de la synthèse des

prostaglandines. Les prostaglandines et le TXA2 sont collectivement appelés prostanoïdes, qui se forment lorsque l'acide arachidonique, un acide gras insaturé à 20 carbones, est libéré de la membrane plasmique par des phospholipases et métabolisé par les actions séquentielles de la prostaglandine G/H synthase ou de la cyclooxygénase (COX). La production de prostaglandine reste très faible dans les tissus non enflammés, mais lors d'une inflammation aiguë, elle augmente immédiatement avant le recrutement des leucocytes et l'infiltration des cellules immunitaires.

La présence de TXA2 dans le sang provoque une forte vasoconstriction et une agrégation plaquettaire, tandis que la formation de PGF2 α , ou PGE2, a également un effet négatif sur les systèmes vasculaire et plaquettaire, mais la réaction n'est pas aussi grave qu'avec le TXA2.⁴ Il existe actuellement de nombreuses preuves que l'inhibition de la synthèse de PGF2 α , PGE2 et TXA2 qui en résulte a pour effet de réduire l'inflammation, ainsi que de favoriser les effets antipyrétiques, antithrombotiques et analgésiques. On pense que les effets de la PGE1 et de la PGE2 sur la fonction plaquettaire sont médiés par les récepteurs des prostanoïdes qui sont liés au contrôle des niveaux intracellulaires d'AMP.

Les membranes cellulaires externes des corps jaunes de bovins contiendraient des récepteurs discrets et spécifiques pour la PGE1 et la PGF2 α . La préincubation des membranes pendant 1 h à 4°C avec des concentrations croissantes de DMSO a entraîné une inhibition progressive de la liaison du [3H]PGF2 α mais n'a eu aucun effet sur la liaison du [3H]PGE1. Il convient de noter que la PGE1 et la PGE2 sont connues pour modifier la fonction plaquettaire. De nombreuses études ont montré que la PGE1 inhibe l'agrégation plaquettaire de manière concentration-dépendante. En revanche, les effets de la PGE2 sont moins constants et ont été rapportés comme stimulant ou inhibant l'agrégation plaquettaire en fonction de la concentration de PGE2 et des conditions utilisées.

L'action du DMSO sur la PGI2, la PGE1 et la PGF2 α a conduit de la Torre à théoriser que le DMSO pourrait jouer un rôle clinique important en neutralisant les lésions tissulaires en agissant sur les voies des prostaglandines (Figure 2.2). En supposant que la lésion tissulaire soit d'une ampleur suffisante, l'une des premières réactions moléculaires à se produire dans l'organisme est une réduction immédiate de l'apport d'oxygène au tissu. Dans ce cas, la phosphorylation oxydative mitochondriale est affectée négativement et entraîne une réduction de l'ATP, la principale source d'énergie cellulaire. Lorsque la concentration d'ATP diminue, le calcium séquestré est libéré pour activer les phospholipases mitochondriales et microsomales.

Les phospholipases attaquent chimiquement les phospholipides à longue chaîne, découplant ainsi les acides gras libres estérifiés. Dans le même temps, l'inhibition de l'oxydation mitochondriale entraîne une hypoxie et une accumulation supplémentaire d'acides gras libres. Les acides gras libres polyinsaturés fournissent le substrat pour la conversion en prostaglandines. La PGI2 (prostacycline) et, dans une moindre mesure,

la PGE1 agissent comme des vasodilatateurs et des désagrégateurs plaquettaires. L'activité antiagrégante plaquettaire de la PGI₂, et de la PGE1, résulte de son augmentation des niveaux d'AMPC dans les plaquettes (Figure 2.2) ,

Il a été démontré que l'utilisation thérapeutique de la PGE1 a des effets anti-ischémiques et anti-inflammatoires chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, telles que les maladies artérielles occlusives périphériques. En outre, il a été récemment proposé que la PGE1 d'origine naturelle puisse avoir un rôle modulateur dans le développement de l'athérosclérose.

FIGURE 2.2 Actions présumées du DMSO basées sur des preuves expérimentales dérivées d'expériences sur les systèmes prostaglandine-thromboxane (PG-TX) et plaquettaires. Le DMSO stimule la prostacycline synthase pour former la prostacycline (PGI₂), un puissant désagrégateur plaquettaire et vasodilatateur. Il a été démontré que le DMSO antagonise la synthèse ou la libération de TXA₂, PGF₂ α et PGE₂ pour contrecarrer leur effet d'agrégation plaquettaire et de vasoconstriction dans les systèmes modèles. L'activité d'agrégation antiplaquettaire par PGI₂ et PGE1 résulterait d'une augmentation stimulante des niveaux d'AMPC plaquettaire par le DMSO. Voir le texte pour les détails.

En revanche, des études sur des souris ont révélé que la PGE₂ est libérée par des vaisseaux enflammés et des plaques d'athérome, et des preuves indiquent que la PGE₂ est impliquée dans la formation de thrombus plaquettaires, ce qui fait de cette prostaglandine une cible thérapeutique possible pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux ou des thromboses cardiaques.

L'une des premières observations qui a mis en évidence les propriétés anti-inflammatoires du DMSO a utilisé la lumière ultraviolette (PUVA) pour produire une réaction inflammatoire qui a tué ou réduit la prolifération des mélanocytes épidermiques dont le rôle est de protéger la peau contre le rayonnement ultraviolet. Dans un modèle de peau de souris exposé à une PUVA prolongée connue pour induire une forte réaction inflammatoire, l'application de DMSO sur la peau a augmenté la densité numérique des cellules pigmentées, permettant ainsi une meilleure récupération de la réponse inflammatoire.

Les lésions des cellules épithéliales dans des conditions d'hyperinflammation sont essentielles au développement d'une lésion pulmonaire aiguë (LPA) septique. Un modèle d'ALI utilisant la branche de cellules épithéliales alvéolaires humaines A549 a été créé pour tester les effets cytoprotecteurs des agents anti-inflammatoires, y compris le DMSO. Il a été constaté que le DMSO à 0,02 % agissait comme un

puissant antioxydant, atténuant un cocktail de médiateurs cytotoxiques composé de IL-1 β /TNF- α /IFN- γ exercé par la branche de cellules cancéreuses A549.

Les effets du DMSO sur les cytokines inflammatoires ont été rapportés dans des cellules intestinales exposées à une variété de cytokines inflammatoires in vitro. Il a été démontré que le DMSO à 0,5 % diminuait de manière significative les niveaux d'ARNm des protéines inflammatoires, notamment l'IL-, l'IL-1 α , l'IL-1 β , et réduisait de manière dose-dépendante la PGE2 dérivée de la COX-2. En outre, le DMSO a diminué la production de sécrétions d'IL- et de protéine chimioattractante de macrophage-1 (MCP-1), toutes deux de manière dose-dépendante dans les cellules intestinales. La MCP-1 est une chimiokine majeure responsable de l'induction de la migration des macrophages et semble jouer plusieurs rôles dans la croissance tumorale et les métastases.

Le métabolisme du cholestérol plasmatique et des acides biliaires a été significativement réduit par un traitement au DMSO à 2 % dans l'eau de boisson pendant 9 jours, une constatation cohérente avec la réduction de l'activité de la CH-7 alpha-hydroxylase, l'enzyme limitant la vitesse de biosynthèse des acides biliaires dans le groupe de rats traités. Bien que le mécanisme exact de cette action du DMSO sur le cholestérol et la production de bile ne soit pas clair, il n'a pas affecté la teneur en cholestérol microsomal ni la teneur en glutathion hépatique.

Ces actions du DMSO sur les cytokines toxiques pourraient être un indice majeur de son action en tant qu'analgésique et agent anti-inflammatoire puissant. En outre, les interactions complexes du DMSO dans la biosynthèse et la production de prostaglandines ont des implications importantes dans la physiologie cérébrale et cardiaque.

Maladie cardiaque

Le cœur humain reçoit environ 1/20^e de son débit cardiaque dans des conditions basales, et lorsque ce débit sanguin est réduit ou compromis, des lésions cardiaques ou la mort peuvent survenir.

Plusieurs études intéressantes ont examiné les effets du DMSO sur l'infarctus du myocarde expérimental et l'hémodynamique cardiaque. Une des premières études a rapporté que le DMSO fournissait une protection significative du cœur de rat exposé à une lésion cellulaire induite par la réoxygénation. Ce modèle de lésion anoxique des cellules cardiaques consiste à perfuser le cœur avec un perfusé anoxique suivi d'une réoxygénation avec un perfusé d'oxygène, une technique qui induit une libération rapide de créatine kinase (CK) oxygénée, provoquant une réduction du flux coronaire et une contraction cardiaque sévère avec la formation de bandes de contraction. Avant la réoxygénation, on a administré 10 % de DMSO en le mélangeant au perfusé anoxique, une action qui a entraîné une augmentation du débit coronaire, une réduction marquée de la libération d'oxygène-CK et une diminution significative du

nombre de bandes de contraction, qui est passé de 43 % dans les cœurs témoins à 23 % avec le DMSO. Cette étude indique que le DMSO a le potentiel de protéger le tissu cardiaque d'une insulte hypoxique, une capacité qui pourrait être utile dans l'ischémie cardiaque ou l'insuffisance cardiaque.

L'une des actions du DMSO dans le myocarde ischémique est d'aider à la diffusion de l'oxygène dans le tissu myocardique épais, aidant ainsi à la protection des myocytes contre l'anoxie ou l'ischémie.

Les effets de l'infusion de DMSO sur un modèle canin d'ischémie myocardique et d'hémodynamique systémique ont été rapportés par Levett et al. Des mesures horaires du débit cardiaque, de la pression du coin pulmonaire, de la pression artérielle pulmonaire, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne, du débit sanguin cérébral, de la pression intracrânienne et des gaz sanguins ont été surveillées avant et après la ligature de l'artère coronaire descendante gauche. Après 15 minutes de ligature de l'artère coronaire, une solution saline témoin ou 500 mg/kg d'une solution de DMSO à 50 % ont été injectés en bolus intraveineux (IV). Trois heures après la ligature, le débit cardiaque a augmenté de manière significative et les résistances systémiques et cérébrovasculaires ont diminué chez les animaux traités au DMSO par rapport aux témoins. Le CBF a également augmenté après le DMSO mais pas chez les témoins, et il n'y a pas eu de différences significatives dans la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne, la pression artérielle pulmonaire ou les résistances cérébrales ou pulmonaires dans le groupe témoin par rapport au groupe DMSO. Cette étude a conclu que l'infusion de DMSO dans un modèle canin d'ischémie myocardique a une activité protectrice et mérite d'être évaluée plus avant en étendant l'évolution dans le temps après l'infarctus à un contexte clinique plus réaliste.

L'étude de Levett et al. a récemment été confirmée en utilisant un modèle de rat d'infarctus aigu du myocarde causé par la ligature de l'artère coronaire descendante antérieure gauche. Avant de provoquer l'infarctus du myocarde, 500 µL/kg de DMSO ont été administrés quotidiennement par voie intrapéritonéale pendant 3 jours, la dernière dose étant administrée 15 minutes avant la ligature. Après 90 minutes d'occlusion, l'examen post-mortem a montré une diminution marquée des lésions cardiaques, reflétée par une réduction du volume nécrotique moyen dans la zone infarctée de la paroi du ventricule gauche et par des niveaux significativement plus faibles des marqueurs de lésions cardiaques, la troponine I et la myoglobine, par rapport aux témoins. Le mécanisme de protection du tissu cardiaque par le DMSO contre les lésions ischémiques n'est pas encore élucidé, mais il semble être similaire à la protection du tissu cérébral ischémique focal après occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez le rat.

Une réduction de la résistance vasculaire systémique et une augmentation du débit cardiaque ont été observées après une perfusion lente de DMSO à une dose de 2 g/kg de solution à 50 % dans le myocarde canin. Ces valeurs étaient temporaires et sont

revenues à la normale 10 minutes après la fin de la perfusion de DMSO, bien que le débit cardiaque soit resté élevé pendant plusieurs heures par rapport aux perfusions de contrôle salin. Ces résultats ont été considérés comme résultant d'une éventuelle expansion transitoire du volume plasmatique qui a augmenté la précharge cardiaque et le débit cardiaque et pourraient être pertinents dans le traitement des patients hypovolémiques présentant une lésion cérébrale clinique ou une ischémie cardiaque.

Les arguments en faveur de l'utilisation du DMSO comme agent principal dans le traitement clinique de l'infarctus du myocarde et de l'ischémie ou de l'hypoxie des artères coronaires peuvent être argumentés en notant certaines des propriétés spécifiques rapportées pour ce médicament. Ces conditions cardiaques diminuent le flux sanguin vers le cœur soit par un rétrécissement des vaisseaux coronaires dû à l'agrégation plaquettaire sur les parois des vaisseaux, soit par une sténose épigardique liée à la plaque athéroscléreuse.

Les traitements actuels pour ces affections comprennent les vasodilatateurs coronaires tels que les préparations de ranolazine et de nitrate, les désagrégateurs plaquettaires tels que l'aspirine ou le bisulfate de clopidogrel, l'angioplastie par ballonnet ou stenting de l'artère coronaire et la chirurgie de pontage aorto-coronarien. Autres traitements pharmacologiques tels que les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les hypocholestérolémians, et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine peuvent être utiles dans un traitement à long terme, mais ils n'inversent pas l'ischémie coronarienne ou l'infarctus du myocarde de manière aiguë. Le DMSO aborde un aspect important lié à la pathologie observée dans l'ischémie coronarienne.

Premièrement, le DMSO, comme nous l'avons vu précédemment, est un puissant désagrégateur de plaquettes. Un rapport de Pace et al., ont montré que lorsque le DMSO a été utilisé comme agent solubilisant pour tester le potentiel des médicaments anti-agrégants cardiaques dans la sténose expérimentale des artères coronaires, il a été découvert que l'agent actif était le DMSO, et non les médicaments testés. Lorsqu'il est utilisé seul, le DMSO a été observé pour inverser la réduction du flux sanguin coronaire induite par une sténose critique sur l'artère coronaire circonflexe canine sans modifier les autres mesures hémodynamiques chez les animaux testés. Ces résultats suggèrent que le DMSO a agi comme un désagrégateur plaquettaire en inversant la sténose de l'artère coronaire qui a permis l'agrégation des plaquettes et réduit le flux sanguin coronaire. Les résultats de Pace et al., ont été confirmés par Dujovny et al., qui ont rapporté un examen au microscope électronique à balayage d'une occlusion induite par l'artère carotide de rat induite par une artériotomie et une fermeture de suture où la formation de dépôts de plaquettes lourdes, de fibrine et d'amas de globules rouges au site de l'artériotomie a été collectée. L'administration de DMSO 2 g/kg perfusé lentement par voie intraveineuse a entraîné des signes minimes d'agglutination de fibrine et de dépôt de plaquettes au niveau de la ligne de suture de l'artère carotide. Les plaquettes semblaient sphériques sans formation de pseudopodes, tandis que l'endothélium adjacent semblait intact contrairement aux animaux témoins non traités

au DMSO qui présentaient de lourds dépôts de plaquettes et des amas de fibrine et d'érythrocytes.

Nous avons discuté de l'action antiplaquettaire du DMSO à partir des études de Panganamala et al., qui a montré que le DMSO inhibait l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique, probablement en inhibant la biosynthèse des prostaglandines, en particulier la PGE₂. Holtz et Davis et Harrison et al. ont suggéré que le DMSO est un inhibiteur de sulfhydryle et que cette action empêche la liaison plaquette à plaquette, alors que Wieser et al. ont montré que le DMSO pouvait augmenter l'AMP cyclique en inhibant la phosphodiesterase dans un système non plaquettaire (Figure 2.2). Le DMSO s'est avéré inhiber l'hypertrophie cardiaque, l'anémie et la dépression dans un modèle de carence en cuivre du cœur. Cette découverte suggère que la capacité de piégeage des radicaux hydroxyles par le DMSO peut contribuer à la protection des anomalies cardiovasculaires causées par une carence en cuivre alimentaire.

La deuxième propriété que possède le DMSO et qui peut être utile dans la pathologie des artères coronaires est son action de piégeage des radicaux hydroxyles et sa capacité à fonctionner comme antioxydant et inhibiteur de la formation d'anions superoxydes.

Les radicaux libres dérivés de l'oxygène, tels que l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle, sont impliqués en tant que médiateurs dans les lésions myocardiques et l'ischémie lors de la réoxygénation du tissu ischémique. Les enzymes antioxydantes naturelles, la superoxyde dismutase et la catalase, empêchent la formation du radical hydroxyle cytotoxique dans des conditions physiologiques, mais peuvent ne pas être en mesure de faire face à la génération de radicaux libres qui suit l'ischémie et la reperfusion.

La troisième propriété du DMSO qui peut être utile dans l'ischémie cardiaque est son rôle de bloqueur des canaux sodiques. L'homéostasie du muscle cardiaque dépend du flux optimal de Na⁺ et de Ca⁺ pour ses contractions rythmiques correctes, et lorsque l'équilibre de l'influx et de l'efflux de ces deux espèces ioniques dans le myocyte échoue, il en résulte un dysfonctionnement rythmique et contractile (Figure 2.3). Les médicaments qui empêchent l'influx anormal de sodium dans le tissu cardiaque constituent une protection efficace contre la surcharge en Na⁺ et Ca⁺. Il a été signalé que le DMSO a un effet sur le blocage de l'entrée du Na⁺ et du Ca⁺ dans les cellules. Étant donné qu'une entrée importante de Na⁺ et de Ca⁺ dans les myocytes se produit généralement après des arythmies cardiaques et un infarctus du myocarde, l'administration de DMSO peut empêcher ce flux ionique cellulaire entrant tout en préservant l'évacuation de K⁺ du tissu cardiaque. Les mécanismes exercés par le DMSO sur les canaux Na⁺ et Ca⁺ doivent être étudiés plus en détail dans des modèles de mammifères, car les résultats de ces études pourraient produire un agent extrêmement utile et relativement sûr pour une variété de troubles cardiaques affectés par des changements impliquant ces cations.

La quatrième propriété montrée par le DMSO en tant qu'agent cardiaque potentiel est son activité protectrice contre l'expression du facteur tissulaire (TF) dans les cellules endothéliales humaines en réponse au facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) ou à l'exposition à la thrombine. (Figure 2.3).

Il est généralement admis que le TF est une protéine clé dans l'activation de la coagulation et la formation de thrombus. Cette activation de la formation de thrombus et de la coagulation est une cause de syndromes coronariens aigus et d'infarctus du myocarde.

Des niveaux élevés de TNF- α peuvent entraîner une maladie coronarienne aiguë où il peut induire des niveaux croissants de TF dans les vaisseaux coronaires.

Le DMSO s'est avéré supprimer, d'une manière dépendante de la concentration, l'expression et l'activité du TF en réponse au TNF- α ou à l'exposition à la thrombine dans les cellules endothéliales humaines, les monocytes et les cellules musculaires lisses vasculaires (VSM) *in vitro*. De plus, il a en outre été observé que le DMSO empêchait la prolifération et la migration de VSM à partir de l'aorte humaine, un résultat qui pourrait avoir une application clinique importante dans le traitement de la thrombose coronarienne et de l'infarctus du myocarde.

In vivo, le traitement au DMSO a supprimé de manière significative l'activité du TF et empêché l'occlusion thrombotique dans le modèle d'artère carotide de souris soumis à une lésion photochimique (Figure 2.3).

En résumé, le DMSO combine quatre propriétés importantes qui pourraient être bénéfiques dans les maladies cardiaques : désagrégation plaquettaire, bloqueur des canaux sodiques, antagoniste du TF, piègeur de radicaux libres et antioxydant.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapie médicamenteuse combinant ces quatre propriétés démontrées par le DMSO, conférant ainsi à cet agent un nouvel avantage thérapeutique en tant que traitement potentiel des syndromes coronariens. En tant qu'agent antiplaquettaire, le DMSO pourrait avoir des effets bénéfiques dans la maladie coronarienne en inhibant la formation de caillots sanguins et ainsi prévenir les événements ischémiques vasculaires impliquant l'athérosclérose à la périphérie ainsi que dans le cœur et le système vasculaire cérébral. En tant qu'inhibiteur des canaux sodiques, le DMSO peut être utile dans le traitement des arythmies cardiaques.

L'antagonisme du DMSO contre le TF pourrait prévenir ou traiter la formation de caillots dans les syndromes coronariens ainsi que d'autres troubles associés à l'élévation du TF, tels que l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie. Étant donné que ces affections cardiaques impliquent des lésions tissulaires des cellules cardiaques, la formation d'oxygène et la formation de radicaux hydroxyle sont à prévoir. Le

DMSO, en tant que puissant piègeur de radicaux libres, peut être essentiel en tant qu'agent thérapeutique primaire ou adjuvant dans le contrôle des dommages cytotoxiques dus à la formation de radicaux.

Rectocolite hémorragique

L'utilisation actuelle du DMSO dans les maladies inflammatoires de l'intestin est limitée et peu d'études sont disponibles sur les troubles intestinaux expérimentaux.

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire non spécifique d'origine inconnue, survenant dans la muqueuse colique et caractérisée cliniquement par des crises récurrentes de diarrhée sanglante entrecoupées d'intervalles asymptomatiques. Pathologiquement, la maladie débute par une inflammation diffuse de la zone rectosigmoïde et peut s'étendre de manière proximale à l'ensemble du côlon. Des abcès cryptiques, une ulcération des muqueuses et une nécrose épithéliale finissent par se développer. Il n'y a pas de remède contre la rectocolite hémorragique, et le traitement vise généralement l'aspect inflammatoire de la maladie et l'utilisation de corticostéroïdes comme supprimeurs du système immunitaire et avec des préparations d'aminosalicylates comme principaux médicaments anti-inflammatoires.

Les radicaux libres tels que le DMSO ont été essayés pour la rectocolite hémorragique sur la théorie que les radicaux libres dérivés de l'oxygène peuvent être impliqués dans le mécanisme de ce trouble et que l'élimination de ces radicaux libres peut entraîner le traitement des attaques et la protection du côlon contre la récurrence d'attaques. Dans un modèle murin de colite induite par le sulfate de sodium dextran, il a été rapporté que 500 µL de DMSO suppriment l'aggravation de la réponse inflammatoire lorsqu'ils sont administrés quotidiennement par le rectum aux souris pendant 7 jours. La suppression inflammatoire par le DMSO de la colite expérimentale peut être due à son inhibition de la formation de radicaux superoxydes générés par les cellules inflammatoires. Le processus dommageable pourrait impliquer des métabolites réactifs de l'oxygène générés intracellulairement par la NADPH oxydase dans les neutrophiles ou par la xanthine oxydase, qui est présente dans la muqueuse intestinale. Cette voie semble être une source majeure de radicaux libres d'oxygène dans les lésions ischémiques/reperfusion de l'intestin.

Pénétrant cutané

Il a été rapporté que le DMSO améliore la pénétration des médicaments, favorise le transport membranaire, stabilise l'intégrité des membranes, améliore la pénétration percutanée et accélère l'absorption et les effets des médicaments. La capacité du DMSO à traverser rapidement et en toute sécurité la barrière dermique lorsqu'il est appliqué localement sur la peau a été utilisée en médecine clinique en utilisant le

DMSO seul ou en tant que support percutané d'autres molécules médicamenteuses.

La pénétration de la peau par un agent actif dépend de la fonction barrière du stratum corneum. Quatre variables influencent la pénétration d'un agent actif à travers une membrane donnée : (1) le coefficient de diffusion relatif à travers la membrane, (2) la concentration de l'agent, (3) le coefficient de partage entre la membrane et l'agent, et (4) modifiant l'épaisseur de la membrane barrière. Les agents qui pénètrent dans la couche cornée peuvent affecter une ou plusieurs de ces variables et, à l'exception de la quatrième variable, peuvent le faire sans provoquer de modification structurelle ou chimique permanente de la barrière dermique. La modification de l'épaisseur de la membrane est moins pratique pour l'administration du médicament en raison des dommages qu'elle causerait à la couche cornée, de sorte que la plupart des agents de pénétration, y compris le DMSO, le font par coefficient de diffusion relatif à travers la membrane ou par les variables 1 à 3.

Certaines preuves suggèrent que le DMSO peut augmenter la diffusion à travers la couche cornée en perturbant la fonction barrière. Cela se produit probablement par le biais d'interactions aprotiques avec les lipides intercellulaires et peut également inclure une distorsion réversible des groupes de tête lipidiques qui produisent un arrangement de tassement plus perméable. Le DMSO peut également jouer un rôle dans la partition en formant des microenvironnements de solvant dans le tissu qui peuvent extraire efficacement le soluté du véhicule.

Cicatrisation des plaies

Les métalloprotéinases matricielles, en particulier la métalloprotéinase-9 (MMP-9), dégradent diverses protéines de la matrice extracellulaire, dont le collagène de type IV, le composant majeur des membranes basales qui séparent également l'épiderme du derme. Une activité limitée de la MMP-9 est essentielle, tandis qu'une activité excessive est délétère pour le processus de guérison.

Il a été rapporté que les effets antioxydants du DMSO sont utiles en tant qu'agent topique dans le traitement des plaies chroniques. Les effets du DMSO sur la MMP-9 ont été étudiés dans la cicatrisation désordonnée des plaies en utilisant le TNF- α pour induire la MMP-9 à partir de kératinocytes humains. Les résultats ont montré que le **DMSO inhibait la production à la fois des niveaux de MMP-9** et de l'expression de l'ARNm de MMP-9 lorsque les cellules de kératinocytes stimulées par le TNF- α d'une manière dépendante de la concentration. L'inhibition des niveaux de MMP-9 était statistiquement significative à des concentrations de DMSO de 0,75% et plus. Ces résultats suggèrent que le DMSO peut réduire les effets nocifs de la MMP-9 par une régulation négative au niveau de la transcription et peut être utile pour empêcher l'activité protéolytique induite par le TNF- α dans les réactions inflammatoires cutanées.

Une revue systématique a examiné l'efficacité du DMSO topique sur la

cicatrisation des escarres et son utilisation comme anti-inflammatoire topique. Les preuves collectives rapportées indiquent que l'utilisation du DMSO dans ces conditions était bénéfique, à la fois pour la cicatrisation des plaies et pour l'analgésie, tandis que la toxicité était jugée faible. Les mesures de résultats les plus fréquentes étaient la réduction de l'érythème et la guérison rapide des ulcères, ainsi qu'une diminution des signes d'inflammation, tels que rubor, dolor, calor et tumor. Le DMSO s'est avéré extrêmement efficace pour guérir la nécrose cutanée sévère causée par l'extravasation accidentelle du médicament anticancéreux mitomycine C pendant l'administration IV. Il s'agissait d'utiliser 90 % de DMSO associé à un acétate d'alpha-tocophéryle à 10 % appliqué à titre prophylactique sur la peau après extravasation dans le tissu d'agents antinéoplasiques mais avant ulcération. Cette même combinaison de DMSO-alpha-tocophérol s'est avérée prévenir universellement les ulcérations sévères et la dégradation des tissus chez les patients subissant une extravasation par des médicaments cytotoxiques, empêchant dans la plupart des cas les ulcérations cutanées induites par les clines anthraciques et la mitomycine.

Brûlures et tissus cicatriciels

Des plaies de brûlure d'épaisseur partielle sur la peau abdominale de rat ont été traitées avec du métronidazole à 1% ou de la norfloxacine à 1% en utilisant une base de pétrolatum avec 0,25% p/p de DMSO. Ces formulations avec le DMSO comme base sont apparues plus efficaces pour la contraction de la plaie de brûlure d'épaisseur partielle et contre les bactéries aérobies et anaérobies qu'une formulation commercialisée composée d'une crème de sulfadiazine d'argent à 1 %. L'histopathologie du tissu de la brûlure a confirmé l'efficacité de ces préparations dans le traitement de la brûlure d'épaisseur partielle.

En tant qu'antimicrobien appliqué par voie topique sur des brûlures thermiques chez le rat, le DMSO à 1 % p/vol mélangé à 1 % de sulfadiazine d'argent a montré une meilleure réponse que lorsque la sulfadiazine d'argent à 1 % était utilisée seule, probablement en potentialisant l'absorption de la sulfadiazine d'argent à travers la membrane muqueuse des animaux traités.

La thérapie photodynamique (PDT) antimicrobienne est capable de photo-inactiver les micro-organismes grâce à un photosensibilisateur (PS) activé par la lumière. La PDT médiée par la mésomono-phényl-tri(N-méthyl-4-pyridyl)-porphyrine (PTMPP) pour traiter les brûlures chez les souris a été utilisée avec 25 % de 500 µM de DMSO chez des souris présentant des brûlures du troisième degré, un jour après avoir été infectées par un *Staphylococcus aureus* bioluminescent. Lorsqu'un mélange PDT- DMSO-PTMPP a été utilisé, une réduction substantielle du signal de luminescence en fonction de la fluence a été obtenue, indiquant que plus de 98 % des bactéries ont été éradiquées. En revanche, la PDT seule ou la lumière seule n'ont eu aucun effet antimicrobien, et 500 µM de PTMPP dans du PBS n'ont eu qu'un petit effet dose-dépendant de la lumière sur la réduction du signal de luminescence et ne

semblent pas avoir d'activité antimicrobienne significative contre *S. aureus*. On pense que l'effet du DMSO dans cette préparation a été de désagréger les molécules de PS et d'augmenter l'efficacité de la TPD antimicrobienne par la PS activée par la lumière.

Des brûlures chimiques ont été traitées avec du DMSO. Des injections sous-cutanées de gluconate de calcium à 20 % dans une solution de DMSO à 25 % ont ralenti de manière significative la progression d'une brûlure à l'acide chlorhydrique dans l'arrière-train de rats pendant les 24 premières heures, ont réduit de manière significative les dommages et ont amélioré la récupération des tissus pendant le reste de la période d'observation. Les injections sous-cutanées de gluconate de calcium-DMSO se sont avérées plus efficaces dans ce modèle de brûlure chimique que l'application topique de cette préparation.

Les effets anti-inflammatoires et antioxydants du DMSO ont été testés chez des rats exposés à des brûlures alcali-acides de l'œsophage. L'oesophagite corrosive qui en a résulté a été traitée avec 10 mL/kg d'une solution de DMSO à 10 % administrée par **voie intrapéritonéale** 15 minutes après l'oesophagite corrosive.^{5a} Le traitement au DMSO a été poursuivi toutes les 12 heures pendant 4 jours, et les oesophages ont été retirés post-mortem après 7 jours. L'examen histopathologique a révélé que le groupe de brûlures alcalines traité au DMSO présentait une inflammation significativement réduite par rapport au groupe témoin de brûlures alcalines. En comparant les groupes de brûlures alcalines et acides traités au DMSO, on a constaté une plus grande inflammation dans le groupe de brûlures acides traité au DMSO, mais l'analyse histologique a tout de même montré des dommages significativement moins importants que le groupe témoin acide. Le traitement au DMSO a également entraîné une diminution significative de l'immunoréactivité du marqueur du stress oxydatif, le facteur nucléaire Kappa B (NF- κ B), dans les groupes acide et alcalin.^{5a} Cette étude suggère que le DMSO est un agent prometteur dans le traitement de l'oesophagite corrosive expérimentale, peut-être en empêchant le NF- κ B d'activer rapidement les facteurs de transcription qui expriment les gènes critiques dans la réponse inflammatoire de phase aiguë.

Des lésions cornéennes alcalines ont été induites chez des lapins et traitées par des applications topiques quotidiennes de 20 % de DMSO. L'opacification de la cornée au troisième jour et l'ulcération de la cornée étaient significativement plus faibles dans le groupe traité que dans le groupe témoin, mais cet effet ne s'est pas maintenu pendant le reste de la période d'étude.

Peu d'études ont été rapportées sur les effets du DMSO dans la formation de cicatrices. Une étude de Erk et al. a rapporté que l'incubation de cicatrices humaines avec 99% de DMSO a montré une perturbation des fibres de collagène et une perte dramatique des stries périodiques lorsqu'elles sont examinées par microscopie électronique. Le tissu cicatriciel incubé avec 50 % de DMSO n'a montré qu'une perte modérée des stries périodiques dans les fibres de collagène et aucun effilochage des fibres. Ces résultats ont des implications intrigantes pour limiter ou abolir le tissu

cicatriciel indésirable dans le cadre clinique.

Un traitement au DMSO administré par voie intrapéritonéale à des rats pendant 35 jours a réduit les adhérences intestinales induites expérimentalement de 80 % par rapport aux témoins, par rapport à une solution saline, à l'acétate de cortisone ou à une combinaison de cortisone et de DMSO administrés séparément.

Lorsqu'il est administré à côté de l'incision d'une plaie mais pas au niveau du site d'incision lui-même chez le lapin, le DMSO à 70 % semble augmenter le développement de la résistance à la traction de la plaie par rapport aux témoins. Bien que le DMSO topique à 70 % administré par voie périphérique réduise également la douleur locale de la plaie, une analgésie efficace par l'administration intra-lésionnelle de quantités infimes de DMSO peut être aussi efficace, voire plus, que l'administration périphérique de la plaie. Cette approche d'application intra-lésionnelle sera examinée en détail plus tard (voir la section "Administration intra-lésionnelle du DMSO").

En 1968, McFarlane et al., ont rapporté que le **DMSO pouvait prévenir la nécrose de lambeaux de peau** expérimentaux en augmentant la perfusion sanguine dans la région ischémique. Cette observation a été suivie de nombreux articles depuis lors, qui ont confirmé cette découverte. Le mécanisme de l'effet protecteur du DMSO sur les lambeaux de peau reste à éclaircir, mais une possibilité pourrait être la stimulation par le DMSO de l'histamine, un puissant vasodilatateur qui pourrait contrer la vasoconstriction observée dans les lambeaux de peau mourants. Une autre possibilité est l'action du DMSO en tant qu'antioxydant et piègeur de radicaux libres qui aggraverait probablement la nécrose des lambeaux de peau.

La survie des lambeaux cutanés en chirurgie par la prévention de la nécrose des tissus est un aspect important du rétablissement des patients. Dans une étude, des lambeaux de peau expérimentaux ont été élevés dans l'abdomen de rats, et la veine épigastrique a été occluse par un clamp microvasculaire pendant 8 h. Le DMSO 1,5 g/kg a été injecté par voie intrapéritonéale une seule fois lors de la reperfusion ou administré tous les jours pendant 5 jours. Le DMSO n'a pas augmenté le pourcentage de survie des lambeaux lorsqu'il a été administré en une seule fois au moment de la reperfusion par rapport à une solution saline, mais lorsqu'il a été administré pendant 5 jours au moment de la reperfusion et en postopératoire, le DMSO a augmenté de manière significative la survie des lambeaux.

En chirurgie plastique, la relation directe entre le tabagisme lourd et la nécrose des lambeaux est bien connue. En tant qu'antioxydant et vasodilatateur, le DMSO a été administré par voie orale à raison de 2 ml/kg à des rats dont les lambeaux de peau avaient été exposés à la nicotine. On a constaté que le DMSO réduisait les taux sériques et cutanés de malondialdéhyde, un indicateur du stress oxydatif dans les cellules et les tissus et un marqueur de la peroxydation lipidique, et qu'il atténuait la vasculopathie nécrotique observée chez les témoins après une exposition à la nicotine.

Le sujet de la cicatrisation après une blessure physique du tissu du SNC et l'utilisation du DMSO dans la formation de cicatrices seront examinés plus en détail au chapitre 8.

Stimulation respiratoire

Les effets du DMSO et de deux analeptiques, le doxapram et l'éthamivan, ont été testés pour leur activité sur le volume respiratoire minute (RMV) et la fréquence respiratoire chez le singe et le rat. Ces tests ont été inspirés par la réponse respiratoire dramatique de singes rhésus ayant reçu du DMSO IV à la suite d'une lésion cérébrale traumatique expérimentale, qui a produit une courte période d'apnée due à un gonflement cérébral sévère. (Voir le chapitre 8 pour plus de détails). Dans une expérience ultérieure, 10 singes rhésus ont été légèrement anesthésiés avec du pentobarbital sodique (un dépresseur respiratoire), intubés et ont reçu une injection IV de solution saline à 0,09 % ; DMSO, 2 g/kg en solution à 50 % ; doxapram, 0,8 mg/kg; ou éthamivan, 5 mg/kg. Le doxapram est un stimulant des centres respiratoires centraux utilisé en clinique à faibles doses IV chez les patients souffrant de dépression respiratoire due à l'ingestion de doses excessives de narcotiques.

Le doxapram est également indiqué chez les nouveau-nés prématurés présentant des périodes prolongées d'apnée pouvant entraîner une hypoxémie et des dommages neurologiques. Le doxapram est également utilisé chez les animaux de compagnie présentant des problèmes respiratoires aigus associés à une dépression respiratoire périopératoire et à une hypoxie néonatale. Bien qu'il ne soit plus utilisé actuellement, l'éthamivan est un médicament stimulant respiratoire apparenté au niéthamide et a été principalement utilisé dans le traitement des surdosages en barbituriques et de la maladie pulmonaire obstructive chronique.

Les effets indésirables de ces stimulants respiratoires et d'autres comprennent l'hypertension, l'hyperactivité des muscles squelettiques, la tachycardie et l'excitation généralisée du SNC, y compris les convulsions.

Une minute après l'injection de DMSO dans l'expérience sur le singe, la RMV et la RR ont montré une forte augmentation de la RMV de 295% ainsi qu'une augmentation de la RR de 49% des niveaux de préinjection. Les effets stimulants du DMSO sur la RMV et la RR sont restés élevés pendant 25 min et ont atteint les niveaux de préinjection après 50 min. Certains animaux traités au DMSO ont uriné abondamment pendant ce temps. Les injections de doxapram ont également augmenté la RMV à 300 %, tandis que la RR a augmenté de 37 % des niveaux de base. L'injection d'éthamivan n'a stimulé que légèrement la RMV et la RR, et l'effet n'a duré que 2 minutes. Ces changements par l'éthamivan étaient accompagnés de convulsions sévères, d'éveil et de nystagmus. Aucun changement n'a été observé sur la RMV ou la RR lors de l'injection de sérum physiologique.

Les résultats de la stimulation respiratoire par le DMSO ont conduit à une

deuxième expérience pour examiner les effets du DMSO sur l'hypoxémie expérimentale chez le rat. Les rats ont été traités avec des injections intrapéritonéales (IP) de DMSO 2 g/kg, doxapram 25 mg/kg et éthamivan 10 mg/kg et ont ensuite été exposés précisément pendant 210 s à de l'azote pur dans une chambre fermée. Chaque rat traité a été associé à un témoin salin alors qu'il se trouvait dans la chambre à azote. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 2.1. Les survivants de l'exposition à l'azote ayant subi une hypoxie aiguë traités au DMSO étaient 18 sur 20, avec le doxapram 18 sur 20 et avec l'éthamivan 6 sur 20. La survie moyenne des rats traités avec une solution saline était de 3 sur 20 rats.

L'effet du DMSO sur les rats hypoxémiques a révélé que ce traitement était supérieur pour maintenir les animaux en vie par rapport au stimulant respiratoire bien connu éthamivan et avait des effets similaires à ceux du doxapram. Lorsque l'exposition à l'azote a été portée à 215 s, les rats traités au DMSO ont montré une plus grande résistance et un meilleur taux de survie à la mort hypoxique que les rats traités au doxapram. Les résultats de ces études sur des singes rhésus et des rats souffrant d'une dépression respiratoire induite par les narcotiques ou d'une hypoxie induite par l'azote indiquent que l'administration de DMSO peut inverser la détresse respiratoire chez l'homme. Cet aspect est discuté plus loin dans le texte.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë

Ces expériences ont indiqué que le DMSO a le potentiel de stimuler rapidement les centres respiratoires chez les rats et les primates non humains. Ces données ont servi de base à une étude chez l'homme présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le SDRA est caractérisé par un œdème interstitiel, une faible paO_2 , une augmentation de la $paCO_2$ et une opacification complète des deux champs pulmonaires à la radiographie pulmonaire. Une solution de DMSO à 10 % a été administrée par voie intraveineuse à trois patients proches de la mort présentant un SDRA réfractaire au traitement classique. Les trois patients ont montré une amélioration marquée 1 h après l'application de DMSO en ce qui concerne la saturation en oxygène, une augmentation de la paO_2 et une diminution de la $paCO_2$. Un patient a montré une amélioration spectaculaire de la radiographie pulmonaire, qui s'est résolue sur une période d'une semaine. L'auteur de l'étude a conclu que l'utilisation du DMSO dans le SDRA mérite une enquête plus approfondie.

Un modèle de SDRA utilisant le tripeptide formyl-norleucyl-leucylphénylalanine (FNLP) a été instillé par voie intratrachéale chez des hamsters pour induire une lésion pulmonaire œdémateuse aiguë. La FNLP intratrachéale dépend du temps et de la dose et augmente les neutrophiles pour créer une alvéolite des neutrophiles et une fuite d'albumine injectée par voie intraveineuse dans l'espace pulmonaire extravasculaire (fuite pulmonaire).

Il a été observé que le traitement avec 0,20 % de DMSO réduisait

significativement l'alvéolite des neutrophiles et la fuite pulmonaire chez les hamsters après une FNLP par voie intratrachéale, peut-être en inhibant la chimiotaxie des neutrophiles.

Le DMSO est réputé augmenter la tolérance hypoxique des tranches de cerveau dans des conditions hypoxiques ou ischémiques. Après l'induction d'une hypoxie ou d'une ischémie dans la région CA1 de tranches d'hippocampe de cobayes adultes, l'enregistrement des potentiels évoqués a montré que pendant la superfusion avec du LCR artificiel contenant 14,1 mmol/L de DMSO, la latence de la négativité terminale anoxique était nettement améliorée par rapport aux tranches de cerveau de contrôle, ce qui démontre un effet neuroprotecteur du DMSO sur l'ischémie/hypoxie.

Traumatisme thoracique fermé expérimental

Un traumatisme thoracique contondant est une blessure à la poitrine causée par un impact d'un objet contondant. Un traumatisme thoracique contondant expose plusieurs structures adjacentes à un risque de blessure. Ce type de blessure peut impliquer une contusion cardiaque, une blessure cardiovasculaire et des lacérations pulmonaires. Les accidents de la circulation sont la cause la plus fréquente de traumatisme thoracique fermé et de contusions cardiaques dues à une accélération-décélération et impliquant généralement un coup direct à la poitrine. De nombreuses autres causes peuvent entraîner un traumatisme thoracique contondant, notamment une chute violente, une explosion, une agression et divers types de sports à haut risque.

La majorité des blessures contondantes à la poitrine peuvent être classées en trois types : les blessures mineures à la paroi thoracique, les blessures majeures mais stables à la paroi thoracique et les blessures à la poitrine par fléau. Les deux premières blessures thoraciques peuvent impliquer une fracture de la paroi thoracique osseuse ou aucune fracture. La cage thoracique est une condition médicale potentiellement mortelle où la cage thoracique se brise sous un stress extrême, endommageant les côtes à plusieurs endroits où elles se détachent du reste de la paroi thoracique se déplaçant indépendamment de la cage thoracique.

Pour étudier la contusion pulmonaire traumatique, le DMSO a été comparé au puissant agent anti-inflammatoire dexaméthasone en utilisant un modèle de traumatisme thoracique conçu chez le rat. Du DMSO (1,2 g/kg) et de la dexaméthasone (10 mg/kg) ont été administrés par voie intrapéritonéale 15 min avant la blessure. Les effets d'un traumatisme fermé sur le tissu pulmonaire ont été examinés biochimiquement et histopathologiquement. Un certain nombre de signes pathologiques ont été observés dans tous les groupes d'animaux à la suite d'un traumatisme fermé, notamment un œdème alvéolaire, une congestion et une hémorragie parenchymateuse pulmonaire.

Les niveaux de prédictors du stress oxydatif, le malondialdéhyde et l'oxyde nitrique, étaient plus faibles chez les animaux traités à la dexaméthasone ou au DMSO

que chez les animaux ayant subi un traumatisme thoracique non traité. Cette découverte a indiqué les propriétés antioxydantes bien connues du DMSO et de la dexaméthasone dans les conditions inflammatoires. Cependant, une analyse plus approfondie a révélé que seuls les animaux traités au DMSO ont empêché d'autres lésions en diminuant l'infiltration des neutrophiles et les lésions des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins près du site de la lésion après la contusion pulmonaire.

Comme nous l'avons examiné au chapitre 8, la production excessive de radicaux libres et la libération de médiateurs inflammatoires locaux, notamment des cytokines telles que l'interleukine, le facteur de nécrose tumorale- α et l'oxyde nitrique sont généralement les coupables des cascades pathologiques mortelles observées après un traumatisme cérébral. blessure. Le DMSO est un puissant piègeur de radicaux libres et un agent anti-inflammatoire efficace capable de réprimer la tempête de cytokines observée après le traumatisme thoracique contondant. De plus, ces cytokines peuvent entraîner des complications affectant l'immunosuppression, entraînant des lésions multiviscérales.

Autophagie

L'autophagie est un processus dynamique de dégradation des composants subcellulaires, qui a suscité un grand intérêt au cours de la dernière décennie puisqu'il est maintenant reconnu pour être impliqué dans divers processus de développement affectant certains troubles, notamment la neurodégénérescence et le cancer.

L'autophagie est un mécanisme catabolique de base chez les eucaryotes qui implique la dégradation cellulaire de composants cellulaires inutiles ou dysfonctionnels dans le cytoplasme et les séquestre dans des vésicules à double membrane où ils sont livrés au lysosome/vacuole pour la décomposition et le recyclage éventuel. La dégradation des composants cellulaires peut assurer la survie cellulaire pendant la privation de nutriments en maintenant les niveaux d'énergie cellulaire. Normalement, lorsque l'autophagie est régulée, la synthèse, la dégradation et le recyclage de ces composants cellulaires sont maintenus. Les composants cytoplasmiques ciblés sont isolés du reste de la cellule au sein des autophagosomes, qui sont ensuite fusionnés avec des lysosomes et dégradés ou recyclés. La pertinence de l'autophagie dans la maladie est considérée comme une réponse adaptative à la survie, mais dans certaines circonstances, l'autophagie a également été décrite comme un promoteur de la mort cellulaire et de la morbidité.

Trois formes différentes d'autophagie ont été décrites. Il s'agit de la macroautophagie, de la microautophagie et de l'autophagie induite par chaperon (CMA).

L'autophagie peut fonctionner comme un mécanisme cytoprotecteur, mais elle a également la capacité de provoquer la mort cellulaire. L'autophagie est un mécanisme

majeur de dégradation des protéines cytosoliques à vie longue et la seule voie connue pour la dégradation des organites. L'autophagie est activée par de nombreuses formes de stress, notamment la privation de nutriments et d'énergie, le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, le stress du réticulum endoplasmique et les infections. L'autophagie recycle les acides aminés et les acides gras pour produire de l'énergie tout en éliminant les composants cellulaires endommagés, jouant ainsi un rôle essentiel dans la survie cellulaire et le mécanisme de surveillance intracellulaire, indispensable au maintien de la santé cellulaire. Lorsque ce processus est anormal, l'autophagie conduit à la mort cellulaire.

Le CMA est un type sélectif d'autophagie par lequel des protéines cytosoliques spécifiques sont envoyées aux lysosomes pour être dégradées.

Les chaperons chimiques dans le cytosol déploient normalement les protéines substrats avant leur translocation à travers la membrane lysosomale, mais lorsque ce processus est aberrant, l'administration de DMSO, agissant comme chaperon chimique, peut induire le CMA et exercer un effet protecteur sur la survie de la cellule (voir aussi le chapitre 1, « DMSO en tant que chaperon chimique »).

Par exemple, le DMSO semble avoir un rôle bénéfique dans l'induction de l'autophagie en tant que chaperon chimique en réduisant l'accumulation de graisse hépatique induite par les acides gras libres de manière dose-dépendante. Le traitement avec 0,01 % de DMSO pendant 16 h a significativement réduit l'accumulation de triglycérides induite par le palmitate dans les hépatocytes de rat. Cet effet du DMSO a été postulé pour résulter de la régulation négative de la voie ATF4/AKT1, un facteur de transcription induit par le stress qui est surexprimé dans de nombreux cancers et est un médiateur important de la réponse protéique dépliée.

Diurèse

Le DMSO est un diurétique puissant lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse. Une multiplication par cinq de l'excrétion urinaire par rapport aux témoins salins est observée après 1 h de DMSO IV à 40 % administré à 2,5 g/kg chez des chiens traumatisés médullaires. Chez le rat, le DMSO administré par voie topique cinq fois par jour a multiplié par 10 le volume urinaire. La réponse diurétique rapide à une perfusion de DMSO à 40 % a été observée chez des patients traités pour une pression intracrânienne élevée secondaire à un traumatisme crânien. La diurèse après de fortes doses de DMSO s'accompagne de modifications électrolytiques impliquant l'excrétion de sodium et de potassium, mais ces changements peuvent être minimisés en réduisant la surcharge liquidienne excessive de DMSO et en surveillant attentivement les électrolytes après un dosage élevé et répété de DMSO.

Ces résultats collectifs suggèrent que le DMSO mérite une évaluation clinique en tant que traitement puissant et primaire lorsque la diurèse est indiquée dans la rétention d'eau pour des conditions telles que la cirrhose, l'insuffisance rénale aiguë ou

chronique, le syndrome néphrotique et l'insuffisance cardiaque congestive.

Inhibition de la cholinestérase

Les **inhibiteurs de la cholinestérase** (ICh), donépézil, galantamine et rivastigmine, retardent la rupture de l'acétylcholine libérée dans les fentes synaptiques et améliorent ainsi la neurotransmission cholinergique. Ces trois **inhibiteurs de la cholinestérase** sont efficaces dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée.

On rapporte que le DMSO inhibe l'oreillette isolée et innervée du cobaye après incubation dans un bain imitant l'action de la néostigmine en abaissant le seuil vagal à la stimulation électrique. Il a été constaté que cette action du DMSO à des doses de 0,01 à 1,0 mol/L incubé pendant 30 min dans le bain de l'oreillette du cobaye était capable d'inhiber la cholinestérase érythrocytaire, l'enzyme qui décompose le neurotransmetteur acétylcholine. L'activité inhibitrice de la cholinestérase par le DMSO pourrait raisonnablement cibler l'abaissement de l'hypertension artérielle, de la bronchoconstriction et de la pression intraoculaire. Malgré leurs effets gastro-intestinaux gênants, les inhibiteurs de la cholinestérase sont également utilisés dans le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer, un trouble où l'ajustement de la dose de DMSO pourrait éviter les effets secondaires gastro-intestinaux observés avec des médicaments plus puissants à base de cholinestérase. Cet aspect de la thérapie DMSO sera discuté plus en détail au chapitre 8.

Le DMSO a été étudié à la jonction neuromusculaire du pectoris cutané de la grenouille à l'aide de techniques électrophysiologiques et s'est avéré augmenter l'amplitude des potentiels de plaque terminale miniature enregistrés de manière extracellulaire ainsi que la constante de temps de leur décroissance monoexponentielle. Ces résultats ont indiqué que le DMSO bloquait partiellement l'activité de la cholinestérase et l'action présynaptique de la libération d'acétylcholine, une action qui a été confirmée sur une variété de muscles d'invertébrés.

Action solvant

Le DMSO est un solvant pour de nombreux hydrocarbures aromatiques et insaturés ainsi que des sels inorganiques et des composés azotés. Cette capacité à agir comme un solvant universel peut être due à la constante diélectrique élevée du DMSO due à la polarité de la liaison soufre-oxygène.

Il a été démontré que le DMSO transporte la physostigmine et la phénylbutazone à travers la peau du rat. De plus, il existe des preuves que le DMSO améliore l'absorption percutanée de nombreux autres composés, notamment les stéroïdes, les vasoconstricteurs, les antitranspirants et divers colorants. De plus, le DMSO a été mélangé à des antiseptiques cutanés tels que l'hexachlorophène, l'anthelminthique

thiabendazole, et à la fois des œstrogènes et des corticoïdes, qui, lorsqu'ils sont appliqués localement dans du DMSO, ont exercé leur effet biologique caractéristique chez les rats femelles immatures.

Il existe des milliers de composés utilisés dans la recherche pharmacologique qui ont été signalés comme étant solubilisés dans des concentrations variables de DMSO. Balakin et al. ont compilé une base de données de référence complète de données exclusives sur la solubilité des composés et ont montré qu'en 2004, 55 277 composés organiques possèdent une bonne solubilité du DMSO et 10 223 composés organiques possèdent une faible solubilité du DMSO.

Une mise en garde à propos de l'utilisation du DMSO comme solvant pour tester l'activité d'un médicament en tant que traitement potentiel est l'action singulière exercée par le DMSO, qui, dans certains cas, peut montrer une activité plus importante que le médicament testé. Cette erreur, bien sûr, peut être facilement évitée en testant le DMSO seul comme contrôle pendant la procédure de test, mais elle n'évite pas que l'inclusion du DMSO dans la préparation du médicament puisse renforcer et améliorer de manière synergique l'effet du médicament expérimental en augmentant sa pénétration dans le site de la lésion ou en prolongeant sa distribution cinétique.

Utilisations vétérinaires

Le DMSO a été approuvé pour deux produits vétérinaires aux États-Unis. Domoso (90% DMSO) est indiqué pour le gonflement aigu chez les chiens et les chevaux, qui peut être appliqué sous forme de gel ou de préparation liquide. Synotic contient 60 % de DMSO et 0,01 % d'acétonide de fluocinolone, indiqué pour le soulagement du prurit et de l'inflammation associés aux otites aiguës et chroniques chez le chien ou le cheval. La majorité des rapports vétérinaires publiés sur l'utilisation du DMSO chez les animaux concernent les chevaux et les chiens.

De nombreuses blessures observées chez les chevaux ont été traitées avec succès avec du DMSO, en particulier lorsque l'œdème et l'inflammation sont impliqués dans les membres inférieurs. Certaines affections pouvant être traitées au DMSO comprennent la tendinite, l'atteinte périostée **des os métacarpiens, l'arthrose, la bursite, les infections de plaies ouvertes et les blessures traumatiques** impliquant un gonflement des tissus et une hémorragie. La dose de traitement habituelle pour ces affections équinées est de 1 g/kg de poids corporel par voie intraveineuse de DMSO dans une solution à 40 % avec une durée maximale de traitement de 5 jours.

Le DMSO a été utilisé pour les plaies ouvertes chez les chevaux où il semblait stimuler une granulation saine de la plaie au cours des premiers jours. Le tissu de granulation après une cure de 2 semaines de DMSO trois fois/jour est devenu normal en 30 jours.

L'endotoxémie est une maladie grave et omniprésente chez les chevaux recevant des lipopolysaccharides IV. Le DMSO IV à 1 g/kg de poids corporel a amélioré l'effet

du lipopolysaccharide sur la fièvre.

Dans une étude en double aveugle, croisée et jumelée avec une période de sevrage d'une semaine, les articulations médiocarpiennes de chevaux présentant une inflammation aiguë ont été traitées par voie topique avec du gel de DMSO 15 g à 90 %, qui a pénétré dans le liquide synovial par l'utilisation de chromatographie en phase gazeuse en quantité suffisante pour diminuer l'inflammation articulaire.

L'infection fongique des yeux des chevaux a été traitée avec du DMSO en combinaison avec des agents antifongiques. Les chevaux atteints de kératomycoses ont reçu du DMSO-itraconazole 0,25 ml d'itraconazole à 1 % avec 30 % de DMSO dans une pommade à base de vaseline toutes les 4 h pendant 1 à 53 jours, et il a été observé que 8 des 10 yeux traités avec ce mélange ont complètement disparu.

Le DMSO a été utilisé dans la pratique des petits animaux impliquant principalement des chiens. Les affections signalées comme étant aidées par le DMSO comprennent l'œdème traumatique, les entorses, les tendinites, les maladies du disque intervertébral, la mammite et les problèmes inflammatoires des tissus mous.

L'uvéite a été induite chez le chien par injection intracaméculaire de protéine du cristallin canin, et après application de **DMSO, la pression intraoculaire** et la production de fibrine ont diminué après le traitement, probablement en raison de l'antagonisme du DMSO à la formation de lipoxigénase.

Un rapport intéressant concerne l'utilisation anecdotique du DMSO pendant 2 ans chez un chien diagnostiqué avec une hypoalbuminémie, une protéinurie et une amylose rénale. Deux ans après le début du traitement au DMSO, l'excrétion urinaire des protéines sur 24 heures est revenue à la normale, tandis que les concentrations sériques d'albumine ont augmenté pour se situer dans la plage normale. Ces résultats devraient être reproduits dans une étude plus vaste, mais pourraient servir d'indice sur la capacité du DMSO à agir comme chaperon chimique dans les troubles prolongés tels que l'amylose rénale, une maladie évolutive et mortelle difficile à traiter ou à guérir.

Tératologie et Id50

L'administration intrapéritonéale de 5,5 g/kg de DMSO en dose unique à des hamsters gravides a induit des malformations du développement de leurs embryons.

Le DMSO et le diéthylsulfoxyde sont tératogènes lorsqu'ils sont injectés dans l'embryon de poulet, la classification des malformations dépendant du stade de développement embryonnaire au moment du traitement. Les mêmes médicaments, administrés par diverses techniques à des souris, des rats et des lapins chez lesquels la fertilité avait été établie, n'ont causé aucune malformation embryonnaire.²

Les effets tératogènes produits chez les animaux de laboratoire n'ont pas été observés lors de l'utilisation de doses thérapeutiques de DMSO, et la DL50 n'a pu être

atteinte qu'en allant bien au-delà des doses thérapeutiques. La DL50 du DMSO chez les animaux varie selon l'espèce et la voie d'administration (tableau 2.2).

Cependant, la toxicité du DMSO chez la femme enceinte ou allaitante n'a pas été déterminée et n'est par conséquent pas recommandée dans son groupe de population.

Effets oculaires

Suite à une administration orale ou topique élevée de DMSO, certains changements oculaires chez le chien ont été rapportés. Les modifications du cristallin ont été observées pour la première fois chez des chiens recevant 5 g de DMSO/kg après 9 semaines d'administration. À des doses plus faibles, le changement a été observé plus tard. L'altération du cristallin consistait principalement en une modification de l'indice de réfraction du cristallin. Les changements du cristallin étaient caractérisés par une diminution de la réticence normale du cortex du cristallin, faisant en sorte que la zone centrale normale du cristallin agisse comme un cristallin biconvexe. L'effet fonctionnel de ce changement de réfraction serait une tendance à la myopie.

Chez le porc, l'application cutanée de 4,5 g de DMSO à 90 %/kg deux fois par jour a provoqué des changements de lentille similaires après 90 jours de traitement. Les changements oculaires étaient lentement réversibles après l'arrêt du DMSO, mais avec une nette différence entre les espèces, le chien étant le plus lent à présenter une amélioration.

Les effets oculaires chez les chiens ont commencé après 5 à 10 semaines d'administration de DMSO à 9 ml/kg et impliquaient des modifications du cristallin nucléaire avec des modifications de l'indice de réfraction plus des opacités équatoriales transitoires au cours du cinquième mois et des modifications de l'humeur vitrée. Des changements similaires ont été observés lorsque le DMSO était administré plus lentement à 3 ml/kg, des altérations du vitré étant observées pour la première fois après 9 à 10 mois à ce niveau de dose. Des changements progressifs de l'indice de réfraction se sont produits lorsque le DMSO a été administré pendant 6 mois à 1 mL/kg, mais aucun des animaux traités n'a présenté d'opacité du cristallin nucléaire. Lorsque le dosage du DMSO a été arrêté, les changements nucléaires de réfraction n'ont plus été observés.

Des doses IV (intra veineuse) quotidiennes de 3 g/kg de DMSO dans une solution à 40 % administrées à des singes rhésus pendant neuf jours consécutifs n'ont entraîné aucune modification du cristallin. Les singes ont été surveillés avant et après le traitement pendant 4 mois pour les changements dans la chimie du sang, l'hématologie, l'urine, les systèmes oculaire, neurologique et cardiovasculaire. Aucun changement significatif ou durable n'a été enregistré dans aucun des paramètres étudiés lorsque ces données ont été comparées à des singes recevant une solution saline physiologique IV (intra veineuse) quotidienne. Ces résultats négatifs de

modifications du cristallin ont été confirmés chez des singes recevant 11 g/kg de DMSO par voie orale/jour pendant 1 an. Les changements de lentilles uniques signalés chez certaines espèces animales n'ont pas été signalés chez 213 volontaires humains recevant 1 g/kg de DMSO à 80 % appliqué par voie cutanée par jour pendant 14 jours et suivis pendant 90 jours.

Administration intra-plaie du DMSO

La gestion de la douleur est très importante comme nous l'avons vu précédemment, mais encore plus lorsque la douleur est due à des plaies tissulaires. Les plaies tissulaires peuvent entraîner une infection, des cicatrices tissulaires et un resserrement de la peau, ce qui peut rendre la mobilité articulaire difficile et douloureuse. Ces effets peuvent souvent être minimisés avec un bon analgésique. Ainsi, la douleur doit être traitée dès que possible pour éviter d'autres dommages aux tissus.

La plupart des analgésiques pour les plaies pénétrantes de la peau ont un effet systémique, et peu sont efficaces lorsqu'ils sont administrés localement. Le DMSO n'a jamais été utilisé après administration intra-plaie directe. Les avantages de l'administration intra-plaie sont qu'un effet local plutôt que systémique sur la douleur peut être obtenu, réduisant ainsi les effets secondaires du médicament.

Une étude a rapporté que des dommages à la surface plantaire d'une patte arrière chez des rats ont reçu une administration intra-blessure de DMSO. Avant la fermeture de la plaie, le DMSO a été administré à l'aide d'une pipette stérile à la dose minimale de 10 L dans une solution à 100% et appliqué profondément dans le tissu plantaire endommagé. L'application d'une administration intra-blessure de DMSO a entraîné un contrôle significatif de la douleur lorsqu'un stimulus d'hyperalgésie thermique a été appliqué aux pattes affectées des rats traités mais pas aux rats témoins recevant un placebo. Les auteurs ont conclu que le DMSO semblait efficace dans le traitement de la douleur aiguë et devrait être davantage testé dans les lésions tissulaires entraînant des lésions et des brûlures.

Chapitre 3 : Pharmacologie clinique du DMSO

DMSO dans la maladie

Bien que le diméthylsulfoxyde (DMSO) ait été synthétisé pour la première fois par le scientifique russe Alexander Zaytsev en 1866, il a fallu un autre siècle pour que ses propriétés pharmacothérapeutiques soient découvertes par Jacob et al., à partir de 1964. Découvrir les activités pharmacothérapeutiques du DMSO est une leçon sur la façon dont la bonne science fonctionne, impliquant une observation fine, l'hypothèse qui a été formulée, les tests et la conclusion.

Stanley Jacob, chirurgien et, à l'époque, responsable du programme de transplantation d'organes à l'Université des sciences de la santé de l'Oregon, avait observé qu'outre les propriétés cryoprotectrices du DMSO dans la conservation des organes congelés, son application topique semblait pénétrer rapidement la peau sans l'abîmer, ce qui donne un goût d'ail dans la bouche quelques secondes après son application. Intrigués par cette présumée réaction de cause à effet, Jacob et ses collègues a commencé un voyage de recherche pour découvrir ce que cette molécule simple pouvait faire d'autre et, ce faisant, a déclenché une explosion de publications dans le monde entier qui aboutirait à plus de 45 000 articles scientifiques, qui continuent de croître à ce jour.

L'utilisation du DMSO comme agent pharmacothérapeutique pour les maladies cliniques abordées dans ce chapitre n'a, dans certains cas, pas été pleinement exploitée cliniquement malgré des preuves cohérentes de son innocuité et de son efficacité dans une multitude de conditions médicales. On espère que cette revue pourra aider le lecteur à mieux comprendre les propriétés inhabituelles de cette molécule simple et aider à dissiper à la fois les notions négatives infondées et les attentes positives qui ont émergé au cours de l'histoire du DMSO et qui sont soit anecdotiques dans leur contenu, soit non étayées par des preuves scientifiques.

Certaines des caractéristiques utiles qui caractérisent l'utilisation du DMSO sont les suivantes :

- 1) Il peut être administré par voie intraveineuse, orale, topique ou intravésicale.
- 2) Lorsqu'il est combiné avec d'autres composés sélectionnés, il peut améliorer leur pénétration dans les tissus, améliorer leur activité pharmacologique de manière synergique et réduire leur toxicité en abaissant leur dose.
- 3) Il est relativement non toxique à une large gamme de concentrations et de voies d'administration.

La douleur

La douleur est essentiellement un processus perceptif désagréable qui survient en réponse à des tissus enflammés ou blessés. La douleur peut être perçue à partir de facteurs de stress endogènes, y compris des dommages et/ou une inflammation dans les tissus neuronaux et non neuronaux, ou par un stress exogène qui peut être produit par des facteurs psychosociaux. La sensation de douleur physique et la souffrance peuvent être mesurées, mais pas toujours de manière précise, pour fournir des paramètres utiles pour l'évaluation clinique. Une douleur dangereuse qui endommage les tissus se développe souvent à partir des muscles squelettiques et des articulations et moins souvent des viscères et presque jamais du foie ou des poumons, même lorsque ces organes sont gravement endommagés ou malades. L'explication probable de cette curieuse absence de sensation de douleur dans ces organes est qu'ils manquent d'un réseau de nerfs sensoriels pour la transmission des signaux nociceptifs au cerveau. De même, les viscères, tels que les intestins et les voies urinaires, peuvent provoquer une douleur à la suite d'une lésion ou d'une inflammation des tissus ischémiques (par exemple, la maladie de Crohn ou la cystite), mais ce type de douleur n'est pas aussi courant que les douleurs musculosquelettiques ou articulaires.

La stimulation nerveuse périphérique chez l'homme a montré l'implication de deux groupes de fibres afférentes au service de la douleur. En raison de leur vitesse de conduction plus élevée, les fibres myélinisées fines du groupe douloureux A- δ (gamma) lorsqu'elles sont activées évoquent une douleur rapide et superficielle interprétée comme aiguë ou piquante, alors que l'activité dans les fibres C lentes non myélinisées répond à des stimuli qui ont des intensités plus fortes et expliquent la douleur lente, mais plus profonde et généralisée sur une zone non spécifique, souvent caractérisée par une sensation de brûlure. En réponse à des chocs uniques, la douleur A- δ est plus sévère que la douleur C-fibre. Mais la douleur des fibres C est plus sévère lorsque la stimulation est répétitive, ce qui est à la base de la douleur chronique. On pense que la douleur intense des fibres C, est à la base de la souffrance ressentie dans la douleur neuropathique (voir chapitre 2).

En raison de la forte subjectivité impliquée dans la sensation de douleur chez l'homme, l'évaluation des analgésiques et même des interventions non pharmacologiques peut être difficile à mesurer en ce qui concerne l'efficacité de l'atténuation de la sensation de douleur puisque la perception de la douleur peut changer avec le temps et même au cours d'une journée.

Par exemple, la douleur neuropathique chronique a une physiopathologie complexe et est difficile à traiter. Les mesures cliniques qui évaluent le soulagement de la douleur impliquent les résultats rapportés par le patient où le patient est l'évaluateur le plus important de l'analgésique testé. Cela peut présenter un problème majeur impliquant un biais pour le clinicien et le patient.

Le deuxième problème lié aux analgésiques dans les évaluations des études

cliniques est que les analgésiques sont exceptionnellement évalués par une seule évaluation de la douleur. Cette approche a donné des résultats contradictoires et confus qui remettent en cause la véritable action pharmacologique d'un analgésique avec celle d'un effet placebo ou nocebo. L'effet placebo décrit l'amélioration observée lorsque les patients, sans le savoir, reçoivent un simulacre ou un ingrédient inactif comme traitement analgésique qui, selon les patients, soulagera leur douleur, comme c'est souvent le cas. Il s'agit d'un effet physiologique bien réel qui reste un mystère scientifique mais néanmoins une réponse valable. L'effet nocebo est à l'opposé : les patients croient que même un analgésique puissant aggraverait leur douleur, et c'est souvent le cas.

En raison de ce manque d'objectivité scientifique dans la mesure des propriétés analgésiques d'efficacité, les informations dérivées de l'impact des traitements sur (1) la qualité des symptômes de la douleur, (2) l'amélioration du fonctionnement anatomique ou physiologique et (3) le bien-être général du patient, peuvent ajouter à la validité et à la confiance qu'un analgésique particulier pour une plainte de douleur particulière montre ou non qu'il s'agit d'un analgésique utile. Nous appellerons les critères d'utilisation de ces trois recommandations pour mesurer l'efficacité analgésique, les valeurs QFW, pour la qualité de l'atténuation de la douleur (Q), la restauration ou l'amélioration significative de la fonction anatomo-physiologique (F) et le bien-être général (W) exprimé subjectivement par le patient après le traitement.

Ainsi, deux valeurs subjectives et une valeur objective complémentaires pour évaluer l'efficacité du DMSO sur la douleur ajoutent un niveau de précision et de confiance à ce qui était auparavant considéré comme une évaluation purement subjective de l'action d'un médicament pour soulager la douleur.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) oraux et les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) sont fréquemment recommandés pour la prise en charge des douleurs arthrosiques. Cependant, des événements indésirables systémiques gastro-intestinaux et cardiovasculaires graves sont associés aux AINS oraux et aux inhibiteurs de la COX-2, limitant ainsi leur utilité.

Pour ces raisons, de nombreux cliniciens traitant des patients souffrant d'un assortiment de troubles douloureux se sont tournés vers d'autres remèdes possibles offrant une meilleure marge de sécurité.

La douleur étant une sensation primitive et manifestement désagréable, elle est généralement considérée comme un signal d'alarme. Cette sensation désagréable ou aversive provient d'une région spécifique du corps. La douleur étant par nature très subjective, il est souvent difficile de la traiter cliniquement, bien qu'il s'agisse de la plainte la plus fréquente des patients qui consultent un médecin. Les sensations de douleur spécifiques ont été décrites comme une sensation de brûlure, de piquûre, d'aiguillon, de douleur et d'endolorissement.

Lorsque le potentiel clinique du DMSO a été découvert, son application topique pour le soulagement des douleurs musculo-squelettiques a été systématiquement

démontrée.

Le DMSO et l'aspirine fonctionnent de manière similaire en bloquant la production de certaines prostaglandines en contrôlant l'interrupteur marche-arrêt des cellules qui régulent la douleur et l'inflammation, entre autres choses. C'est probablement la raison pour laquelle l'aspirine arrête les inflammations et les douleurs légères. Cependant, le DMSO va un peu plus loin que l'aspirine en ce sens qu'il ne se contente pas de bloquer les prostaglandines qui peuvent induire la douleur et l'inflammation, comme la prostaglandine E2 (PGE2), mais qu'il arrête ou ralentit également la conduction des fibres de la douleur lorsqu'il est administré par voie topique ou interne. La PGE2 est particulièrement intéressante car elle est impliquée dans tous les processus menant aux signes classiques de l'inflammation : rougeur, gonflement et douleur. En outre, contrairement à l'aspirine, le DMSO n'est pas considéré comme toxique pour l'estomac ou l'intestin, alors que l'aspirine peut provoquer des ulcères gastroduodénaux ou une irritation du tractus gastro-intestinal à des doses thérapeutiques.

On a constaté que le DMSO bloque la conduction des fibres C lorsqu'il est appliqué directement sur un nerf sensitif, même à faible concentration (5 % à 7 % v/v). Des concentrations plus élevées ont complètement bloqué la conduction des fibres C, avec une concentration minimale de blocage de 9 %. Lorsque l'application de DMSO continue sur un nerf, en plus de bloquer les grandes fibres C, il bloque également les petites fibres de la douleur, telles que A- δ (delta) et les récepteurs sensoriels, tels que ceux associés à la réponse aux stimuli nocifs. Cette action fait que l'application répétée de DMSO montre souvent des effets spectaculaires sur les troubles de la douleur musculo-squelettique 4-7 jours après l'application initiale a montré peu ou pas de réponse.

Une des premières études sur l'utilisation du DMSO pour les douleurs musculo-squelettiques a porté sur six patients présentant une bursite supra-épineuse calcifiée aiguë, une affection douloureuse due au dépôt d'hydroxyapatite de calcium dans les tendons, généralement de la coiffe des rotateurs. Les six patients avaient été réfractaires aux traitements traditionnels et la durée de la douleur avait varié de 2 jours à 4 semaines. Après une ou plusieurs applications topiques de DMSO à une concentration de 70%, un soulagement symptomatique spectaculaire est apparu chez les six patients. Ce soulagement consistait en une atténuation de la douleur, une amélioration de l'amplitude des mouvements et de la mobilité de l'articulation affectée, et la satisfaction du patient quant aux résultats du traitement a indiqué une réduction significative du handicap.

En utilisant les valeurs QFW discutées précédemment comme critères d'évaluation de l'efficacité du DMSO, la conclusion selon laquelle le traitement au DMSO a amélioré la qualité des symptômes, le fonctionnement anatomique des extrémités et des articulations avec une mobilité accrue et le bien-être général du patient est fiable. Une irritation cutanée locale et une odeur caractéristique de palourde dans l'haleine

étaient les seuls effets secondaires observés dans l'étude de Lockie et Norcross. Dans cette première étude de Lockie et Norcross, plus de 100 patients ont été traités avec du DMSO topique avec des résultats généralement similaires à ceux traités avec une bursite supra-épineuse calcifiée pour des affections telles que l'arthrite dégénérative, la polyarthrite rhumatoïde, la périarthrite de divers degrés d'acuité et de gravité, et diverses plaintes musculo-squelettiques suite à un traumatisme musculaire subi par des joueurs de football professionnels. Dans cette étude, il a été observé que les patients incapables de tolérer 70 % de DMSO, une addition de 10 % de glycérine évitaient ou diminuaient l'irritation de la peau lorsqu'elle se produisait. Le Lockie et le Norcross L'étude est devenue l'étalon-or pour évaluer le DMSO dans d'autres douleurs musculo-squelettiques et articulaires entraînant une mobilité limitée des extrémités du corps.

Plusieurs premières études supplémentaires sur l'activité du DMSO dans les troubles musculo-squelettiques ont été rapportées. Blumenthal et Fuchs ont rapporté 122 patients âgés de 17 à 89 ans souffrant d'entorses musculo-squelettiques ou de blessures à la poitrine, au dos, au bassin et aux extrémités, qui ont été traités pendant plusieurs jours ou mois avec du DMSO topique à des doses non divulguées. Ces auteurs ont rapporté que 74% des patients ayant reçu du DMSO ont montré une excellente à bonne réponse au traitement, en particulier si la douleur était aiguë plutôt que chronique, tandis que 24% des patients n'ont montré aucune amélioration des symptômes. Cette étude n'a pas fourni de valeurs QFC et d'autres informations importantes concernant les temps de traitement, les doses et le mode d'évaluation et peut donc être considérée comme de nature plus anecdotique.

Le DMSO a été utilisé sous forme de gel au lieu d'une solution aqueuse pour l'épicondylite latérale (tennis elbow) et les douleurs huméro-scapulaires. Dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo, 157 patients ont reçu soit du gel de DMSO à 10 % appliqué trois fois par jour pendant 2 semaines, soit l'excipient gel inactif. Le traitement a commencé dans les 72 heures suivant l'apparition aiguë des symptômes et de la douleur, et la mobilité des articulations a été observée après 3, 7 et 14 jours de traitement au DMSO par rapport aux receveurs de gel placebo. Des événements indésirables légers ont été observés chez 8 des 77 patients DMSO et 3 des 80 patients traités avec le gel placebo.

L'une des premières études à examiner le potentiel analgésique du DMSO dans la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la ténosynovite et d'autres troubles articulaires est venue du Japon en 1967. Ces chercheurs ont rapporté l'utilisation d'une solution aqueuse de DMSO à 50 % par voie topique pendant 3 jours sur 318 patients et ont indiqué que le DMSO soulageait significativement la douleur articulaire lorsqu'il était évalué 14 jours plus tard, en utilisant une variété de tests impliquant des symptômes et des signes articulaires, tels que la douleur spontanée, la sensibilité à la pression, la douleur au mouvement, la chaleur locale, la force de préhension, la circonférence de l'articulation et l'amplitude du mouvement articulaire. Ils ont conclu que le DMSO améliorait la force de préhension, soulageait la douleur et augmentait l'amplitude des mouvements articulaires, mais n'avait aucun effet sur le gonflement des articulations,

comparé au placebo. Le DMSO semblait plus efficace dans les cas de courte durée. Le seul effet secondaire défavorable a été une irritation locale temporaire de la peau, qui a disparu après la dernière application de DMSO.

Lorsque les rapports sur l'action analgésique du DMSO topique dans l'arthrite et les troubles musculo-squelettiques sont devenus connus, d'autres chercheurs ont examiné la possibilité d'utiliser le DMSO topique pour les lésions tissulaires superficielles. L'un de ces rapports a examiné la douleur incisionnelle après une thoracotomie. Le DMSO (concentrations de 60 %) a été appliqué directement sur l'incision de la plaie fermée s'étendant sur 10 pouces de chaque côté. On a ensuite laissé la peau sécher pendant 10 minutes, puis on a appliqué un pansement stérile. Six heures plus tard, le pansement a été retiré, et la même quantité et concentration de DMSO ont été réappliquées. Les applications ont été répétées toutes les 6 h pendant 3 jours. Ensuite, de 4 à 6 jours, du DMSO à 70% a été appliqué sur la plaie en cours de cicatrisation, et les patients traités en tant que groupe ont pu se déplacer plus facilement dans et hors du lit, reprendre un mouvement précoce du bras et de l'épaule du côté de l'opération, et, en général, bénéficier d'une évolution postopératoire plus rapide et moins compliquée que les patients qui n'avaient pas été traités avec du DMSO. Il a également été observé que les patients traités présentaient moins de complications gastro-intestinales, telles que nausées, vomissements, iléus et constipation. Les chercheurs, les chirurgiens et les infirmières qui ont administré les traitements quotidiens au DMSO ont été impressionnés par l'efficacité apparente du DMSO pour soulager la douleur postopératoire habituelle de la thoracotomie.

Les patients souffrant d'otite furonculaire douloureuse ont été traités avec du DMSO topique à 90 % en appliquant du DMSO dans le méat auditif et dans l'oreille externe adjacente à l'aide d'un applicateur à bouts de coton mouillés. Les patients ont été traités une fois par jour ou deux fois par jour dans les cas graves. Des résultats excellents et spectaculaires avec une rémission complète des symptômes ont été obtenus dans 28 cas, et une amélioration marquée a été observée dans 52 cas, tandis que 22 cas sont restés sans amélioration. Beaucoup de patients traités avec le DMSO avaient été réfractaires à la cortisone et aux crèmes antibiotiques. L'application d'antibiotiques tels que la tétracycline et l'érythromycine dissous dans le DMSO a permis d'obtenir un effet nettement plus durable.

Toutes les études utilisant le DMSO topique pour la coiffe des rotateurs et la douleur tendinite n'ont pas montré de résultats positifs. Dans une étude d'un an portant sur 102 patients présentant une épicondylite médiale ou latérale (tennis elbow) ou une tendinite de la coiffe des rotateurs ont été traités avec des applications topiques de DMSO. Les effets bénéfiques ont été évalués en ce qui concerne l'amélioration de la douleur, la sensibilité ou l'enflure et l'augmentation de l'amplitude des mouvements. Quarante patients traités avec une solution aqueuse topique de DMSO à 70 % n'ont pas rapporté plus de bénéfice du médicament que les patients qui ont reçu une solution placebo aqueuse à 5 % de DMSO.

Une revue du DMSO dans les conditions otologiques par Freeman en 1976 affirmait qu'un examen approfondi de la littérature ne révélait aucune preuve de l'utilité de l'application topique du médicament et concluait que bien que le DMSO ne soit pas ototoxique, des études en double aveugle sur des patients atteints d'infections otologiques démontraient que le DMSO à 90% appliqué dans le conduit auditif externe n'avait aucune propriété anti-inflammatoire, antibactérienne ou analgésique, et qu'il n'y avait aucune preuve qu'il potentialisait l'action d'autres médicaments lorsque des préparations mixtes étaient utilisées. Pour étayer cette conclusion, Freeman a cité 11 références dans sa revue, dont la plupart soutenaient en fait la conclusion opposée à celle tirée par Freeman, qui a fait référence à "de nombreuses études en double aveugle" qui ont démontré l'absence d'activité du DMSO, mais n'a jamais cité un seul de ces rapports ou références.

Ces conclusions bâclées et scientifiquement paresseuses, qui ne citent aucun rapport à l'appui de leur principe, ont hanté le DMSO pendant des années, alors que le voile de sa mystique et l'hyperbole parfois enthousiaste de ses partisans se sont accrus de façon exponentielle au point de remettre en question la crédibilité de nombreuses expériences fondées sur des preuves et bien réalisées, tant fondamentales que cliniques, qui ont montré des résultats positifs ou négatifs pour les actions de cette molécule sur une variété de modèles et de systèmes.

Le syndrome de douleur régionale complexe (SPRC), anciennement connu sous le nom de dystrophie sympathique réflexe et de causalgie, est une maladie systémique chronique caractérisée par une douleur neuropathique intense hors de proportion avec la gravité de la blessure. Le SPRC peut résulter d'un traumatisme tissulaire, même léger, d'une extrémité et, dans ce cas, il se caractérise généralement par un gonflement et une douleur intense de l'extrémité et par des changements spectaculaires de la couleur et de la température de la peau. Il n'existe pas de test spécifique permettant de diagnostiquer le SPRC, et le diagnostic est souvent établi par l'exclusion de conditions douloureuses similaires.

CRPS est divisé en deux types : CRPS-1, qui manque de lésions nerveuses démontrables, et CRPS-2, anciennement connu sous le nom de causalgie, où la douleur est généralement neuropathique et plus sévère que le type 1 et où des signes de lésions nerveuses sont présents.

La cause spécifique du SDRC n'est pas connue avec certitude, mais un dysfonctionnement ou des dommages au système nerveux périphérique ou central (SNC) peuvent suivre une lésion nerveuse après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

Une autre théorie est que le SDRC est causé par une réponse immunitaire qui entraîne les changements observés dans la peau (rougeur, chaleur, gonflement et douleur) impliquant des médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF-alpha, les interleukines 1 β , 2, 6, 8 et la protéine-C réactive, ainsi que des niveaux systémiques accrus de neuropeptides pro-inflammatoires, y compris la substance P et la

bradykinine. D'autres résultats indiquent qu'en l'absence de signes cliniques de lésions nerveuses périphériques, le SDRC-1 focal post-traumatique est néanmoins associé à une perte significative de fibres C et de fibres A- δ dans la zone touchée.

On estime qu'environ 50 000 nouveaux cas de SDRC surviennent chaque année aux États-Unis seulement (Bruehl), généralement à la suite d'une intervention chirurgicale, de fractures simples, de blessures par écrasement et d'entorses. Lorsqu'un membre est affecté, la perte de force et la diminution de l'amplitude des mouvements actifs peuvent handicaper l'individu, entraînant une douleur intense continue et un stress psychologique. En fait, la douleur peut être si intense dans le SDRC qu'elle a le malheureux honneur d'être décrite comme le syndrome ou la maladie la plus douloureuse, avec le score le plus élevé sur l'échelle de douleur de McGill (42 sur 50 possibles) et considérablement au-dessus d'événements tels que amputation d'un doigt et accouchement (voir figure 3.1).

Après de nombreux essais contrôlés randomisés publiés, il n'y a pas de consensus clinique sur la façon de traiter ou de gérer le SDRC.

Physiopathologiquement, les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres ont été impliqués dans le développement du SDRC. De plus, la sensation de douleur qui augmente avec le temps, également appelée liquidation, et la sensibilisation du SNC sont des processus neurologiques importants qui ont été signalés comme étant impliqués dans le développement du SDRC. À cet égard, il est intéressant de noter que des niveaux élevés de glutamate du SNC favorisent la liquidation et la sensibilisation du SNC.

FIGURE 3.1 L'indice de douleur de McGill est une mesure subjective utilisée en clinique pour comparer la perception de la douleur de 0 à 50 chez les patients et fournir une ligne directrice pour l'efficacité analgésique. CRPS est presque à la barre des 50 points, la sensation de douleur la plus élevée ressentie par les humains. L'analgésique le moins susceptible de nuire et d'offrir une bonne efficacité dans le traitement du SDRC était le DMSO. (De Quisel, A. et al., J. Fam. Pract., 54 (7), 599, 2005.)

En outre, il existe des preuves expérimentales qui démontrent que les récepteurs N-méthyl-daspartate (NMDA) sont localisés dans les nerfs périphériques et semblent être activés après SDRC. De plus, il existe des preuves convaincantes que le récepteur NMDA a une association significative dans le processus de sensibilisation du SNC impliquant SDRC. Cette découverte a conduit à l'utilisation de bloqueurs des récepteurs NMDA et de piègeurs de radicaux libres comme cible principale de la douleur neuropathique qui peuvent conduire à des phénomènes de sensibilisation centrale et de liquidation tels que ceux observés dans le SDRC.

Des résultats bons à excellents dans le contrôle de la douleur des patients atteints de SDRC de type 1 ont été démontrés après l'application topique de 50 % de DMSO sur la zone touchée. Les résultats ont indiqué une gestion de la douleur significativement favorable, en particulier lorsque le SDRC était associé à des symptômes inflammatoires. Le mécanisme par lequel le DMSO est capable de soulager la douleur dans l'une des affections douloureuses les plus difficiles à traiter reste incertain.

Un indice peut résider dans le fait que le DMSO agit comme un puissant capteur de radicaux libres, et il est bien connu que les radicaux libres après une blessure peuvent être toxiques pour les tissus et introduire une sensation de douleur aiguë ou chronique. Le DMSO est également un antagoniste des récepteurs NMDA et glutamate, et les deux substances peuvent activer l'hyperalgésie et la douleur neuropathique.

L'une des caractéristiques cardinales des états inflammatoires est que des stimuli normalement innocents peuvent produire une douleur intense. Cela pourrait être l'un des mécanismes ciblés par le DMSO en tant qu'agent anti-inflammatoire. Enfin, le DMSO a la capacité de bloquer les fibres C et les petites fibres de la douleur après son application topique. Ces actions peuvent expliquer dans une certaine mesure le nombre d'études qui ont testé le DMSO chez des centaines de patients où le contrôle de la douleur et des conséquences du CRPS a été obtenu.

Afin de comparer les effets de deux piègeurs de radicaux libres, le DMSO à 50% et la N-acétylcystéine (NAC) topiques ont été utilisés pour le traitement du CRPS-1, dans un essai randomisé, contrôlé en double aveugle. Les traitements ont été menés chez 146 patients sur une période de 24 mois. Les patients ont été répartis au hasard en deux groupes de traitement : l'un a reçu pour instruction d'appliquer du DMSO à 50 % cinq fois par jour sur l'extrémité affectée, et le second a été traité avec des comprimés effervescents de NAC à 600 mg trois fois par jour, et les deux traitements ont été comparés entre eux et à un placebo. Des différences significatives ont été constatées pour les sous-scores de la fonction des membres inférieurs, en faveur du traitement par DMSO. Une analyse de sous-groupe a montré des résultats plus favorables pour le DMSO pour le CRPS-1 chaud que pour le NAC.

Une étude de Gaspar et al. a évalué le traitement topique de la crème de DMSO à 50% dans le CRPS de type 1 sur une période de 15 jours, 1 mois, 3 mois, 6 mois et 1 an chez 29 patients. L'évaluation a été réalisée en utilisant principalement une échelle visuelle analogique (EVA) comme principale variable d'efficacité qui mesure l'intensité de la douleur du patient de manière subjective. Les mesures secondaires de l'efficacité du DMSO comprenaient la qualité de vie après le traitement et la mobilité physique des membres affectés, impliquant l'amplitude des mouvements, la force et la fonction globale des membres. Les résultats ont montré que l'application topique de DMSO à 50 % diminuait significativement l'intensité de la douleur en se rapprochant de l'absence de douleur, selon le score VAS à chaque période d'observation. Des

mesures secondaires d'efficacité ont également été enregistrées comme des scores plus élevés sur le questionnaire de qualité de vie avec une amélioration générale de la rigidité, de la mobilité et de la fonction des membres. Ainsi, cette étude de Gaspar et de son équipe est conforme aux valeurs du QFW pour la qualité du soulagement de la douleur (Q), de la restauration ou de l'amélioration significative de la fonction anatomique et physiologique (F) et du bien-être général (W) exprimé par le patient après le traitement.

L'une des premières études à reconnaître l'utilité du DMSO dans le traitement du CRPS a été rapportée par Goris en 1985. Goris a montré que le DMSO, en tant qu'agent anti-inflammatoire et piégeur de radicaux libres, pouvait réduire l'inflammation associée au CRPS et a démontré, dans une étude ouverte, une réduction des symptômes du CRPS en utilisant une crème à 50% de DMSO. Ces résultats ont conduit à une étude prospective, randomisée et en double aveugle sur 32 patients après un traumatisme accidentel et le développement d'un CRPS aigu. Les patients présentaient une température, une rougeur et une douleur accrues dans l'extrémité affectée, associées à une amplitude de mouvement limitée du membre. Une EVA a été utilisée pour mesurer la rougeur, le gonflement et la limitation de l'amplitude active des mouvements de l'extrémité affectée. La crème DMSO 50% appliquée cinq fois par jour a été comparée à une crème placebo pendant 2 mois. Après 2 mois, le DMSO a montré une amélioration significative ($p < 0,01$) des mesures de l'EVA par rapport à la crème placebo, et les auteurs ont recommandé de poursuivre l'utilisation du DMSO pour le CRPS. Les effets secondaires des applications de DMSO étaient une légère desquamation de la peau dans les zones affectées, qui s'est résolue avec le temps.

Plus récemment, une application topique de 50 % de DMSO trois à cinq fois par jour a été administrée comme traitement anti-inflammatoire à 74 patients atteints de SDRC et d'une durée moyenne de la maladie de 17 semaines. Le traitement au DMSO a été complété par une thérapie physique et de l'acétaminophène comme analgésique oral. Sur les 74 patients atteints de SDRC précoce, 55 (74 %) patients ont montré une amélioration significative de leur score de douleur. Bien qu'aucune tentative n'ait été faite pour examiner si l'analgésie a été obtenue avec du DMSO ou de l'acétaminophène, les auteurs ont conclu que ce traitement global devrait devenir un traitement standard pour les patients présentant un SDRC précoce.

Une revue des traitements les plus prometteurs pour le SDRC-1 à l'heure actuelle a conclu qu'un traitement précoce de ce syndrome est plus susceptible de répondre au traitement. Parmi toutes les thérapies envisagées pour le SDRC, y compris un large éventail d'analgésiques, de bloqueurs ganglionnaires, de stéroïdes, d'antagonistes des récepteurs adrénergiques, d'acupuncture, de calcitonine et de kétamine, un bloqueur de glutamate, les auteurs ont conclu que la thérapie était la moins susceptible de nuire et étayée par **des preuves d'efficacité était une crème topique à 50 % de DMSO** (voir la figure 3.1).

En traitant du sujet de la douleur chez l'homme, il faut se rappeler que la douleur

est l'une des conditions les plus subjectives et par conséquent l'une des plus difficiles à tester objectivement par quelque moyen que ce soit. De nombreux facteurs extrinsèques et intrinsèques tels que les seuils de douleur variables, le sexe, l'âge, le niveau de stress, la culture, l'état de santé, le conditionnement mental et d'autres facteurs font de la douleur une maladie unique pour l'évaluer et la traiter avec succès.

Le DMSO de qualité pharmaceutique a été largement utilisé comme activateur de pénétration au cours des 30 dernières années, démontrant un profil d'innocuité et d'efficacité favorable. Le DMSO améliore l'administration transdermique de médicaments hydrophiles et lipophiles pouvant fournir une administration localisée de médicament.

Les AINS sont largement utilisés dans le traitement de la douleur associée à diverses indications, y compris les affections arthritiques, mais leur utilité est souvent limitée par des événements indésirables dose-dépendants, tels que des troubles gastro-intestinaux, des événements cardiovasculaires et une toxicité rénale. Le risque de tels effets pourrait être réduit par l'utilisation de formulations topiques, qui offrent le potentiel de délivrer des concentrations analgésiques localement, au site de l'inflammation, tout en minimisant les concentrations systémiques.

Etant donné que le DMSO peut potentialiser l'activité pharmacologique d'autres agents et transporter bon nombre de ces composés vers un système biologique, un certain nombre de mélanges de DMSO ont été décrits pour une variété de conditions médicales. Dans la prise en charge de l'arthrose, une affection incurable caractérisée par une douleur, une raideur dans au moins une articulation et une altération ou une perte de fonction de l'articulation ou des articulations affectées, la solution topique de diclofénac sodique à 1,5 % dans 45 % de DMSO (TDiclo) a été approuvée par la FDA en 2009 pour le traitement de l'arthrose. Cette préparation AINS-DMSO offre désormais une alternative aux agents à usage unique (AINS) en réduisant le risque d'événements indésirables liés aux AINS grâce à la capacité du DMSO à améliorer la pénétration du diclofénac et ainsi réduire la dose de diclofénac.

Une récente étude clinique multicentrique, randomisée, en aveugle, de phase III d'une durée de 4 à 12 semaines de TDiclo pour l'arthrose du genou ou de la main chez 280 patients de plus de 75 ans a indiqué que TDiclo est un choix de traitement approprié pour l'arthrose, avec relativement peu de patients souffrant de troubles gastro-intestinaux ou rarement des événements indésirables cardiovasculaires et rénaux/urinaires. Les résultats de cette étude suggèrent que TDiclo peut offrir une alternative au traitement par AINS oraux pour l'arthrose du genou ou de la main, en particulier pour les patients présentant un risque accru d'événements indésirables systémiques graves liés aux AINS oraux.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Bien qu'elle affecte généralement les hommes plus âgés, elle entraîne une mortalité importante lorsqu'elle se métastase. Le traitement principal du cancer de la prostate métastatique implique la manipulation des androgènes, la chimiothérapie et la radiothérapie.

La douleur causée par le cancer de la prostate est difficile à traiter car la physiopathologie de la douleur chez les patients cancéreux est complexe et reste mal comprise, ce qui fait de la douleur intraitable due au cancer un défi à la fois pour les patients et les cliniciens.

Une perfusion de DMSO-bicarbonate de sodium (DMSO-SB) a été utilisée pour traiter 18 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique. Après un suivi de 90 jours, les patients traités par DMSO-SB ont montré une amélioration significative des symptômes cliniques, notamment de la douleur, des tests sanguins et biochimiques et de la qualité de vie. Il n'y a pas eu d'effets secondaires majeurs du traitement. Cette étude a fortement suggéré que la thérapie avec des perfusions de DMSO-SB pourrait fournir une alternative rationnelle au traitement conventionnel pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique.

Une autre approche pour le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate impliquait un dispositif implanté sous-cutané qui utilise le DMSO comme excipient solubilisant. Le dispositif a été approuvé par la FDA en 2000. Le dispositif implanté contient une solution de 104 mg de DMSO et 72 mg d'acétate de leuprolide (Viadur), une forme synthétique d'hormone libérant des gonadotrophines qui peut diminuer les taux sanguins de l'hormone mâle testostérone. Il a été démontré que la privation androgénique utilisant l'acétate de leuprolide et le DMSO comme excipient a un effet salutaire chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate avancé. Dans deux études multicentriques ouvertes, l'efficacité et la sécurité à long terme de l'utilisation du dispositif implanté Viadur pendant 1 an ont été rapportées chez un total de 122 patients.

Parmi les nombreux agents antiviraux utilisés contre le virus de l'herpès simplex (HSV), l'idoxuridine et l'adénine arabinoside ont montré un bénéfice thérapeutique minime. Cependant, lorsqu'il est associé au DMSO, ce traitement a été efficace contre les souches de HSV résistantes à l'acyclovir. Dans une étude de traitement à double insu, randomisée et initiée par le patient dans cinq centres médicaux, 301 patients immunocompétents présentant une récurrence de l'herpès labial ont été traités avec 15 % d'idoxuridine (IDU) topique dans 80 % de DMSO. En utilisant cette combinaison de médicaments, la durée moyenne de la douleur a été significativement réduite de 1,3 jours et le temps moyen de guérison jusqu'à la perte de la croûte de 1,7 jour. Lorsque seuls les patients présentant des lésions herpétiques classiques (vésicules, ulcère ou formation de croûtes) ont été pris en compte, un effet médicamenteux plus important avec l'association idoxuridine-DMSO a été observé pour réduire la durée de la douleur de 2,6 jours et augmenter le temps moyen de guérison à la normale peau de 2,3 jours, une différence significative par rapport aux témoins.

L'idoxuridine-DMSO (IDU) a également été utilisé pour le zona et pour la prévention de la névralgie post-herpétique et comparé à l'agent antiviral acyclovir. Après 4 jours de traitement topique, l'IDU a montré un meilleur contrôle de la formation de vésicules, des démangeaisons et de la douleur que l'acyclovir oral ou le

placebo.

Ces études soutiennent le concept du DMSO en tant que pénétrant et activateur d'autres produits pharmaceutiques et suggèrent que des combinaisons supplémentaires de DMSO et de médicaments actifs éprouvés pour de nombreuses maladies devraient être étudiées plus avant dans le but de réduire la dose de l'agent actif et, par conséquent, leur toxicité systémique en localiser le traitement sur une partie du corps. Cette approche pharmacothérapeutique n'a pas été exploitée à un plus grand potentiel, en particulier avec les nouveaux agents actifs pour le contrôle des maladies qui remplacent les médicaments plus anciens, moins efficaces et plus toxiques. Les effets du DMSO en tant qu'agent neuroprotecteur dans le cerveau et la moelle épinière sont discutés plus en détail dans les chapitres 8 et 9.

La cystite interstitielle

La cystite interstitielle (CI) est une affection chronique douloureuse de la vessie qui provoque des douleurs vésicales débilitantes qui peuvent être associées à une miction impérieuse, à une fréquence et à une nycturie. Elle se caractérise par une inflammation, une érosion et un amincissement des cellules épithéliales de la vessie, et son symptôme caractéristique est la douleur pelvienne et périnéale. IC affecte environ trois à huit millions de femmes et un à quatre millions d'hommes aux États-Unis, réduisant la qualité de vie et la fonction sociale des personnes touchées. IC chevauche souvent la vessie hyperactive (OAB), ce qui peut rendre le diagnostic de l'un ou des deux difficile. Il est généralement admis que le signe distinctif de la CI est la douleur et la sensibilité abdominale, alors que pour l'OAB, il s'agit de l'urgence, de la fréquence et de la nycturie. Cependant, les deux conditions peuvent partager ces plaintes.

La cause de la CI n'est pas claire et il s'agit toujours d'une maladie diagnostiquée par exclusion puisque de nombreuses autres conditions ressemblent aux symptômes de la CI. Il n'y a pas de test définitif pour identifier la CI, mais d'autres conditions imitant la CI peuvent être exclues par une analyse d'urine, une culture d'urine, une cystoscopie, une biopsie de la paroi vésicale et, chez l'homme, un examen en laboratoire des sécrétions prostatiques.

La CI est un trouble peu étudié qui manque de modalités de diagnostic et de traitement stratégique, probablement en raison du financement limité de la recherche disponible pour les chercheurs. Les thérapies orales ou intravésicales sont le pilier du traitement, tandis que les interventions chirurgicales sont réservées aux cas réfractaires. Cette condition justifie généralement une approche multidisciplinaire pour un résultat optimal.

En 1978, Shirley et ses collègues a introduit le DMSO comme traitement de la CI et a rapporté des résultats spectaculaires. Ils ont traité 213 patients atteints de diverses affections inflammatoires impliquant le tractus génito-urinaire inférieur. Ces

conditions comprenaient une CI intraitable, une cystite radique, une prostatite chronique et une trigonite féminine chronique.

Dans cette série de Shirley et ses collègues, l'utilisation de l'instillation intravésicale de DMSO a entraîné une réponse excellente ou bonne chez 54% des patientes sans aucun effet secondaire grave noté. Les traitements, cependant, ne sont pas curatifs et nécessitent fréquemment un entretien à long terme avec l'installation périodique de DMSO.

Ce rapport initial a été suivi par d'autres études du même groupe et par d'autres, confirmant l'efficacité du DMSO intravésical dans le contrôle des symptômes de la CI. Certains rapports ont montré une amélioration de 93 % des symptômes de la CI par rapport à 35 % dans le groupe placebo. Ces premiers rapports ont été suivis d'études de recherche indépendantes dans de nombreux pays et, à la fin de 1978, le DMSO était le premier traitement médicamenteux approuvé par la FDA pour le soulagement des symptômes de la CI. Actuellement, le DMSO reste le seul agent d'instillation intravésicale pour IC. Le nom de marque pour l'utilisation du DMSO dans les IC est RIMSO-50.

En pratique clinique, la vessie est remplie de DMSO à 50 % pendant 15 min comme traitement de la CI (Figure 3.2). Cette approche a l'avantage de réduire les effets secondaires de l'application systémique en atteignant une concentration élevée du médicament localement dans la vessie. L'inconvénient initial de l'instillation de la vessie était qu'elle nécessitait un fournisseur de soins de santé pour effectuer la procédure sur les patients lors d'une visite à la clinique.

En 1987, les patients n'avaient plus besoin d'aller dans une clinique pour se faire instiller du DMSO dans leur vessie, mais on pouvait leur apprendre à s'auto-administrer du DMSO à la maison à l'aide de kits spéciaux. Aucune complication n'a été notée lorsque le patient apprend à s'auto-administrer le DMSO.

L'efficacité de l'instillation intravésicale de DMSO peut être résumée comme suit :

1. Il réduit l'inflammation et la douleur de la vessie.
2. Il aide à détendre les muscles de la vessie et du détrusor pelvien, réduisant ainsi les spasmes musculaires ; la fibrose du détrusor est retrouvée chez environ 53 % des patients atteints de CI et peut être un facteur majeur d'échec thérapeutique.
3. Il soulage la douleur en réduisant la conduction des fibres nerveuses des

fibres douloureuses, en diminuant l'inflammation et en abaissant la substance P (un neuropeptide associé à la douleur) des nerfs de la vessie.

4. Il aide à réduire le tissu cicatriciel en empêchant la formation de collagène qui favorise la cicatrisation.
5. Il réduit l'érosion et l'amincissement de la paroi de la vessie en limitant l'inflammation (Figure 3.2).

La contractilité de la vessie est atténuée après le traitement intravésical au DMSO, et il est raisonnable de supposer que l'effet relaxant du DMSO est lié à son effet thérapeutique dans le soulagement des symptômes inflammatoires associés à la CI.

Lorsque la cystite interstitielle (CI) est réfractaire à l'instillation de DMSO, des cocktails vésicaux de DMSO ont été essayés avec un certain succès. Ces cocktails consistent à mélanger le DMSO avec de l'héparine, des stéroïdes, de l'acide hyaluronique, des analgésiques et d'autres substances.

Problèmes gastro-intestinaux

Malgré la présence de changements inflammatoires dans de nombreux troubles gastro-intestinaux, peu de recherches ont été rapportées sur l'utilisation du DMSO comme agent anti-inflammatoire dans ces conditions. La plupart des études utilisant le DMSO dans les maladies inflammatoires de l'intestin ont été réalisées en dehors des États-Unis.

Une utilisation du DMSO dans les troubles gastro-intestinaux a visé la maladie de Crohn avec amyloïdose secondaire (AL), qui se développe chez environ 1% des patients atteints de la maladie de Crohn. L'administration orale de DMSO à 15 patients s'est avérée être un traitement efficace de l'AL amyloïde A compliquant l'atteinte gastro-intestinale et le stade précoce du dysfonctionnement rénal. Le DMSO a été administré en trois doses égales après les repas à raison de 3-20 g/jour dans une solution à 33% avec de l'eau ou du jus pendant 8 semaines. On a observé que ce traitement améliorait la fonction rénale chez 5 des 10 patients atteints d'AL rénale lorsque le DMSO était administré au début du processus de la maladie, mais qu'il n'avait aucun effet sur les patients présentant un dysfonctionnement rénal grave et/ou avancé. Chez six patients, des améliorations spécifiques ont été observées dans l'AL gastro-intestinale, les symptômes gastro-intestinaux, y compris la diarrhée, et la gastro-entéropathie de perte de protéines.

Salim a utilisé le DMSO comme piègeur de radicaux libres sur des patients souffrant de colite ulcéreuse récurrente et a rapporté que 51% des patients recevant de la sulfasalazine et de la prednisolone seules ont montré un bon contrôle symptomatique après 2 semaines de ce régime, et lorsque le DMSO a été ajouté à ce traitement, 84% des patients ont montré un bénéfice symptomatique similaire. Cet auteur a conclu que les radicaux libres dérivés de l'oxygène pouvaient être impliqués

dans le processus pathologique de la colite ulcéreuse et que le blocage de ces radicaux libres favorisait la protection du côlon contre la récurrence des crises.

Troubles auto-immuns

En 1980, Pestronk et Drachman ont rapporté que les mécanismes immunitaires humoraux jouent un rôle important dans le développement de la myasthénie grave (MG). La MG est une maladie auto-immune chronique dans laquelle les anticorps circulants provoquent une faiblesse progressive des muscles squelettiques en bloquant les récepteurs de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire postsynaptique. La maladie commence le plus souvent par un affaiblissement des muscles qui contrôlent les mouvements oculaires et les paupières, un effet qui produit un flou, une vision double et un affaissement des paupières. Avec le temps, d'autres groupes musculaires sont affectés, faisant de la mastication, de la déglutition et de la respiration une situation potentiellement mortelle.

Dans le rapport de 1980, Petronk et Drachman ont noté qu'au cours des tests de médicaments immunosuppresseurs pouvant traiter la MG auto-immune expérimentale, ils ont découvert que le DMSO utilisé comme véhicule pour dissoudre certains de ces agents produisait lui-même une chute rapide et soutenue du titre d'anticorps anti-AChR. Cette observation a conduit à leur confirmation de cette découverte lorsque le DMSO a été utilisé sur un modèle expérimental de rat de MG. Il a été observé que le DMSO supprimait les taux d'anticorps anti-AChR en moyenne de 53 % à 7 %, un effet similaire, que le DMSO soit administré par voie orale, rectale ou intrapéritonéale. Le traitement au DMSO a également supprimé la réponse des anticorps anti-AChR à un faible stimulus antigénique primaire dans le modèle de rat MG.

Des études plus récentes sur la cystite auto-immune expérimentale révèlent que le DMSO peut altérer les cellules T effectrices de manière dose-dépendante in vitro. Les cellules T effectrices sécrètent des cytokines inflammatoires telles que l'interleu-6 dans la vessie, qui est considérée comme responsable du développement et de la propagation des symptômes douloureux de la vessie dans la CI.

Il n'y a eu aucun essai humain utilisant le DMSO pour une maladie auto-immune, y compris la MG.

Respiration

Le DMSO s'est révélé être un stimulant respiratoire efficace dans des états hypoxiques expérimentaux et après un traumatisme cérébral chez les primates non humains (voir également le chapitre 2). Ces résultats ont conduit Klein et ses collègues à utiliser le DMSO chez des patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le SDRA est un syndrome pulmonaire grave caractérisé par une inflammation et un œdème du parenchyme pulmonaire provoquant une hypoxémie qui

peut entraîner une défaillance de plusieurs organes et la mort. Le plus souvent, le SDRA résulte d'une septicémie ou d'un traumatisme, mais un stress et des substances qui endommagent l'épithélium alvéolaire peuvent provoquer une réaction.

Klein et al ont rapporté que, sur la base des propriétés connues à l'époque pour le DMSO, comme un stimulant respiratoire mucolytique, et de sa capacité à réduire les besoins en oxygène des tissus, du DMSO à 10 % a été administré par voie intraveineuse à trois patients proches de la mort qui n'avaient pas répondu aux traitements traditionnels. Les trois patients ont réagi à l'administration de DMSO dans l'heure qui a suivi, montrant une augmentation significative de la paO_2 , qui est passée de 60 à 80 et 90, et une augmentation substantielle de la saturation en oxygène, qui a atteint 95 % dans les 8 heures qui ont suivi.

Amylose et sclérodémie

La SLA systémique primaire se caractérise par le dépôt de protéines amyloïdes insolubles dans divers organes, contribuant au dysfonctionnement de ces organes. La survie médiane des patients atteints de LA est de 12 mois, et si une insuffisance cardiaque est présente, la survie moyenne est de 6 mois après l'apparition des symptômes. Ainsi, la capacité à dissoudre les dépôts amyloïdes ou à bloquer leur production devrait améliorer la fonction des organes affectés et prolonger la survie.

Les effets bénéfiques du DMSO sur les dépôts amyloïdes ont été rapportés pour la première fois par Isobe et Osserman en 1976, et depuis lors, un certain nombre de rapports ont confirmé l'utilité du traitement au DMSO sur les lésions organiques causées par l'AL. Il y a eu une certaine controverse sur le fait que le DMSO pourrait inhiber la production d'amyloïde ou agir principalement comme un agent anti-inflammatoire ou un piègeur de radicaux libres dans les lésions organiques associées à la maladie d'Alzheimer plutôt que de dissoudre les fibrilles amyloïdes.

En revanche, les études de cas uniques, bien qu'anecdotiques, sont parfois intéressantes car elles peuvent fournir des indices sur l'efficacité du DMSO dans des troubles tels que la SLA, où un essai clinique majeur n'est pas réalisable. Une telle étude de cas a été décrite pour un patient atteint d'un myélome multiple qui a développé des infiltrats pulmonaires causés par la AL et qui a reçu du DMSO transdermique pendant 8 semaines, ce qui a entraîné une régression spectaculaire des infiltrats pulmonaires montrés par l'analyse des rayons X ainsi que la stabilisation des gaz du sang artériel.

Ce rapport a été confirmé dans une autre étude de cas d'AL pulmonaire traitée avec 10 ml de DMSO par jour pendant 2 ans 104 (sutani). Dans une maladie dont on sait qu'elle progresse de manière plutôt agressive dans les mois qui suivent l'apparition des symptômes, le traitement au DMSO a entraîné une réduction significative des nodules pulmonaires et un ralentissement de la progression de la maladie.

De même, il a été rapporté que sept patients atteints d'une AL secondaire ont

montré une amélioration sans équivoque de leur fonction rénale après 3 à 6 mois de traitement continu par DMSO oral à raison de 7 à 15 g/jour, ce qui a entraîné une augmentation de 30 à 100 % de la clairance de la créatinine et une diminution des sous-unités amyloïdes dans l'urine, ce qui suggère une dégradation ou une mobilisation des fibrilles amyloïdes du tissu vers l'urine. Cette amélioration de la fonction rénale s'est maintenue tant que le traitement au DMSO a été poursuivi.

La sclérodermie est une maladie du tissu conjonctif qui entraîne des changements au niveau de la peau, des vaisseaux sanguins, des muscles et des organes internes, et on pense qu'elle est causée par l'accumulation de collagène. Il convient de noter que l'application de DMSO a été signalée comme réduisant les fibres collagènes chez les animaux et chez les patients sclérodermiques.

Scherbel a rapporté que les ulcères cutanés de la sclérodermie (sclérose systémique) se sont résorbés au bout de deux semaines après des applications topiques de DMSO à 35 % appliquées trois fois par jour. Chez les patients recevant du DMSO à 35 %, la dose topique a été augmentée à 4 % après 2 jours, et les applications de DMSO ont été réduites au fur et à mesure de la guérison des ulcères. Au fur et à mesure de la guérison des ulcères pendant une période d'observation de 6 mois, on a constaté une amélioration du mouvement des articulations, de la force de préhension et du ramollissement de la peau chez 19 des 22 patients ayant participé à l'étude.

Cependant, un essai prospectif, randomisé, en double aveugle qui a comparé la thérapie topique utilisant une solution saline normale à 0,85% et du DMSO à 70% pour le traitement des ulcères digitaux chez 84 patients atteints de sclérose systémique n'a pas montré de différence entre le contrôle salin et l'application de DMSO en ce qui concerne le nombre total d'ulcères ouverts, la surface totale des ulcères ouverts, la surface moyenne par ulcère ouvert et le nombre d'ulcères infectés ou enflammés.

Événements thromboemboliques

L'infarctus du myocarde (IM) et l'accident vasculaire cérébral ischémique sont les principales causes de décès et d'invalidité dans le monde. Les deux conditions partagent un processus pathologique commun qui résulte de plaques athéroscléreuses instables et vulnérables qui se forment sur les parois internes des artères coronaires, périphériques et cérébrales. Ces plaques peuvent se rompre sous l'effet d'une contrainte de cisaillement élevée et déclencher un événement thromboembolique conduisant à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral ischémique.

Les plaques d'athérosclérose sont principalement composées de matières extracellulaires riches en lipides à l'intérieur et à l'extérieur des cellules ainsi que de composants du tissu conjonctif tels que le cholestérol et les macrophages accumulés dans la circulation sanguine. La maladie coronarienne (CAD) précède généralement l'IM parfois de plusieurs décennies, mais les dommages surviennent lorsque les artères coronaires sont partiellement ou totalement bloquées par la formation de plaques

d'athérosclérose. La rupture d'une plaque d'athérosclérose peut activer les plaquettes pour former un caillot qui peut se déloger et se déplacer vers une artère coronaire ou cérébrale où une occlusion coronaire partielle peut induire une douleur angineuse, et une occlusion totale peut entraîner un IM ou un accident vasculaire cérébral ischémique.

Ainsi, en dehors de leur rôle dans l'hémostase primaire, l'activation plaquettaire est également critique dans l'athérothrombose où l'adhésion et l'agrégation plaquettaires dans le microenvironnement local stimulent la libération de leurs propres médiateurs inflammatoires pour favoriser les événements thrombotiques cardiovasculaires et cérébrovasculaires potentiellement mortels.

En plus de leur rôle dans la formation aiguë de thrombus, les plaquettes sont capables de favoriser une réponse inflammatoire complexe qui influence la progression des lésions athéroscléreuses et induit la rupture de la plaque. Les plaquettes impliquées dans l'inflammation vasculaire semblent interagir avec les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules musculaires lisses pour créer un état fibroprolifératif pathologique.

La voie d'entrée des plaquettes dans la plaque athéroscléreuse et leur emplacement exact à l'intérieur de la plaque ne sont cependant pas complètement compris. Le rôle clé joué par les plaquettes dans l'athérothrombose a conduit à la recherche d'agents antiplaquettaires efficaces et sûrs capables de bloquer l'agrégation plaquettaire.

La thrombose médiée par les plaquettes dépend de trois étapes : (1) l'activation, (2) l'agrégation et (3) l'adhésion, et chacune de ces étapes est une cible thérapeutique potentielle pour le développement d'agents antiplaquettaires. Seuls les antagonistes de l'adhésion plaquettaire n'ont pas été approuvés pour une utilisation clinique.

Le traitement antiplaquettaire est un pilier cliniquement crucial dans la prévention thromboembolique secondaire aiguë et à long terme. Les médicaments antiplaquettaires qui agissent sur différents sites récepteurs de la plaquette se sont avérés extrêmement efficaces pour prévenir les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires et leur récurrence, en particulier chez les patients à haut risque et les patients subissant une intervention coronarienne percutanée.

Ces médicaments antiplaquettaires comprennent des inhibiteurs d'activation plaquettaire tels que l'aspirine qui peuvent bloquer de manière irréversible la cyclooxygénase-1 (COX-1) et la formation de la prostaglandine PGH₂, le précurseur du puissant agrégant plaquettaire et vasoconstricteur, le thromboxane A₂. Il a été rapporté que les récepteurs de la PGH₂ et du thromboxane A₂ sont augmentés chez les patients atteints d'IM aigu.

Les avantages de l'aspirine utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments antiplaquettaires ont été largement étudiés en tant que prévention primaire et secondaire des événements thrombotiques chez les patients présentant un risque élevé d'embolie cardiovasculaire et cérébrovasculaire. Le principal problème de

l'utilisation de l'aspirine pour prévenir le taux de récurrence des événements ischémiques, outre son **potentiel hémorragique, est qu'elle ne cible que la voie COX-1** et ne peut donc pas s'attaquer à d'autres voies de signalisation essentielles, qui peuvent également entraîner une thrombose coronaire et cérébrovasculaire.

Un deuxième groupe d'inhibiteurs de l'activation plaquettaire dont l'utilisation clinique est actuellement approuvée est constitué par les thiéno-pyridines telles que la ticlopidine, le clopidogrel et le prasugrel, qui visent à bloquer le récepteur plaquettaire de l'ADP P2Y₁₂. Il est bien connu que les processus de signalisation médiés par le récepteur P2Y₁₂ jouent un rôle central dans l'activation et l'agrégation des plaquettes.¹ L'ADP est un puissant agent d'agrégation plaquettaire dont on a montré à l'origine qu'il induisait une ischémie myocardique et des arythmies lorsqu'il était injecté expérimentalement dans les artères coronaires de porcs.

Le clopidogrel est actuellement l'antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ de choix, bien que sa grande variabilité interindividuelle chez les patients résistants à cet antiplaquettaire et son début d'action retardé qui peut prendre 4 à 5 jours avant d'atteindre son effet antiplaquettaire maximal aient entraîné un nombre considérable d'événements cardiovasculaires et ischémiques indésirables. Ces effets indésirables survenus chez des patients traités par le clopidogrel ont réduit les attentes cliniques à l'égard de ce médicament antiplaquettaire sûr.

Malgré cette inquiétude, l'antagonisme du récepteur P2Y₁₂ par le clopidogrel s'est révélé cliniquement efficace dans la prévention de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral ischémique et de la mort vasculaire. Néanmoins, on peut espérer qu'un antagoniste P2Y₁₂ plus efficace cliniquement et plus sûr sera trouvé pour prévenir l'incidence des événements ischémiques et cardiovasculaires.

Pour augmenter son efficacité, le clopidogrel a été associé à l'aspirine et s'est révélé plus efficace que l'aspirine seule dans le syndrome coronarien aigu et les accidents vasculaires cérébraux. Il est également raisonnable de penser que la bithérapie antiplaquettaire, telle que l'association clopidogrel-aspirine, est plus efficace que l'une ou l'autre des monothérapies car elle cible deux voies antiplaquettaires, par exemple l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (clopidogrel) et l'agrégation plaquettaire induite par le thromboxane A₂ (aspirine).

Cependant, on craint de plus en plus que la bithérapie clopidogrel-aspirine n'augmente le risque d'hémorragie en raison de l'effet anti-thrombotique puissant de l'utilisation de deux anticoagulants par rapport à la monothérapie à l'aspirine. Plus important encore, la synergie possible de cette bithérapie n'est pas meilleure que l'aspirine seule en ce qui concerne la réduction du taux d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral ou de décès de cause cardiovasculaire. D'autres agents antiplaquettaires utilisés en clinique comprennent les antagonistes des récepteurs de la thrombine tels que les inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE), le dipyridamole et le cilostazol. La thrombine étant le plus puissant activateur plaquettaire connu, on peut espérer que les antagonistes de la thrombine représentent une nouvelle stratégie

prometteuse pour réduire les événements ischémiques sans augmenter le risque de saignement ou d'événements cardiovasculaires, comme les autres agents antiplaquettaires ont tendance à le faire.

En ce sens, une monothérapie capable d'antagoniser l'agrégation plaquettaire induite par plus d'une voie de signalisation pourrait offrir une meilleure efficacité et une meilleure sécurité que la bithérapie antiplaquettaire, car elle éviterait le puissant effet anti-thrombotique généralement observé avec deux agents anti-thrombotiques puissants, qui peut entraîner des complications hémorragiques potentiellement mortelles, comme l'a montré l'association clopidogrel-aspirine.

Il a été démontré que le DMSO possède plusieurs activités pharmacologiques uniques qui pourraient l'identifier comme un médicament monothérapeutique antiplaquettaire à utiliser contre les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux.

Le DMSO combine quatre propriétés cruciales qui ont été constamment recherchées dans un médicament pour aider à prévenir les événements thromboemboliques primaires et secondaires : (1) la désagrégation des plaquettes, (2) l'antagonisme du facteur tissulaire, (3) le piégeage des radicaux libres et (4) l'anti-inflammation.

Ces propriétés ressemblent à celles observées avec l'aspirine, qui est également un agent anti-inflammatoire et antiplaquettaire efficace qui bloque la production de prostaglandines en bloquant la voie COX-1 et par conséquent la synthèse du thromboxane A₂. Comme nous le verrons plus loin, le DMSO, contrairement à l'aspirine, bloque également le facteur tissulaire, un précurseur de la thrombine, un puissant agrégateur plaquettaire, et présente en outre une activité constante en tant que piégeur de radicaux libres.

Ces activités du DMSO ciblent deux voies de signalisation différentes connues pour induire l'agrégation plaquettaire, à savoir la cascade des prostaglandines et l'activation de la thrombine. Il reste à voir dans les futurs essais cliniques du DMSO si le fait de cibler deux voies de signalisation différentes impliquées dans l'agrégation plaquettaire renforce son potentiel pharmacothérapeutique pour prévenir ou inverser la thrombose coronaire et les accidents vasculaires cérébraux. Cette section examinera comment ces activités rapportées par le DMSO pourraient servir à fournir aux patients à risque ou en récurrence de CAD et d'AVC une prévention significative à court ou à long terme.

Désagrégation plaquettaire et piégeage des radicaux libres

Un premier rapport de White en 1971 a rapporté la propriété anti-agrégation du DMSO pour les plaquettes incubées dans du plasma riche en plaquettes. Ce rapport a été suivi d'une étude approfondie du même auteur et de ses collègues, qui a montré comment le DMSO pourrait exercer son activité anti-agrégation sur les plaquettes. Un

ionophore antibiotique A23187 a été utilisé pour produire une agrégation plaquettaire rapide et irréversible dépendante de la concentration in vitro.

Il a été observé que l'élévation du niveau de 3',5'-adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans les plaquettes inhibait la réponse à toutes les substances d'agrégation utilisées dans cette étude, y compris l'ionophore A23187. Il a été découvert que 10 mM de DMSO ajouté au plasma riche en plaquettes étaient capables de désagréger ces plaquettes de manière ostensible en augmentant le niveau d'AMPC dans les plaquettes après l'agrégation induite par A23187.

Bien qu'il ne soit pas tout à fait clair en 1974 comment le DMSO était capable d'influencer l'AMPC plaquettaire in vivo, une suggestion était que le DMSO modifiait la fluidité de la membrane plaquettaire pour augmenter indirectement l'AMPC intracellulaire.

Görög et Kovács ont rapporté peu après les études de White que le DMSO appliqué localement était efficace contre les thrombus plaquettaires induits par l'ADP, un puissant agrégateur de plaquettes, lorsqu'il était placé dans la microcirculation de la poche joue du hamster. Ces chercheurs ont également observé que 10 % de DMSO appliqué localement à une préparation de veinules occluses de plaquettes isolées du mésentère de rat était capable d'inhiber la formation de thrombus dans ces veinules lorsque le flux était restauré expérimentalement.

L'un des rapports les plus curieux montrant l'activité anti-agrégation du DMSO a été montré par Pace et al. en 1983. Cette équipe, travaillant pour une grande société pharmaceutique, étudiait des agents potentiels pour le traitement de la cardiopathie ischémique sur un modèle canin lorsqu'elle a commis l'erreur d'utiliser le DMSO comme diluant pour les désagrégateurs plaquettaires expérimentaux. Comme de bons scientifiques, ils ont observé l'étrange découverte que la plupart des agents expérimentaux testés avaient d'excellentes propriétés antiagrégentes presque identiques lorsqu'ils étaient dissous dans du DMSO. Le DMSO a été injecté dans une branche circonflexe gauche partiellement sténosée de l'artère coronaire principale gauche, le faible débit sanguin coronaire résultant de la sténose a été inversé.

Ces découvertes ont ensuite été confirmées par Levett et son équipe, qui a infusé 50 % de DMSO par voie intraveineuse en utilisant un modèle canin similaire d'ischémie myocardique obtenu par la ligature de l'artère coronaire descendante gauche. Ils ont rapporté que le débit cardiaque a augmenté de manière significative et que la résistance systémique et cérébrovasculaire a diminué chez les animaux traités au DMSO par rapport aux témoins.

Sur la question de savoir comment le DMSO peut désagréger les plaquettes, il a été démontré que le DMSO peut augmenter l'accumulation d'AMPC dans les plaquettes en inhibant son enzyme de dégradation, le nucléotide cyclique PDE, une réaction qui a été observée dans les lymphocytes du sang périphérique humain in vitro. Cette action sur les PDE du DMSO pourrait être similaire à celle du cilostazol, un médicament thérapeutique prometteur pour les patients à risque d'accident vasculaire

cérébral ischémique et d'événements cardiaques indésirables majeurs. Le cilostazol exerce son activité antiagrégante en inhibant sélectivement la PDE de type 3.

Il convient de noter qu'à l'heure actuelle, les plaquettes sont connues pour posséder trois PDE, PDE2, PDE3 et PDE5, des 60 isoformes plaquettaires différentes décrites chez les espèces de mammifères. On ne sait pas encore laquelle de ces PDE cible le DMSO pour l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Les PDE sont fondamentales pour la fonction plaquettaire et leur inhibition peut freiner l'agrégation plaquettaire en augmentant l'AMPc et la guanosine cyclique 3'-5'-monophosphate (cGMP), une action qui limite les niveaux de nucléotides intracellulaires.

L'augmentation de l'AMPc par le DMSO implique également que le DMSO peut jouer un rôle important dans la manipulation de la transduction du signal médiée par des molécules messagères secondaires telles que l'AMPc. L'inhibition de la transduction du signal plaquettaire peut supprimer l'activation plaquettaire quel que soit le stimulus initial.³ Comme mentionné précédemment, le DMSO pourrait y parvenir non seulement en inhibant directement les seconds messagers activant les plaquettes comme l'AMPc et le GMPc, mais également en amplifiant l'action de la PGI2 dérivée de l'endothélium, qui peut indirectement augmenter l'AMPc plaquettaire intracellulaire.

Il est connu des premières études de LaHann et Horita que le DMSO est capable de stimuler le prostanoïde antiplaquettaire PGE1 et qu'à faibles doses dans certains systèmes in vitro, il bloque également la biosynthèse des prostaglandines et l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique. Ces résultats impliquent que des doses faibles ou élevées de DMSO peuvent avoir un effet stimulant sur des prostaglandines spécifiques comme la PGE1 ou bloquer totalement la biosynthèse des prostaglandines, y compris la PGI2 et le thromboxane A2. Le blocage des récepteurs myocardiques du thromboxane A2 pourrait prévenir l'IM et la mort subite d'origine cardiaque.

Dans une étude récente d'Asmis et al., c'est précisément ce que DMSO semble faire. L'incubation de plasma riche en plaquettes avec du DMSO à 0,5 % (6,3 mm) pendant 30 min a significativement diminué l'activité totale de la COX-1 de 3 % par rapport au témoin. Lorsque le DMSO a été comparé à l'inhibiteur spécifique de COX-1 SC-50, une inhibition similaire de 33 % de l'activité COX totale a été observée avec SC-50 par rapport au témoin. Lorsque le DMSO et le SC-50 ont été combinés, aucune réduction supplémentaire de l'activité de la COX-1 n'a été observée, ce qui indique que l'activité résiduelle de la COX-2 n'a été inhibée par aucun des agents et que le DMSO a agi comme un inhibiteur sélectif de la COX-1. Il s'agit d'une découverte importante car l'inhibition de la COX-2 par certains AINS a été associée à un risque accru d'insuffisance rénale, de crise cardiaque, de thrombose et d'accident vasculaire cérébral par une augmentation du thromboxane A2, qui réduit la synthèse de PGI2.

Dans l'étude d'Asmis et al., lorsque l'analogue exogène du thromboxane A₂ U46619 a été combiné avec du DMSO, l'effet inhibiteur du DMSO sur l'agrégation plaquettaire a été empêché, ce qui implique que le DMSO a la capacité de bloquer la libération prothrombotique du thromboxane A₂.

La preuve collective de toutes ces études est que le DMSO, comme l'aspirine, est un agent antiplaquettaire avec des activités uniques dans le blocage de la biosynthèse des prostaglandines et la production du puissant agrégateur plaquettaire thromboxane A₂, une pierre angulaire du syndrome coronarien aigu et de la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Comme l'aspirine, dont il est recommandé que la dose orale optimale ne dépasse pas 75-81 mg/jour, le DMSO a besoin d'une étude clinique qui établit sa dose optimale et sa voie d'administration afin qu'il puisse mieux servir d'agent antiplaquettaire à long terme dans le contrôle et la prévention des syndromes coronariens aigus et des accidents vasculaires cérébraux.

Les données présentées ici sur les effets du DMSO en tant que traitement de la sténose coronarienne et de l'ischémie cardiaque suggèrent fortement que ce médicament pourrait être un agent efficace anticoagulant, cardioprotecteur et prévenant les accidents vasculaires cérébraux avec des actions similaires à celles de l'aspirine, mais sans effets secondaires potentiels comme l'hémorragie, les douleurs gastriques, les nausées et les éruptions cutanées souvent observées avec l'aspirine.

Facteur tissulaire et inflammation

Les troisième et quatrième propriétés exprimées par le DMSO en tant qu'agent antithrombotique potentiel sont son inhibition de l'expression du facteur tissulaire et son activité anti-inflammatoire. Les troubles vasculaires athérothrombotiques sous-tendent souvent la coronaropathie, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies artérielles périphériques et impliquent des molécules thrombogènes réactions inflammatoires.

Dans la cascade de la coagulation, la thrombine favorise l'adhésion et l'agrégation plaquettaires en activant les récepteurs activés par les protéases sur la membrane cellulaire de la plaquette.

La thrombine jouant un rôle central dans la thrombogenèse artérielle, l'objectif de la plupart des schémas thérapeutiques est de bloquer la génération de thrombine ou d'inhiber son activité.

Les inhibiteurs directs de la thrombine sont une nouvelle classe d'anticoagulants utilisés pour prévenir la thrombose artérielle ou veineuse. En réduisant l'activation de la thrombine liée aux plaquettes, les inhibiteurs directs de la thrombine peuvent également être utilisés comme agents antiplaquettaires pour des affections telles que les syndromes coronariens aigus et les accidents vasculaires cérébraux. Ils agissent en inactivant la thrombine libre ou la thrombine liée à la fibrine.

L'inactivation de la thrombine liée à la fibrine peut être obtenue en bloquant les molécules en amont dans la cascade de coagulation telles que le facteur tissulaire. Cette approche est aussi efficace que l'inhibition directe de la thrombine pour empêcher l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine de surface cellulaire qui interagit avec le facteur plasmatique VIIa pour activer la cascade de coagulation et générer de la thrombine dans une activation progressive d'une série de proenzymes.

La fonction la plus connue du facteur tissulaire est son rôle dans la coagulation sanguine où, avec le facteur VIIa, il forme une voie commune qui conduit à la formation de thrombine.

La thrombine joue un rôle à double action où elle contribue normalement à signaler aux plaquettes l'hémostase et, anormalement, où elle déclenche l'activation plaquettaire et la thrombose artérielle pouvant entraîner des crises cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux. La thrombine a un large éventail de fonctions, mais son rôle principal est la conversion du fibrinogène en fibrine, le bloc de construction principal d'un bouchon hémostatique. Bien que le facteur tissulaire soit essentiel pour l'hémostase, sa régulation positive aberrante peut également conduire à l'athéromatose via la formation de thrombine.

La rupture des plaques vulnérables à haut risque avec l'exposition subséquente aux facteurs tissulaires est responsable de la thrombose coronarienne, de l'IM aigu et de la mort subite d'origine cardiaque. De plus, la thrombogénicité de la plaque est directement corrélée à la présence d'une teneur élevée en facteur tissulaire. Lorsqu'une plaque se rompt, le facteur tissulaire à la surface de la plaque déclenche la formation de thrombus, entraînant une occlusion artérielle en aval.

La thrombose et l'inflammation sont deux conséquences majeures de la coagulation sanguine, et les deux peuvent se favoriser l'une l'autre. Le facteur tissulaire peut induire à la fois une thrombose et une inflammation par le biais de médiateurs coagulants, le facteur VIIa, le facteur Xa et la production de fibrine, qui sont tous pro-inflammatoires.

Il semblerait que si un médicament pouvait être trouvé qui supprime le facteur tissulaire, la formation de plaques d'athérosclérose vulnérable et l'activation des plaquettes conduisant à une thrombose artérielle pourraient être atténuées et éventuellement évitées.

Des preuves émergentes dans un résultat de recherche clé de Camici et al. ont montré que le DMSO était capable de supprimer l'expression et l'activité du facteur tissulaire ainsi que la formation de thrombus dans un modèle de lésion de l'artère carotide de souris. On a observé que l'expression du facteur tissulaire augmentait de 19 et 24 fois dans les cellules endothéliales aortiques humaines stimulées par le facteur de nécrose tissulaire- α (TNF- α) ou la thrombine, respectivement. Ce qui était remarquable dans cette étude était que le DMSO inhibait l'induction du facteur tissulaire du TNF- α .

et de la thrombine d'une manière dépendante de la concentration. Dans la même étude, en plus de bloquer l'expression de l'ARNm du facteur tissulaire, le DMSO a également inhibé la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires, qui se produisent dans les lésions vasculaires et l'athérogenèse après l'activation des voies de transduction du signal. Aucun effet toxique du DMSO sur les cellules endothéliales de l'aorte n'a été observé même aux doses les plus élevées utilisées de 12,6 mmol/L, une constatation précédemment confirmée dans les cellules endothéliales cornéennes humaines. Les résultats de cette étude ont incité à suggérer que le DMSO a le potentiel d'être appliqué aux stents à élution médicamenteuse afin d'inhiber l'agrégation plaquettaire, d'autant plus qu'il a également été démontré que le DMSO supprime l'expression du facteur tissulaire induite par le paclitax et la rapamycine, qui sont connus pour représenter une cause de thrombose de stent dans les stents à élution médicamenteuse.

Le DMSO s'est avéré supprimer d'une manière dépendante de la concentration l'expression et l'activité du facteur tissulaire en réponse à l'exposition au TNF- α ou à la thrombine dans les cellules endothéliales humaines, les monocytes et les cellules musculaires lisses vasculaires in vitro. De plus, il a en outre été observé que le DMSO empêchait la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires de l'aorte humaine, un résultat qui pourrait avoir une application clinique importante dans le traitement de la thrombose coronarienne et de l'IM.

En résumé, le DMSO combine des propriétés antiplaquettaires et anti-inflammatoires un peu comme l'aspirine, un médicament de choix pour la prévention des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux, mais contrairement à l'aspirine, le DMSO ajoute deux autres propriétés qui peuvent en outre bloquer les voies de signalisation alternatives qui conduisent aux syndromes des artères coronaires. Ces deux propriétés supplémentaires, effet anti-radicalaire sur l'agrégation plaquettaire et l'activité anti-thrombine sur la thromboembolie, placer le DMSO dans une classe à part en tant que traitement potentiel de la thrombogénèse quelle qu'en soit l'étiologie.

Des études cliniques pour étudier ces actions par le DMSO semblent hautement justifiées.

Toxicologie clinique

La toxicologie du DMSO chez les animaux est abordée au chapitre 2. Une étude toxicologique approfondie sur l'homme a été rapportée par Brobyn en 1967, en raison de l'utilisation large et croissante du DMSO, non seulement sous surveillance clinique, mais aussi comme remède maison où le DMSO pouvait être acheté en vente libre par les consommateurs.

Une étude à court terme (14 jours) et une étude à long terme (90 jours) ont été entreprises par Brobyn, qui a rapporté ses conclusions sur 213 volontaires humains en

bonne santé. Ces volontaires ont été examinés périodiquement par des spécialistes après avoir reçu quotidiennement 1 g/kg/jour de 80 % de DMSO. Cette dose était considérée comme 3 à 30 fois plus élevée que la dose typique de DMSO utilisée ou recommandée. Les examens cliniques spécifiques comprenaient des examens physiques complets avec des examens de laboratoire du sang et de l'urine, des études ophtalmologiques, dermatologiques, cardiologiques, neurologiques, de la fonction pulmonaire et de la moelle osseuse.

Les résultats de cette étude ont permis de conclure qu'aucun effet indésirable significatif de l'administration de DMSO à court ou à long terme n'a été observé après la réalisation d'une étude toxicologique très approfondie. Les effets secondaires mineurs du DMSO administré quotidiennement comprenaient une irritation cutanée, des nausées, une sédation et une diarrhée, qui se sont résorbés après l'arrêt de l'administration du DMSO. Le DMSO, administré à une dose 3 à 30 fois supérieure à la dose de traitement habituelle chez l'homme, est apparu comme un médicament relativement très sûr, et en particulier, aucune modification du cristallin qui avait été observée chez certaines espèces animales n'a été détectée chez aucun sujet après des examens ophtalmologiques approfondis après un suivi de 3 mois. Cette absence de modifications oculaires après une administration élevée et prolongée de DMSO a été pleinement confirmée par d'autres études. Il n'y a pas eu d'autre étude toxicologique majeure sur le DMSO topique après le rapport de Brobyn, mais des milliers d'articles traitant du DMSO et de ses diverses voies d'administration, notamment intraveineuse, orale, cutanée et intravésicale, ont rapporté que les réactions indésirables sont relativement légères et peuvent généralement se produire en fonction de sa concentration et de son mode d'administration. Après une administration intraveineuse, l'effet secondaire le mieux documenté du DMSO est l'hémolyse intravasculaire après une perfusion intraveineuse d'une solution à 40 % ou plus, qui peut entraîner une excrétion urinaire d'hémoglobine. L'urine foncée est parfois un marqueur de lésions rénales, mais malgré une hémolyse transitoire dose-dépendante avec hémoglobinurie résultante, aucune lésion ou altération de la fonction rénale après administration de DMSO ne se produit. L'hémolyse semble liée aux changements osmotiques exercés par le DMSO sur les érythrocytes. Dans un rapport de cas, une instillation intravésicale de 50 mL de DMSO à 50 % a été utilisée avec succès pour arrêter une hématurie chronique et profuse due à une cystite éosinophile, une condition caractérisée par une dysurie, une fréquence et une hématurie.

L'hémolyse intravasculaire par le DMSO après administration intraveineuse peut être évitée en utilisant une solution de DMSO à moins de 30 %. Cependant, afin d'éviter une surcharge liquidienne et une hypernatrémie, le DMSO ne doit pas être administré à des taux de perfusion très dilués, c'est-à-dire 10 % ou moins. La surcharge liquidienne peut être évitée si la solution de DMSO est perfusée à une concentration comprise entre 25 % et 35 %.

Un effet secondaire gênant de l'administration de DMSO, quelle que soit la voie d'administration, est une odeur d'ail due à l'excrétion pulmonaire de son produit de

dégradation en sulfure de diméthyle. Cette odeur produite par le DMSO peut potentiellement interférer avec les essais cliniques en double aveugle lorsque le DMSO intraveineux ou topique est utilisé car l'odeur de sulfure identifiera facilement le patient recevant ce traitement. Cependant, le problème d'odeur causé par l'administration de DMSO peut être neutralisé grâce à un équipement de repérage placé dans la pièce qui absorbe le sulfure de diméthyle et maintient la pièce relativement sans odeur.

Le DMSO est un médicament relativement sûr. Les effets secondaires du DMSO sont courants, mais ils sont généralement mineurs et sont liés à la concentration de DMSO utilisée et à la voie d'administration.

Chapitre 4 : Le DMSO en génétique

Protection contre les rayonnements ionisants

L'une des propriétés biologiques les plus importantes du diméthylsulfoxyde (DMSO) est sa **capacité à protéger les cellules des dommages causés par les radiations**. Le DMSO a été utilisé dans un certain nombre d'études pour réparer les dommages causés par les rayonnements induits dans une variété de modèles de mammifères et de préparations in vitro. De tels dommages causés par les radiations aux cellules de mammifères impliquent généralement des dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN). Les molécules d'ADN sont des hélices bicaténaires allant dans des directions opposées les unes aux autres. Chez les mammifères, la majeure partie de l'ADN est stockée à l'intérieur du noyau cellulaire dans une fibre dense en forme de fil appelée chromatine.

L'ADN est composé de blocs de construction appelés nucléotides qui consistent en un sucre désoxyribose lié d'un côté et un groupe phosphate lié de l'autre côté de quatre bases azotées. Les bases sont composées d'adénine (A), de thymine (T), de guanine (G) et de cytosine (C) (figure 4.1). Les phosphates et les sucres adjacents à ces nucléotides se lient pour former un long polymère et la double hélice, un processus appelé transcription.

Les brins extérieurs de l'ADN sont constitués des parties sucre et phosphate des nucléotides, tandis que les parties médianes sont constituées des bases azotées. Les bases azotées sur les deux brins d'ADN s'apparient, purine avec pyrimidine (A toujours avec T, G toujours avec C), et sont maintenues ensemble par de faibles liaisons hydrogène. En tant que gardien de l'information génétique dans chaque cellule vivante, l'intégrité et la stabilité de l'ADN sont essentielles à la vie.

Dans les cellules eucaryotes, lorsque l'ADN est actif, son code est copié dans l'ARN messager, qui transporte ensuite l'information ADN vers les usines ribosomiques du cytoplasme cellulaire afin de fabriquer des protéines. Les protéines ainsi formées dans le ribosome sont constituées d'acides aminés qui sont liés entre eux pour étendre la chaîne protéique en croissance, un processus appelé traduction.

Chez l'homme, les cassures de brins d'ADN sont un phénomène quotidien courant survenant à une fréquence de dizaines de milliers par cellule et par jour à cause d'une attaque directe par des métabolites intracellulaires et d'une décomposition spontanée de l'ADN. Malgré cet assaut quotidien contre l'ADN, les cassures de brins peuvent généralement être facilement corrigées par un ensemble de processus de réparation disponibles pour la cellule. Ces lésions de la structure de l'ADN sont détectées par des capteurs de dommages qui déclenchent diverses réactions de réponse.

Ces processus de réparation sont essentiels à l'intégrité de son génome et à la survie de l'organisme. Les ruptures de brins peuvent également résulter de contraintes

mécaniques, de rayonnements ionisants et de dommages chimiques, par exemple, des espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Des expériences clés dans les années 1960 ont montré que les rapports des bases azotées A–T et G–C sont constants dans tous les êtres vivants.

FIGURE 4.1 (Voir encart de couleur.) Les rayonnements ionisants peuvent créer deux types de cassures : (1) dans le squelette sucre phosphate ou (2) dans les paires de bases de l'ADN. Ces cassures peuvent provoquer des cassures simples (bolt) ou doubles brins d'ADN (bolts). Des dommages directs à l'ADN se produisent lorsque des particules de rayonnement brisent physiquement un ou deux brins d'ADN. Les dommages indirects se produisent lorsque le rayonnement crée des radicaux libres nocifs pour endommager l'ADN, une cible de réparation pour le DMSO. Les cassures d'ADN simple brin sont plus sujettes aux dommages que les cassures d'ADN double brin, car plus d'agents toxiques ciblent les régions d'ADN simple brin que les doubles brins. Les rayonnements ionisants des cassures simple brin sont plus facilement réparés par la cellule que la réparation cellulaire des rayonnements ionisants similaires des cassures double brin, qui peuvent être mortelles pour la cellule. Les cassures de l'ADN double brin sont à l'origine de nombreuses maladies, dont divers types de cancer.

Les dommages à l'ADN peuvent créer une perte d'instructions génétiques pour produire de nouvelles cellules et nuire au bon fonctionnement et au développement de chaque organisme vivant. Cependant, l'ADN n'est pas inerte et, comme toute autre molécule biologique, il est continuellement la cible de dommages de l'environnement qui, s'ils ne sont pas réparés, peuvent entraîner un dysfonctionnement métabolique, des mutations et potentiellement la mort cellulaire. Pour cette raison, toutes les cellules contiennent une gamme de voies de réparation qui ont évolué pour optimiser leur survie après des dommages à leur ADN.

L'une de ces voies de réparation qui suivent les dommages à l'ADN génomique est la réponse aux dommages à l'ADN, qui coordonne la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire et, finalement, la mort cellulaire.

Ce processus est un réseau de signalisation complexe impliquant des points de contrôle du cycle cellulaire et des voies de réparation/contrôle des dommages de l'ADN qui fonctionnent pour minimiser les changements dans la fonction métabolique normale.

La réponse aux dommages à l'ADN est affectée par un assortiment de composants et de processus cellulaires, notamment la structure de la chromatine, la réplication de l'ADN, la croissance cellulaire et l'état du cycle cellulaire. Lorsque la réponse aux

dommages de l'ADN échoue, une instabilité génomique et plusieurs syndromes humains, en particulier le cancer, peuvent apparaître. Paradoxalement, des agents endommageant l'ADN sont parfois utilisés dans le traitement du cancer, et les médicaments ciblant les protéines de réponse aux dommages de l'ADN, le cycle cellulaire et la thérapie de différenciation du cancer sont actuellement un domaine passionnant à l'étude en tant que nouveaux agents anticancéreux potentiels.

Comme examiné plus tard, il a été démontré que le DMSO protège les cellules du stress génotoxique, y compris les dommages causés par les radicaux libres dus à la formation excessive de ROS et de radicaux hydroxyles. Le DMSO peut en outre accélérer la réparation des cassures de brins d'ADN ou empêcher les dommages à l'ADN causés par les rayonnements ionisants. Cependant, il reste un défi de pointer vers une propriété sous le parapluie d'activités DMSO qui pourrait largement expliquer les actions biologiques extraordinaires de cette molécule polaire simple en fournissant une protection aux cellules exposées à des stimuli nocifs.

Protection DMSO des cassures d'ADN simple et double brin

Il existe de plus en plus de preuves que les déficiences dans les voies de signalisation et de réparation des dommages à l'ADN sont fondamentales pour la plupart, sinon la totalité, des cancers en développement chez l'homme. La réponse cellulaire aux dommages à l'ADN consiste à activer la voie de réponse aux dommages à l'ADN, qui implique l'arrêt du cycle cellulaire et l'activation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle d'un sous-ensemble de gènes associés à la réparation de l'ADN. Les activations transcriptionnelles et post-transcriptionnelles impliquent l'augmentation de l'expression d'un gène au niveau de l'ADN-ARN (transcription) et au niveau de l'ARN entre la transcription et la traduction (post-transcriptionnel). L'arrêt du cycle cellulaire se produit lorsque des dommages à l'ADN sont infligés et se poursuit jusqu'à ce que les dommages soient réparés. Si les dommages ne peuvent pas être réparés, la cellule se suicide en ordonnant l'apoptose ou la mort cellulaire programmée. Dans un sens,

Si les cellules affectées sont incapables de répondre ou de réparer les dommages à l'ADN, une instabilité génétique peut en résulter, ce qui augmentera le risque de maladie, en particulier le développement du cancer. Le type le plus dangereux de dommages à l'ADN pouvant se développer dans les cellules de mammifères se produit lorsque des cassures double brin de l'ADN sont induites. Les cassures double brin de l'ADN sont des lésions potentiellement mortelles qui peuvent être créées par les rayonnements ionisants des rayons X et des rayons gamma (Figure 4.1). Outre les rayonnements ionisants, les cassures double brin de l'ADN peuvent résulter de la formation excessive dans la cellule de radicaux libres, tels que les ROS. Les ROS peuvent cibler les mitochondries en créant des dommages de stress oxydatif intracellulaire.

Bien que les cellules puissent s'adapter à des formes légères de dommages causés par les rayonnements, en particulier si un seul brin d'ADN est endommagé, de fortes doses de rayonnement peuvent submerger le processus défensif que possèdent les cellules pour réparer l'ADN des dommages ionisants. Cependant, les cellules ont du mal à réparer les cassures double brin de l'ADN en raison de la dissociation physique des deux extrémités de l'ADN générées par les cassures, ce qui rend la réparation difficile à réaliser. Les cellules qui ne peuvent pas réparer elles-mêmes les cassures double brin de l'ADN et ne subissent pas d'apoptose peuvent devenir cancéreuses.

Les cellules de mammifères disposent de deux méthodes pour réparer les cassures double brin de l'ADN, par recombinaison homologue ou par jonction d'extrémités non homologues (NHEJ). La première méthode utilise un jeu d'ADN en double comme matrice pour réparer l'ADN endommagé, et la seconde méthode (NHEJ) est capable de réparer la cassure directement sans influence extérieure.⁷ La première méthode de réparation de l'ADN, la recombinaison homologue, est plus précise que NHEJ car elle utilise le brin d'ADN non endommagé de sa matrice pour s'assurer que la réparation est effectuée correctement et qu'aucun nucléotide n'est perdu dans la transaction comme cela arrive souvent avec NHEJ. La façon dont la cellule détermine si la recombinaison homologue ou la NHEJ sera utilisée pour réparer une rupture n'est pas tout à fait claire.

On estime qu'une seule rupture double brin d'ADN dans un gène clé est suffisante pour tuer la cellule ou provoquer le déclenchement par la cellule du processus plus complexe d'apoptose.

Les cassures d'ADN double brin peuvent être réparées par la cellule de mammifère en utilisant des méthodes puissantes pour réparer ces dommages dès qu'ils se produisent. Pour comprendre comment le DMSO peut aider à réparer les cassures d'ADN double brin, un examen de la réponse de la cellule de mammifère à ce type de dommages génotoxiques s'impose. En premier lieu, les formes pathologiques des cassures d'ADN double brin sont réparées par le NHEJ car elles surviennent souvent lorsqu'un donneur d'homologie proche n'est pas disponible. Les causes courantes de ruptures d'ADN double brin sont les rayonnements ionisants (Figure 4.1) et les ROS provenant d'un métabolisme oxydatif hyperactif.

Les rayonnements ionisants des rayons X et gamma traversent le corps humain chaque jour à raison de 300 millions de particules ionisantes/h, et ce faisant, ils créent des radicaux libres à partir de l'eau tout au long de leur trajet. Les dommages causés par les radiations peuvent frapper l'ADN à l'intérieur de la cellule vivante de deux manières : premièrement, en ionisant les atomes d'ADN et en les transformant en ions, et deuxièmement, en ionisant les molécules d'eau pour produire des radicaux libres qui peuvent réagir et endommager les molécules d'ADN. Les radicaux libres formés de cette manière peuvent endommager l'ADN en induisant des cassures simple et double brin. Ces cassures sont facilement corrigées par les cellules à l'aide de NHEJ, ce qui nécessite des enzymes spécifiques telles qu'une nucléase pour réséquer l'ADN

endommagé, une polymérase pour remplir le nouvel ADN et une ligase pour restaurer l'intégrité des brins d'ADN. Lorsque ces enzymes de réparation ne sont pas disponibles, des agents de réparation tels que le DMSO peuvent être utilisés avec un succès relatif, comme discuté plus loin.

Une deuxième cause majeure de rupture de l'ADN double brin se produit lorsque les ROS se forment. Les ROS peuvent se former à partir de polluants environnementaux tels que les polychlorobiphényles (PCB), qui sont des produits chimiques industriels utilisés comme diélectriques dans les condensateurs, comme lubrifiants et comme retardateurs de flamme dans les fluides de refroidissement.

Malgré l'arrêt de la production de PCB aux États-Unis à la fin des années 1970, on estime que plus d'un million de tonnes de particules de PCB se sont échappées dans l'environnement dans le monde où elles persistent et s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire dans les tissus animaux, y compris les humains. Des études ont rapporté un lien de causalité entre l'exposition aux PCB et le lymphome non hodgkinien, une forme de cancer souvent mortelle ainsi que d'autres cancers, y compris le cancer du foie et des voies biliaires, cancer du sein, et cancer de la peau.

Des cassures d'ADN double brin ont également été liées à des tumeurs cérébrales malignes telles que des gliomes, des méningiomes et des médulloblastomes.

Ces découvertes sont d'un grand intérêt en ce qui concerne les propriétés que le DMSO exerce en tant qu'agent pouvant aider à réparer les cassures double brin de l'ADN et son potentiel en tant que thérapeutique et chimiosuppresseur de diverses formes de cancer résultant principalement de dommages à l'ADN.

Les propriétés radioprotectrices du DMSO sont connues depuis longtemps et ont été rapportées pour la première fois par Ashwood-Smith en 1961 suite aux travaux sur la capacité de certains sulfoxydes à supprimer l'effet de l'irradiation. Une série d'autres rapports ont rapidement suivi, montrant que l'application de DMSO sur la peau de rats nouveau-nés les protégeait des dommages causés par l'exposition aux rayons X.

Une étude sur la mouche des fruits (*Drosophila melanogaster*) ayant reçu du DMSO via l'abdomen a montré une réduction significative de la mortalité induite par les rayons X et des mutations létales récessives liées au sexe du sperme masculin. Ce rapport a conclu que le DMSO fournissait une radioprotection à la mouche des fruits à la fois au niveau du corps entier et au niveau génétique. Cependant, cette conclusion était en contradiction avec une autre expérience qui a montré que le DMSO ne protégeait pas les testicules de souris soumis à une irradiation X.

Il a été démontré qu'une maladie courante chez les personnes âgées exposées au rayonnement solaire avait été complètement évitée chez la souris après une irradiation aux rayons X (1000 rads) lorsque le DMSO était appliqué à titre prophylactique sur les yeux.

Ces premières études ont rarement été suivies par des sociétés pharmaceutiques ou des établissements universitaires avec des essais sur l'homme, même lorsque le

potentiel thérapeutique de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les rayonnements ionisants dus au soleil, aux réactions nucléaires, aux matières radioactives, aux rayons X et à d'autres sources externes de rayons bêta et gamma aux parties du corps humain et animal semblaient non seulement évidents, mais aussi médicalement justifiés. C'était particulièrement déconcertant, d'autant plus que les sources de dommages causés par les radiations étaient fortement liées à de nombreux types de cancer, même au début des années 1950, à la suite des bombardements nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki en 1945 et d'une étude des populations affectées par cette exposition aux radiations.

À notre connaissance et à notre perplexité, les forces militaires des États-Unis, qui auraient un intérêt supplémentaire à protéger leur personnel le plus vulnérable contre l'exposition aux rayonnements et les dommages de toute source, n'ont jamais manifesté d'intérêt à financer des enquêtes parascolaires avec le DMSO ou à employer ses propres installations de recherche pour étudier la prévention et le traitement des rayonnements.

L'explication exacte des effets radioprotecteurs du DMSO sur les tissus exposés aux rayonnements ionisants reste incertaine, mais les effets sont généralement attribués à la suppression des dommages à l'ADN causés par l'action indirecte des rayonnements et la formation de radicaux hydroxyles, que le DMSO est capable de piéger. et neutraliser.

Cependant, cette conclusion a été remise en cause par des expériences plus récentes sur des cellules d'embryon de hamster doré traitées au DMSO après exposition aux rayons gamma. Bien que les dommages causés par les rayons gamma aux cassures simple brin de l'ADN aient produit des radicaux hydroxyles, les principaux effets protecteurs du DMSO n'étaient pas dus au piégeage des radicaux hydroxyles, mais plutôt au piégeage de H^+ atomes ou d'autres ions, qui ont créé des radicaux DMSO protecteurs.

La découverte que le DMSO peut agir pour protéger les cellules embryonnaires de hamster doré des dommages causés par les radiations en piégeant H^+ ions n'annule pas que dans d'autres modèles, en utilisant d'autres conditions pour produire des cassures de brins d'ADN, le DMSO peut également être efficace dans sa protection des cassures de brins d'ADN en inhibant les radicaux libres, y compris les molécules cytotoxiques connues pour endommager l'ADN, y compris les ROS et les radicaux hydroxyles .

Les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) sont une lignée cellulaire dérivée de l'ovaire du hamster chinois utilisée couramment dans la recherche biologique et médicale dans les études génétiques et l'expression des gènes.

Les CHO sont les lignées cellulaires hôtes préférées dans la recherche biologique et les études de mutagenèse en raison de leur croissance rapide, de leur facilité de manipulation et de leur production élevée de protéines thérapeutiques recombinantes telles que les anticorps monoclonaux, les facteurs de croissance, les hormones, les facteurs sanguins, les interférons et les enzymes.

Les mutants sensibles aux rayonnements ionisants des lignées cellulaires CHO qui sont déficientes dans la réparation de l'ADN des cassures simple et double brin sont un modèle préféré pour élucider les complexités de la réparation de l'ADN et pour cribler les thérapies potentielles qui peuvent aider au processus de réparation de l'ADN.

Le DMSO a été testé pour ses effets protecteurs contre l'induction et la jonction des cassures double brin de l'ADN et l'inactivation en utilisant des cellules CHO exposées à des rayonnements de transfert d'énergie linéaire (LET) élevé et faible. Les cellules ont été exposées dans des conditions aérobies sous forme de monocouches à des photons à faible LET ou à un rayonnement de particules alpha à LET élevé. Irradiation gamma en présence de 0,5 mol/dm³ On a observé que le DMSO, 90 %, était réintégré en 3 h d'incubation. Il a été déduit que cette action du DMSO était due au piégeage des radicaux libres près des cassures double brin après le rayonnement gamma, mais ce n'était pas le cas après le rayonnement des particules alpha. Il semblait probable que la gravité des dommages réduits par le DMSO était due à la minimisation de la formation d'attaques sucre/base induites par l'hydroxyle se formant près du voisinage des cassures double brin.

La fréquence des aberrations chromosomiques humaines induites par l'irradiation a été examinée en présence de 0,5 M de DMSO. Le nombre d'aberrations des chromosomes humains 1 à 4, 7, 11 et 12 en présence de DMSO s'est avéré significativement réduit après irradiation, tel que calculé par la teneur en ADN.

Ces études suggèrent que le DMSO peut exercer deux mécanismes de protection viables dans la réparation des cassures simples et doubles de l'ADN grâce à sa capacité à capturer à la fois les dommages H⁺ ions et radicaux hydroxyle formés après rayonnement ionisant.

Dans une série d'études de l'Université de Kyoto au Japon, les chercheurs ont testé différentes concentrations de DMSO sur des cellules CHO irradiées avec des rayons X. A 1,28 mM de DMSO, les cellules ont été traitées pendant 2 h avant et pendant l'irradiation. Ces études ont montré que le DMSO était capable de supprimer certaines des conséquences mortelles de l'irradiation telles que les aberrations chromosomiques, mais la dose de DMSO s'est avérée toxique. D'autres études menées par ce groupe ont révélé que le traitement des cellules CHO avec 64 mM de DMSO pendant 1 h était non toxique et supprimait le signal de spectateur entre les cellules irradiées et non irradiées.

Les signaux de spectateurs se réfèrent au phénomène dans lequel les cellules non irradiées présentent des effets irradiés à la suite de signaux reçus de cellules irradiées à proximité. Cette action de blocage sur les signaux des spectateurs par le DMSO a donc suggéré que le DMSO supprimait la transduction du signal dans les cellules irradiées puisqu'elles ne semblaient pas émettre de rayonnement vers les cellules voisines non irradiées à proximité.

Le DMSO a été utilisé comme agent de synchronisation dans les cellules CHO, car il existe peu de méthodes disponibles qui peuvent arrêter le cycle cellulaire de

manière efficace et réversible dans la lignée cellulaire CHO. La raison en est que ces cellules présentent une faible inhibition de la croissance exercée par confluence. Il a été montré que l'incubation avec le DMSO induit un arrêt du cycle cellulaire G1 dans les cellules CHO K-1 de hamster chinois adhérentes. (Figure 4.2). Ces résultats indiquent que le DMSO est non seulement capable d'arrêter les cellules CHO dans le cycle cellulaire G1, mais stimule également la différenciation cellulaire, induisant les cellules CHO à acquérir certaines caractéristiques des cellules cutanées différenciées. Le DMSO exerce son arrêt de croissance induit principalement en stimulant un arrêt de croissance dépendant de l'inhibition de contact, qui serait médié par des niveaux élevés de l'inhibiteur de kinase cycline-dépendante p27. Les transitions entre les cycles cellulaires sont catalysées par une famille de kinases dépendantes du cycle et inhibées par une multitude de protéines purifiées à partir de cellules arrêtées.

FIGURE 4.2 Cytodifférenciation des cellules souches cancéreuses converties en croissance non cancéreuse par la capacité du DMSO à arrêter le cycle cellulaire en phase G1. (D'après Fiore, M. et al., *Mutagenesis*, 17(5), 419, septembre 2002 ; Chang, CK et al., *J. Surg. Res.*, 95, 181, 2001 ; Wang, CC et al., *PLoS UN*, 7(4), e337, 2012.)

Une étude plus récente de Kashino et de ses collègues de l'Université de Kyoto a révélé une explication élégante de la façon dont le DMSO peut exercer ses effets radioprotecteurs sur les cellules CHO irradiées. Leurs résultats remettent en question l'hypothèse générale selon laquelle les effets radioprotecteurs du DMSO sont dus à la suppression des dommages à l'ADN induits par l'action indirecte des rayonnements. L'action indirecte du rayonnement peut altérer ou endommager les cellules en créant des molécules de radicaux libres hautement réactives en raison de la présence d'électrons non appariés sur la molécule. Les radicaux libres ainsi formés sont capables de créer des réactions chimiques au sein de la cellule qui peuvent induire des dommages au code génétique. Les cassures de brins d'ADN peuvent alors coder pour une protéine mutée avec un potentiel oncogène (cancer). La mutation peut être transmise au cours de la division cellulaire, conduisant peut-être à une cellule maligne ou à une autre mutation. Dans certains cas, une mutation peut rester en sommeil pendant des années et même pour toujours.

Les récentes découvertes de Kashino et al. ont conclu que le DMSO semble réparer les cassures de l'ADN double brin, tout d'abord, en bloquant les radicaux hydroxyles créés par le rayonnement d'inhiber NHEJ. Deuxièmement, le DMSO peut protéger des cassures double brin de l'ADN en affectant le changement de conformation de la chromatine où l'ADN est stocké, une action qui permettrait à NHEJ d'être activé pour la réparation de l'ADN.

L'activation de NHEJ est connue pour être la principale voie de réparation des

cassures double brin de l'ADN causées par l'irradiation, et tout élément qui empêche le processus de réparation inhibera la réparation de l'ADN. Bien que d'autres mécanismes existent pour les cassures simple brin de l'ADN, seules la recombinaison homologue et la NHEJ sont capables de réparer les cassures double brin de l'ADN. Ceci est essentiel car si les produits génotoxiques générés par les rayonnements peuvent inhiber la NHEJ, par exemple, des lésions non réparées ou mal réparées entraînent des aberrations chromosomiques et une carcinogenèse possible.

Si le DMSO peut empêcher l'inhibition de la NHEJ par des molécules génotoxiques telles que les radicaux hydroxyles ou en affectant les changements de conformation de la chromatine en bloquant la NHEJ, comme le suggèrent les études de Kyoto, les cellules ciblées ont de meilleures chances de survivre aux dommages causés par les radiations et à une éventuelle mutagenèse conduisant à des malignités .

Une meilleure compréhension de la façon dont le DMSO aide les mécanismes de réparation de l'ADN pourrait clarifier sa valeur potentielle en tant qu'agent thérapeutique en oncologie où les tumeurs présentant des défauts de réparation de l'ADN sont la règle.

DMSO dans la différenciation cellulaire

Les cellules différenciées se distinguent des autres cellules du même organisme par la transition d'une cellule d'un type cellulaire à un autre, et en ce sens, les cellules d'un type ne fabriquent jamais les produits caractéristiques d'un autre type. Les cellules cancéreuses, par exemple, synthétisent généralement des protéines qui ne sont pas caractéristiques du type de tissu dont elles proviennent, et par conséquent, lorsqu'une tumeur fabrique des protéines, ces protéines ne sont normalement pas fabriquées par le tissu que la tumeur a envahi. Cela signifie que les cellules cancéreuses peuvent donner lieu à des schémas perturbés de synthèse des protéines, et certaines de ces protéines peuvent cibler l'ADN pendant la réplication et créer des mutagènes, tels que des cancérogènes chimiques.

En cytopathologie, le niveau de différenciation cellulaire est utilisé comme mesure de la progression du cancer. Le grade est un marqueur de la différenciation d'une cellule dans une tumeur.

Pour comprendre en quoi les cellules cancéreuses différenciées diffèrent de leurs homologues normales, quatre dysfonctionnements cellulaires doivent être pris en compte. Premièrement, alors que la prolifération cellulaire normale est strictement régulée, les cellules cancéreuses ne le sont pas. Deuxièmement, le processus de différenciation est perturbé dans les cellules cancéreuses. Troisièmement, les chromosomes sont déstabilisés de sorte que la croissance des cellules cancéreuses est rapide et fréquente. Quatrièmement, l'apoptose ou la mort cellulaire régulée ne fonctionne pas correctement dans les cellules cancéreuses.

Un agent anticancéreux utile peut cibler un ou plusieurs de ces

dysfonctionnements cellulaires ou les mécanismes qui favorisent leur comportement désorganisé.

Il existe aujourd'hui de nombreuses preuves que la production de cellules cancéreuses est généralement liée à des lésions qui génèrent des anomalies de la synthèse des protéines ou des acides nucléiques qui dirigent le cours de la synthèse des protéines et régulent toutes les activités cellulaires. Toute maladie génétique implique un défaut dans les acides nucléiques, et bien que certaines maladies génétiques soient classées comme des anomalies protéiques, il existe toujours un défaut inhérent aux nucléotides qui composent l'ADN et l'ARN.

C'est au niveau du traitement des agents chimiques cancérigènes et mutagènes que le DMSO a montré son utilité préclinique en tant qu'agent anticancéreux potentiel. De nombreux agents cancérigènes, y compris les nitrosamines, sont connus pour réagir fortement avec l'ADN pour produire des lésions de rupture de brin dans les paires de bases ou le squelette de phosphate de sucre. (Figure 4.1).

En 1956, les scientifiques britanniques Peter Magee et John Barnes ont rapporté que la diméthylnitrosamine produisait des tumeurs du foie chez le rat. Les nitrosamines sont considérées comme mutagènes, et sur plus de 300 nitrosamines connues, 90 % d'entre elles se sont révélées cancérigènes chez une grande variété d'animaux de laboratoire, une caractéristique qui suggère qu'elles sont également cancérigènes chez l'homme. De nombreuses nitrosamines sont spécifiques d'un organe. Par exemple, la diméthylnitrosamine provoque le cancer du foie chez les animaux de laboratoire, comme l'ont montré Magee et Barnes, tandis que certaines des nitrosamines spécifiques au tabac provoquent le cancer du poumon.

À la fin des années 1970, une grande attention s'est portée sur l'utilisation du nitrite de sodium comme conservateur pour les charcuteries en raison de leur production de nitrosamines et de leur potentiel cancérigène. Il a été constaté que des antioxydants tels que l'acide ascorbique (vitamine C) pouvaient inhiber la formation de nitrosamine, et une loi a été adoptée qui exigeait que la viande séchée soit traitée avec de l'acide ascorbique, ou son isomère, l'acide érythorbique, une version moins chère de la vitamine C. Autres antioxydants, comme la vitamine E, se sont également avérés inhiber la formation de nitrosamine dans les charcuteries. On ne sait pas si le DMSO, un puissant antioxydant, était considéré comme un additif aux charcuteries, car son coût et sa sécurité auraient fortement attiré les fabricants de viande. L'effet du DMSO dans l'inhibition des nitrosamines est examiné plus loin.

Les animaux exposés à des nitrosamines cancérigènes et traités avec plusieurs antimycotiques polyènes combinés avec du DMSO ont montré une activité antinéoplasique marquée chez les animaux traités avec l'agent cancérigène diéthyl nitrosoamine. La survie à 5 mois des animaux était de 7 % contre 35 % avec le groupe témoin non traité. Le DMSO a été utilisé pour induire la différenciation dans une variété de cellules souches mésenchymateuses humaines. Dans une étude récente, il a été démontré que le DMSO différencie les cellules de carcinome embryonnaire P19

cultivées en cellules de type cardiomyocytes battantes. La différenciation par le DMSO 1% a été accélérée par un facteur d'induction de différenciation-1 (Br-DIF-1), qui a transformé les cellules cancéreuses en cellules de type cardiomyocytes battant spontanément, en partie en améliorant l'expression du Ca de type T.²⁺ gène du canal. Ces résultats suggèrent que l'accélération de la différenciation induite par le DMSO des cellules cancéreuses embryonnaires en utilisant Br-DIF-1 comme supplément est capable de transformer spontanément les cellules cancéreuses en cellules de type cardiomyocytes, tout en abaissant la concentration de DMSO à des niveaux plus sûrs.

Une lignée cellulaire similaire de carcinome embryonnaire P19 dérivée de cellules souches a confirmé la capacité du DMSO à différencier ces cellules en cardiomyocytes. Des expériences telles que celles-ci suggèrent la possibilité que les cellules cancéreuses différenciées dérivées de cellules souches soient une intervention prometteuse pour la réparation cardiaque et que le DMSO puisse être un agent clé dans cette transformation.

Tout aussi importante est la possibilité excitante d'induction par le DMSO de cardiomyocytes à partir de cellules souches embryonnaires qui pourraient être utilisées pour la transplantation afin de réparer le cœur après une crise cardiaque ou dans des conditions où l'insuffisance ventriculaire gauche altère la capacité de pompage du cœur. Bien que cette approche clinique d'un cœur endommagé en soit encore à ses balbutiements, elle suscite l'optimisme quant au fait qu'elle pourrait un jour devenir la plus grande révolution en médecine cardiovasculaire depuis un siècle. Des travaux ont déjà commencé pour tenter de faire de cette réparation cardiaque une réalité, et les résultats cliniques préliminaires ont indiqué la faisabilité de cette approche.

La polyvalence du DMSO peut être constatée lorsque d'autres différenciateurs de cellules cancéreuses sont comparés au DMSO. Lorsque l'ocytocine était utilisée comme différenciateur des cellules cancéreuses P19, les cellules P19 agrégées pouvaient être différenciées en cardiomyocytes, mais les cellules monocouches ne se différenciaient pas et n'exprimaient pas de gènes marqueurs spécifiques du muscle cardiaque. Cependant, lorsque le DMSO était utilisé à la place de l'ocytocine, les agrégats et les cellules monocouches pouvaient être différenciés en cardiomyocytes.

Une étude a exploré les effets préventifs du DMSO sur la fibrose hépatique expérimentale induite par la diméthylnitrosamine chez le rat. Du DMSO 2 ml/kg par jour pendant 4 semaines a été administré par voie orale dans l'eau potable, et à la fin de la période d'observation, le DMSO a empêché la perte de poids corporel et hépatique induite par la diméthylnitrosamine sans effets secondaires majeurs. De manière significative, le DMSO a également supprimé l'induction de la fibrose hépatique et l'expression de l'ARNm du collagène de type 1 dans le foie, tel que déterminé par l'évaluation histologique et a réduit l'hydroxyproline hépatique. Cette étude a également déterminé que le DMSO inhibait la production de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) et d'oxyde nitrique induite par les lipopolysaccharides, comme en témoignent les niveaux réduits d'ARNm de TNFalpha.

Le TNF-alpha est une cytokine pro-inflammatoire qui peut être produite par une grande variété de cellules et qui est impliquée dans un assortiment de processus pathologiques et un large éventail de maladies humaines. Le TNF-alpha est associé à une inflammation chronique et à des troubles auto-immuns ainsi qu'à des maladies malignes et au développement de tumeurs.

Le TNF-alpha est souvent utilisé expérimentalement pour endommager les cellules. Ce fut le cas dans une étude où le TNF-alpha a été ajouté à des cultures de kératinocytes humains pour induire une production toxique de l'expression de l'ARNm de la métalloprotéinase-9 et de la métalloprotéinase-9. Au fur et à mesure que les métalloprotéinases se sont formées dans la culture de kératinocytes, un environnement inflammatoire a été créé qui simulait une cicatrisation chronique altérée des plaies. Dans les situations où l'inflammation se poursuit, le TNF-alpha et son produit, la métalloprotéinase-9, peuvent persister dans les plaies et entraver la cicatrisation normale. Après administration de DMSO à 1 % v/v à la préparation kératinocytaire inflammatoire, la métalloprotéinase-9 a été inhibée et les niveaux d'expression de l'ARNm de la métalloprotéinase-9 ont été significativement réduits. Les résultats impliquent que le DMSO a bloqué l'induction de TNF-alpha des molécules de métalloprotéinases inflammatoires éventuellement au niveau de la transcription.

Les activités pathologiques du TNF-alpha ne se limitent pas à l'inflammation. Son association avec de nombreux troubles se traduit par sa corrélation avec un risque accru de morbidité et de mortalité. Cependant, de nombreuses recherches se sont concentrées sur l'inhibition des effets du TNF-alpha dans des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn.

Pour cette raison, un certain nombre d'inhibiteurs anti-TNF-alpha tels que l'infliximab et l'adalimumab ont été approuvés par la FDA pour une utilisation sur ordonnance aux États-Unis pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn, qui constituent une industrie d'un milliard de dollars malgré leur ont signalé des effets indésirables graves, notamment un lymphome non hodgkinien, une insuffisance cardiaque, une maladie démyélinisante et des infections systémiques, y compris la tuberculose.

Curieusement, malgré son rapport coût-efficacité, sa sécurité et son efficacité en tant que bloqueur du TNFalpha et agent anti-inflammatoire puissant, le DMSO n'a pas encore été testé dans des essais cliniques contre ces troubles débilissants.

Le DMSO a été étudié comme agent anticancéreux par l'une des grandes biologistes cellulaires du vingtième siècle, Charlotte Friend. Parmi les nombreuses contributions au domaine de la recherche sur le cancer faites par Charlotte Friend, alors qu'elle travaillait à l'hôpital Mt. Sinai à New York, a été d'isoler le premier virus qui provoque la leucémie chez des souris suisses adultes. Ses observations originales ont eu un impact énorme sur le domaine croissant des virus tumoraux de la leucémie et du sarcome. Les 20 dernières années de la carrière de Friend ont été consacrées à l'étude de la différenciation cellulaire induite par le virus de la leucémie de Friend

rendue possible grâce à l'utilisation du DMSO.

Le virus de la leucémie de Friend était à l'origine perçu comme un trouble résultant d'un défaut de maturation cellulaire. Il a été découvert que ces cellules leucémiques n'étaient pas soumises au contrôle de régulateurs normaux tels que l'érythropoïétine ou l'hémoglobine. Les chercheurs utilisant le modèle du virus de la leucémie de Friend ont signalé que le DMSO augmentait l'infectiosité de certains virus, mais lorsque Friend a essayé d'augmenter l'infectiosité du virus avec le DMSO, elle a découvert à la place que ce solvant pouvait induire la différenciation des cellules érythroleucémiques de Friend avec une perte de leur potentiel malin. Cette découverte monumentale a permis d'espérer que des formes moins toxiques de thérapie anticancéreuse utilisant le DMSO ou des agents similaires puissent être obtenues sur la base de l'induction de la cytodifférenciation. Friend et ses collègues ont publié une série d'articles montrant la cytodifférenciation induite des cellules leucémiques de Friend jusqu'à la maturation normale des érythrocytes, confirmant ainsi le rôle du DMSO dans le processus de différenciation. Les expériences de Friend et al. ont été reproduits par d'autres qui ont signalé des virus formant des foyers spléniques transformant les cellules érythroïdes exposés à la différenciation érythroïde induite par le DMSO de ces cellules. Traiter les tumeurs malignes par l'induction de la différenciation cellulaire comme indiqué

dans un certain nombre d'expériences, l'utilisation du DMSO est ainsi devenue un concept attrayant dans la recherche en oncologie qui se poursuit encore à ce jour.

Friend a émis l'hypothèse que la perte du potentiel de malignité des cellules leucémiques pourrait refléter une action toxique du DMSO, qui pourrait blesser ces cellules afin qu'elles ne puissent pas se répliquer et devenir malignes après une exposition prolongée (96 h) à 280 mM de DMSO. Cependant, cette hypothèse n'a jamais été prouvée. Malgré ces résultats in vitro encourageants, les expériences in vivo visant à tester le potentiel chimiothérapeutique du DMSO chez des souris suisses infectées en utilisant une solution de DMSO à 7 % dans l'eau de boisson n'ont pas prolongé la vie des souris infectées ni amélioré l'évolution de leur maladie par rapport aux témoins non traités. L'étude de 1975 de Friend et Scher a été un baiser mortel pour les enquêtes sur le DMSO en tant qu'agent anticancéreux pendant près d'une décennie, car après les résultats négatifs de Friend sur le DMSO, les scientifiques ont décidé que cette voie de recherche ne valait pas la peine d'être poursuivie. D'un autre côté, les découvertes négatives sur les rongeurs par Friend et Scher n'ont pas, à notre connaissance, été reproduits. Si une autre expérience chez le rat utilisant du DMSO dans l'eau potable est tentée, une solution d'au moins 28 % ou plus de DMSO dans l'eau potable pendant plusieurs semaines peut être une dose plus réaliste qu'une solution à 7 % utilisée par Friend dans son étude. La raison en est que le DMSO est rapidement excrété par l'organisme après ingestion orale, et il est peu probable qu'une concentration sérique thérapeutique cumulative résulte d'une dose de 10 % ou moins. L'astuce consiste à faire boire aux rats la même quantité d'eau par jour à un rythme comparable à celui des témoins non traités en utilisant la solution de DMSO au goût

amer mélangée à l'eau potable. Ceci a été réalisé en utilisant 28 % de DMSO dans l'eau potable à laquelle plusieurs gouttes d'un édulcorant artificiel avaient été ajoutées. On a observé que les rats buvaient leur ration quotidienne d'eau de 100 ml pendant plusieurs mois de manière constante à la fois dans le DMSO et les témoins non traités.

Cette astuce pour neutraliser le goût amer du DMSO dans l'eau a peut-être été utilisée dans une autre expérience. Par exemple, une étude a été réalisée pour déterminer si le DMSO est capable de potentialiser l'activité anticancéreuse lorsqu'il est administré en conjonction avec d'autres médicaments antitumoraux contre une tumeur de rongeur. Le DMSO a été administré dans l'eau potable à des doses non toxiques allant de 25 % à 32 % en mélange avec d'autres agents anticancéreux. Il a été constaté que l'ingestion continue de DMSO provenant de la consommation quotidienne d'eau potentialisait la capacité des agents antitumoraux à réduire considérablement la croissance tumorale et à prolonger la durée de survie des rats porteurs de tumeurs. Malgré le revers initial de 1975, l'intérêt pour le DMSO en tant qu'agent anticancéreux a repris moins d'une décennie plus tard lorsqu'il a été rapporté que le DMSO exerçait une activité antivirale dans un certain nombre d'études où il semblait bloquer la réplication virale. (voir aussi le chapitre 5).

Ces résultats de culture tissulaire, qu'ils soient positifs ou négatifs, soulignent la difficulté de combler le fossé entre des préparations de culture in vitro relativement simples et des modèles in vivo complexes qui affichent une myriade de variables incontrôlables et de réponses permutées à l'administration chronique de médicaments.

Vue sous un autre angle, la base de la cytodifférenciation et de l'arrêt de la croissance des cellules érythroleucémiques par le DMSO développé par Friend a été utilisée comme carte routière pour développer d'autres molécules polaires de structure similaire au DMSO pour l'activité anticancéreuse des tumeurs solides et des cancers du sang.

L'utilisation du DMSO comme agent inducteur de différenciation en association avec des agents chimiothérapeutiques conventionnels ou une radiothérapie pour le traitement des tumeurs solides doit être testée cliniquement car une telle approche pourrait devenir une thérapie de deuxième ou de troisième intention chez les patients atteints d'un cancer avancé.

Une autre façon possible d'utiliser le DMSO comme agent inducteur de différenciation cellulaire consiste à transformer des tumeurs cancéreuses non virales en croissances non agressives. Ce concept a commencé à retenir l'attention pour sa simplicité et la variété des agents inducteurs de différenciation cellulaire actuellement disponibles.

Cellules souches cancéreuses et différenciation

Les cellules souches cancéreuses sont des cellules cancéreuses présentes dans des tumeurs ou des cancers du sang qui possèdent des caractéristiques associées aux

cellules souches normales, en particulier la capacité de générer tous les types de cellules trouvés dans un échantillon de cancer particulier. Les cellules souches cancéreuses ont été impliquées dans la formation de nombreux cancers car elles peuvent s'auto-propager avec davantage de cellules cancéreuses et elles peuvent également se différencier en une variété de types cellulaires. Des études ont montré que des populations de cellules souches cancéreuses ont été isolées de tumeurs solides d'organes tels que le cerveau, la prostate, le côlon, le pancréas et le poumon.

La thérapie de différenciation est une alternative intéressante à la chimiothérapie et à la radiothérapie, qui peuvent tuer sans distinction n'importe quelle cellule, qu'elle soit cancéreuse ou non. Il est bien connu que la chimiothérapie s'accompagne souvent d'effets secondaires tels que la fatigue, la perte de cheveux et des nausées extrêmes. Actuellement, un nouvel effet secondaire plus grave de la chimiothérapie à long terme a été découvert qui peut altérer la fonction cérébrale pendant des années après le traitement. Les troubles cognitifs induits par la chimiothérapie, ou chemobrain, ont été bien établis dans la littérature. Chemobrain est un terme couramment utilisé par les survivants du cancer pour décrire les problèmes de pensée et de mémoire qui peuvent survenir après un traitement contre le cancer. Chemobrain a également été appelé brouillard de chimio ou troubles cognitifs liés à la chimiothérapie.

Dans tous les cas, les cellules souches cancéreuses sont résistantes à la chimiothérapie et à la radiothérapie. La thérapie de différenciation fonctionne non pas en tuant des cellules, mais en transformant les cellules souches cancéreuses en d'autres types de cellules qui ne sont pas cancéreuses.

L'exposition du DMSO aux cellules souches cancéreuses pourrait perturber le cycle d'auto-renouvellement des cellules souches cancéreuses et favoriser la transformation de ces cellules en un nouveau type < non cancéreux, comme les cellules de la peau (figure 4.2). La raison pour laquelle cette approche thérapeutique est réalisable tient à certaines actions clés du DMSO sur l'activité du cycle cellulaire. Des études antérieures ont démontré que le DMSO peut moduler l'activité de la protéine activatrice-1 (AP-1) et conduire à l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1. AP-1 est un complexe de transcription nucléaire qui régule l'expression génétique à partir d'une variété de stimuli, y compris les cytokines, les facteurs de croissance et le stress. AP-1 est composé de dimères de protéines Jun-Jun et Jun-Fos qui sont impliqués dans divers mécanismes biologiques, y compris la croissance cellulaire normale, la différenciation et le développement tumoral.

De plus, une découverte importante de culture cellulaire a récemment été rapportée montrant le DMSO comme le stimulateur clé de la protéine suppresseur de tumeur appelée protéine de type DnaJ du foie humain (HLJ1). La suppression tumorale a été observée lorsque le DMSO était capable d'activer les protéines AP-1 via JunB et JunD dans une lignée cellulaire d'adénocarcinome pulmonaire humain hautement invasive. HLJ1 est une nouvelle protéine suppresseur de tumeur récemment découverte qui inhibe la progression, la prolifération, l'invasion et la tumorigénèse du

cycle cellulaire cancéreux.

En réponse à l'action antitumorale du DMSO, on a observé une augmentation des expressions de l'ARNm et des protéines de HLJ1 dans les lignées cellulaires d'adénocarcinome. L'induction ciblée de HLJ1 représente une approche prometteuse pour le traitement du cancer. Ces découvertes collectives impliquent que le DMSO pourrait être un traitement primaire majeur ou un ligand pour le développement de médicaments anticancéreux qui induisent l'expression de HLJ1 où l'activation des voies de migration cellulaire et de prolifération cellulaire peut être arrêtée dans les cellules cancéreuses.

C'est une idée qui n'a pas encore été essayée expérimentalement et qui nécessite évidemment une exploration plus fondamentale et clinique. Mais la récompense de trouver un agent anticancéreux non toxique, actif et rentable tel que le DMSO ou son utilisation comme adjuvant à la chimiothérapie ou à la radiothérapie peut être une piste intéressante pour identifier une nouvelle approche thérapeutique dans la recherche de traitements plus efficaces des maladies cancéreuses invasives.

On ne saurait trop insister sur l'importance de la recherche sur le cancer et de la recherche de traitements efficaces. Bien que de nombreux nouveaux traitements découverts au cours des dernières décennies aient réduit l'incidence des décès par cancer, le cancer reste la deuxième cause de décès aux États-Unis, tuant environ 600 000 personnes/an, dépassé uniquement par les maladies cardiaques. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que le cancer est responsable de 7,6 millions de décès dans le monde.

Étant donné que les preuves collectives présentées dans ce chapitre indiquent que le DMSO peut rendre les cellules cancéreuses bénignes ou arrêter leur croissance, il est important que la recherche sur le DMSO dans ce domaine important soit stimulée par un financement public ou privé.

Il reste encore un certain nombre de défis à relever afin de traduire la recherche et la compréhension des cellules souches cancéreuses en applications cliniques en utilisant la thérapie induite par la différenciation, comme indiqué pour le DMSO. Ces défis devraient se concentrer sur les voies de signalisation (qui sont également partagées par les cellules souches normales), la régulation de la différenciation, la génomique et la protéomique.

Chapitre 5 : DMSO en microbiologie fondamentale

DMSO dans les infections bactériennes

L'Ère des antimicrobiens

La microbiologie est l'étude des bactéries, des champignons, des parasites et des virus, c'est-à-dire des micro-organismes trop petits pour être vus à l'œil nu. Les micro-organismes qui nuisent à la santé humaine sont appelés pathogènes, c'est-à-dire des organismes capables de provoquer des maladies. La plupart des bactéries, cependant, ne sont pas pathogènes, et on estime que les bactéries non pathogènes ou inoffensives représentent plus de 70 % de l'ensemble des bactéries. On estime également qu'environ 100 000 milliards de bactéries, pour la plupart bénignes, appelées flore normale, vivent en symbiose dans le corps humain, principalement dans la muqueuse buccale, les intestins et la surface de la peau. Les cellules bactériennes sont donc 10 fois plus nombreuses que les cellules humaines. La flore normale du corps a donné naissance au microbiome humain, un écosystème récemment découvert qui a été lié non seulement à la digestion des aliments, mais aussi à l'obésité, à la dépression, à l'asthme, à la maladie de Crohn et même au cancer.

Les bactéries pathogènes sont à l'origine de maladies mineures ou mortelles. Les pathogènes peuvent être divisés en trois groupes : les cocci, les bacilles et les spirilles. Les cocci sont subdivisés en trois groupes, les streptocoques, les diplocoques et les staphylocoques, et sont responsables de la production de pus et de la formation de furoncles et de pustules. Les bacilles produisent notamment des maladies telles que la grippe et la tuberculose. Les spirilles peuvent être à l'origine de maladies graves, dont la syphilis. Les agents pathogènes peuvent se propager pour infecter les humains et les animaux par le biais de divers vecteurs, notamment l'air, l'eau, le sol, les animaux et les insectes, et par contact physique entre l'hôte infecté et la victime non infectée.

Dans l'histoire de la médecine, la plus grande avancée de tous les temps est probablement le début de l'ère des antibiotiques et le contrôle des maladies infectieuses qui ont été la principale cause de morbidité et de mortalité humaines pendant la majeure partie de l'existence humaine. Avant l'ère des antibiotiques, il était courant de croire et facile d'enregistrer que "le traitement est pire que la maladie". Des noms comme Koch, Pasteur, Domagk, Lister et Ehrlich ont contribué à modifier ce cliché cynique en jetant les bases d'une thérapie antimicrobienne moins toxique et plus efficace sur le plan clinique. Leurs travaux ont largement ouvert la voie à la découverte fortuite de la pénicilline par Alexander Fleming en 1929.

Fleming a fait une observation précise en notant que la moisissure *Penicillium notatum* cultivée accidentellement dans une boîte de Pétri était capable de tuer plusieurs colonies de bactéries staphylocoques qui avaient également envahi la boîte

de Pétri près de la moisissure. Malgré cette observation monumentale, la pénicilline a languie sur une étagère de laboratoire pendant une décennie en grande partie parce que Fleming ne semblait pas saisir le potentiel de sa grande découverte ou la conviction de la poursuivre plus loin. À l'appui de cette conclusion, il est bien connu que Fleming n'a pas entrepris d'expériences essentielles où la pénicilline serait administrée à des animaux infectés par des agents pathogènes pour voir si les animaux seraient protégés et survivraient à l'infection systémique. C'était et c'est toujours une simple règle de base en pharmacothérapie expérimentale en 1929.

Le mérite de ces expérimentations animales et de l'efficacité clinique de la pénicilline a finalement été réalisé en 1939 par une équipe d'Oxford dirigée par Ernst Chain, Howard Florey, qui était le chef du laboratoire où le travail a été effectué, et le chimiste Norman Heatley.

En 3 ans, cette équipe a non seulement montré les propriétés bactéricides de la pénicilline chez les animaux et les humains, mais aussi purifiée, produite en série et rendue cliniquement disponible comme agent antibactérien de sorte qu'en 1944, des centaines de milliers de soldats et de civils ont pu survivre à des infections de plaies subies pendant la Seconde Guerre mondiale qui, autrement, auraient pu être mortelles. Le nombre de vies sauvées par la pénicilline continue à ce jour. Fleming, Florey et Chain ont partagé le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1945.

Le brillant médecin et scientifique espagnol Gregorio Marañón a qualifié la pénicilline de remède miracle qui a ouvert une nouvelle ère, pleine d'espoir pour toute l'humanité. Il a également prophétiquement averti que même un remède miracle avait ses limites. Actuellement, il existe plus d'un millier de préparations différentes contenant de la pénicilline et plus de 150 agents antibactériens dans la pharmacopée pour lutter contre les bactéries, les virus, les moisissures, les protozoaires et les parasites.

À la fin de 1945, personne n'aurait pu prédire que le remède miracle qu'était la pénicilline perdrait tout ou partie de son efficacité contre les germes en évolution qu'il avait facilement vaincus dans le passé. La nouvelle ère post-antibiotique de la résistance aux médicaments où les organismes sont capables de résister aux effets des antibiotiques auxquels ils étaient auparavant sensibles était maintenant en cours, non seulement pour la pénicilline mais aussi pour de nombreux autres antimicrobiens plus récents développés après la pénicilline.

Les bactéries résistantes aux antibiotiques révèlent le degré de sophistication et la grande adaptabilité que ces germes ont pu développer à des environnements changeants. Cette réaction par des agents pathogènes producteurs de maladies pose l'une des préoccupations médicales les plus sérieuses du XXI^e siècle car lorsqu'elle est rencontrée cliniquement, les traitements antibiotiques de première intention perdent leur efficacité et les antibiotiques de deuxième intention qui peuvent avoir une efficacité moindre, un coût plus élevé, et de plus en plus de problèmes de sécurité deviennent la seule ligne de défense. Les bactéries qui peuvent résister à de nombreux

antibiotiques sont appelées multirésistantes et communément appelées superbactéries. Ces superbactéries sont particulièrement dangereuses dans les séjours prolongés à l'hôpital et dans les unités de soins intensifs où un nombre croissant de mesures et d'interventions invasives et un maintien inadéquat des normes d'hygiène présentent un risque élevé d'infection.

Toute thérapie adjuvante ou nouvelle approche qui potentialise l'activité des antibiotiques de première intention pour prévenir la résistance aux antibiotiques contribuerait à repousser le jour où les antibiotiques ne seront généralement plus efficaces. Ce sujet et le rôle joué par le diméthylsulfoxyde (DMSO) en tant qu'adjuvant chez les microbes résistants aux médicaments sont abordés dans la section « Comment les bactéries obtiennent-elles une résistance aux antibiotiques ? » au chapitre 6.

DMSO et agents pathogènes

Lors du traitement d'une infection, les médecins peuvent être confrontés à un choix entre l'utilisation d'un médicament bactéricide, d'un médicament bactériostatique et d'une combinaison des deux. Un médicament bactéricide signifie qu'il tue les bactéries, tandis qu'un médicament bactériostatique empêche la croissance des bactéries. L'utilisation de l'un ou de l'autre ou des deux dépend principalement du type d'infection à traiter et de l'obtention d'un bon résultat clinique avec le moins de toxicité.

Les premières observations concernant les propriétés bactériostatiques du DMSO ont été faites par Jacob et al. Ils ont signalé qu'une solution à 20 % de DMSO présentait des propriétés bactériostatiques contre les bacilles *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas* cultivés en culture. De plus, le groupe de Jacob a également observé qu'une solution de DMSO à 1 % modifiait la sensibilité des bacilles tuberculeux résistants (la cause de la tuberculose) aux antibiotiques. Comme on le verra au chapitre 6, **la tuberculose pharmacorésistante difficile à guérir** est devenue un problème grave et croissant dans le monde entier. Cela se produit lorsque les bactéries développent la capacité de résister à de multiples attaques antibiotiques de première intention et transmettent cette capacité de résistance aux générations suivantes de progéniture bactérienne. Étant donné que toute cette souche de bactéries résistantes hérite de cette capacité à repousser les effets de divers antibiotiques, les bactéries résistantes peuvent se propager d'une personne à une autre. Même les formes traitables de la tuberculose sont particulièrement difficiles à guérir car les souches sensibles aux médicaments doivent être traitées avec une cure d'antibiotiques de 6 mois. Les cas plus difficiles nécessitent une hospitalisation à long terme coûteuse et un régime de plusieurs médicaments qui peut durer des années. Les patients décèdent lorsque ce traitement est inefficace.

L'une des propriétés inhabituelles du DMSO est peut-être sa capacité à pénétrer les membranes biologiques ou à agir comme un support pénétrant pour d'autres molécules

encore plus grosses. Cette propriété implique que l'amélioration de la pénétration d'un antibiotique dans une cellule bactérienne, par exemple, peut réduire la concentration nécessaire pour que l'antibiotique soit efficace et également réduire sa toxicité potentielle.

En tant qu'agent bactéricide, la concentration minimale inhibitrice du DMSO est de 50 % pour *S. aureus* et de 20 % à 40 % pour le streptocoque bêta-hémolytique, les espèces *Corynebacterium*, *E. coli* et les espèces *Proteus*.

Pottz et al., ont confirmé les résultats de l'équipe de Jacob et ont testé davantage le DMSO pour ses propriétés bactéricides et bactériostatiques contre une variété de micro-organismes où ils ont observé une inhibition de la croissance à des concentrations de 40 % à 50 % (tableau 5.1).

Pottz et al., ont constaté que la concentration bactéricide de DMSO requise pour inhiber la croissance de *E. coli*, *A. cloacae*, *P. vulgaris*, streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, *Salmonella paratyphi B* et *C. albicans* était de 30 %, et pour *P. aeruginosa*, c'était 10 %. *D. pneumoniae* était le plus sensible au DMSO et ne nécessitait qu'une concentration de 5 % (tableau 5.1). *S. aureus* et *Streptococcus faecalis* nécessitaient respectivement une concentration de 40 % et 50 %.

Ces micro-organismes sont responsables de nombreuses infections graves qui, si elles ne sont pas traitées, peuvent avoir des conséquences sur les organes ou être mortelles pour l'hôte. Par exemple, certaines souches d'*E. coli*, qui comprennent les sérotypes O157:H7, O104:H4 dans des aliments ou de l'eau contaminés, peuvent sécréter des toxines toxigènes Shiga qui peuvent entraîner une diarrhée sanglante et endommager gravement la muqueuse des intestins et des reins.

A. cloaque est une bactérie en forme de bâtonnet généralement présente dans la flore intestinale normale qui provoque parfois des infections des voies respiratoires et urinaires. L'angine streptococcique des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A est une infection de la gorge courante chez les enfants d'âge scolaire qui peut entraîner un éventail de maladies plus graves, notamment la glomérulonéphrite et le rhumatisme articulaire aigu.

S. paratyphi B et *S. faecalis* sont des contaminants dans les aliments et l'eau qui infectent souvent les intestins et les voies urinaires. Les espèces *P. aeruginosa* et *Candida* sont des agents pathogènes opportunistes que l'on trouve couramment dans les unités de soins intensifs des hôpitaux où elles peuvent provoquer des infections tenaces chez les patients après une intervention chirurgicale. Dans cette liste de microbes, le micro-organisme le plus sensible au DMSO semblait être *D. pneumoniae* (maintenant connu sous le nom de *Streptococcus pneumoniae*), qui est une cause majeure de pneumonie et une foule d'autres maladies infectieuses telles que la méningite, l'endocardite et les abcès cérébraux.

Les toxines Shiga de *Shigella dysenteriae* ou d'*E. coli* inhibent la synthèse des protéines acellulaires, ce qui entraîne de multiples effets cytotoxiques, notamment la

neurotoxicité et l'entérotoxicité. La toxine Shiga sécrétée par *Shigella* se lie également à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules afin de se fixer et d'entrer dans la cellule où elle peut inactiver la sous-unité ribosomique 0S pour inhiber la synthèse des protéines et provoquer les lésions destructrices observées dans la shigellose. On rapporte que le DMSO réduit l'endocytose qui se produit après la libération de la toxine Shiga et empêche à la fois la cytotoxicité et la liaison de la toxine Shiga, peut-être par sa capacité à empêcher la perméabilité membranaire ou en inhibant la translocation de la toxine à partir de la surface cellulaire.

D'après l'étude initiale de Pottz et al., on a supposé que l'action antibactérienne du DMSO pouvait être due à la neutralisation de la pénicillinase, une enzyme produite par certaines bactéries qui résistent aux antibiotiques bêta-lactames comme la pénicilline. D'autres expériences avec le DMSO pour tester la possibilité qu'il neutralise l'action protectrice de la pénicillinase sur la croissance bactérienne exposée à la pénicilline se sont avérées négatives. Pottz et al. ont conclu, à partir de leurs nombreuses découvertes, que l'action meurtrière du DMSO sur les bactéries n'était pas due à la neutralisation de la pénicillinase. L'étude de Pottz a spéculé que, au lieu de cela, l'action antibactérienne du DMSO pourrait être due à la dissolution des micro-organismes sensibles par un mécanisme inconnu exercé par le DMSO. Cette hypothèse a été soutenue par l'analyse microscopique des frottis de *D. pneumoniae*, qui a montré que la majorité de ces microbes s'étaient dissous dans un sédiment après le contact avec le DMSO.

On sait que le microbe gram positif *S. aureus* peut être éliminé des poumons murins par l'action bactéricide exercée par la phagocytose des macrophages alvéolaires résidents sans contribution significative des leucocytes polymorphonucléaires (PMN). L'activité bactéricide intrapulmonaire des PMN est plus importante contre les bactéries gram-négatives telles que *P. aeruginosa*. Des données récentes indiquent que la phagocytose réelle des bactéries n'est peut-être pas nécessaire pour la destruction intrapulmonaire des microbes gram-positifs et que la majorité des staphylocoques inhalés chez la souris sont tués sans être ingérés par les macrophages alvéolaires résidents.

Une théorie veut que les métabolites réactifs de l'oxygène, y compris l'oxydant superoxyde, et le radical anion hydroxyle soient sécrétés par les phagocytes pour créer l'activité bactéricide alvéolaire. C'est dans cette optique que le DMSO a été utilisé pour tester sa capacité en tant qu'antioxydant et piègeur de radicaux hydroxyles afin de voir si le taux d'activité bactéricide pulmonaire contre *P. aeruginosa* et *S. aureus* était déprimé chez les souris infectées. Ces bactéries ont été administrées à des souris par voie intratrachéale et par aérosol.

Du DMSO à des doses de 50-15 mg/souris a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la provocation par *S. aureus* et *Pseudomonas* délivrés par voie intratrachéale ou aérosol. On a observé que le DMSO n'avait aucune activité d'inhibition de la destruction de *S. aureus* par les macrophages, mais qu'il

provoquait une inhibition dose-dépendante de la clairance des pseudomonas des poumons des souris traitées, ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle l'action bactéricide alvéolaire contre les pseudomonas par les PMN se fait par la production d'anions hydroxyle réactifs qui sont inhibés par l'action du DMSO en tant que piègeur de radicaux hydroxyle. Inversement, l'absence d'effet du DMSO pour permettre l'élimination de *S. aureus* du poumon murin infecté suggère que les macrophages alvéolaires phagocytaires ne parviennent pas à produire de l'oxygène réactif pour l'activité bactéricide, mais cette hypothèse a été contestée par d'autres.

La question s'est posée de savoir si l'utilisation du DMSO en clinique pour diverses affections pouvait prédisposer l'utilisateur aux infections bactériennes en inhibant l'activité bactéricide des phagocytes. Cette préoccupation est née d'une expérience in vitro où le traitement au DMSO de neutrophiles et de phagocytes mononucléaires humains et de souris a entraîné une inhibition dose-dépendante de la destruction d'*E. coli* et de *Listeria monocytogenes*. Cependant, lorsque l'expérience a été répétée in vivo sur des souris, les résultats ont montré que l'administration de DMSO avant de soumettre les souris à une infection par *E. coli* et *L. monocytogenes* n'a entraîné qu'une diminution légère et non significative de l'activité bactéricide in vitro des neutrophiles et des macrophages de ces souris. Des injections répétées de souris avec des doses physiologiquement pertinentes de DMSO n'ont pas augmenté la létalité d'*E. coli* ou de *L. monocytogenes*, et n'ont pas non plus inhibé la clairance d'une attaque sublétales de *Listeria* dans la rate et le foie de ces souris. Ces résultats indiquent que l'utilisation clinique du DMSO ne prédispose pas les sujets humains aux infections bactériennes.

L'endotoxine bactérienne provenant d'agents pathogènes gram-négatifs peut endommager directement les cellules endothéliales pulmonaires en culture. Cette lésion n'est pas affectée par les antioxydants tels que la superoxyde dismutase ou la catalase, car ils sont incapables de pénétrer dans les cellules. Les endotoxines bactériennes sont prévenues par le DMSO, qui pénètre dans les cellules pour exercer une activité antioxydante. Comme l'allopurinol peut inhiber les lésions directes des cellules pulmonaires dues à l'endotoxine, il est probable que la xanthine oxydase, que l'allopurinol est connu pour inhiber, puisse être une source de génération d'oxydants dans les cellules endothéliales pulmonaires. Les données actuelles suggèrent un processus oxydatif en deux étapes de la lésion des cellules pulmonaires où il y a une lésion directe de la cellule à la fois par la génération intracellulaire d'oxydants toxiques et le déclenchement d'une réponse inflammatoire. Les cellules inflammatoires qui ont été activées pour adhérer aux cellules pulmonaires sont capables de renforcer la lésion en générant et en libérant des oxydants extracellulaires, mais ce processus peut également être neutralisé par l'action anti-inflammatoire du DMSO.

L'incapacité de nombreux antibiotiques à franchir la barrière hémato-encéphalique chez les mammifères a été un facteur limitant dans le traitement des infections cérébrales bactériennes telles que la méningite et l'abcès cérébral, qui peuvent être mortels. Bien que les agents pathogènes puissent envahir le cerveau de diverses

manières, la principale voie d'accès est la circulation sanguine, où ils peuvent pénétrer dans l'espace sous-arachnoïdien à des endroits où la barrière hémato-encéphalique est vulnérable, par exemple dans le plexus choroïde. Il existe une certaine controverse quant à la capacité du DMSO à potentialiser la pénétration des molécules, y compris les antibiotiques, à travers la barrière hémato-encéphalique. Des études antérieures ont montré que le DMSO augmente la pénétration dans le cerveau de la protéine traceur peroxydase de raifort et du kétoconazole, un agent antifongique. La capacité du DMSO à transporter des molécules à travers la barrière hémato-encéphalique peut dépendre de la taille de la molécule à délivrer, de sa polarité et de son poids moléculaire ; cependant, le mécanisme exact permettant d'obtenir une telle pénétration est inconnu. Il a été suggéré que les molécules qui dépassent 70 000 Da (une unité de masse atomique) ne peuvent pas être délivrées par le DMSO à travers la barrière hémato-encéphalique, ce qui suggère que le DMSO pourrait rétrécir les jonctions serrées des cellules endothéliales qui constituent la barrière hémato-encéphalique pour permettre aux petites molécules de passer. Cette idée a été testée sur sept juments adultes en bonne santé en utilisant du triméthoprim (TMP)-sulfaméthoxazole (SMZ), une combinaison antimicrobienne efficace contre les organismes gram-négatifs. Une solution de DMSO à 40 % a été injectée par voie intraveineuse à raison de 1 g/kg pendant 30 minutes, suivie immédiatement après par du TMP-SMZ à une dose combinée de 44 mg/kg. Les juments ont également reçu le même traitement une semaine plus tard, sans DMSO. La combinaison TMP-SMZ était de 543 Da, bien en dessous de la limite théorique de 70 000 Da du DMSO pour améliorer la pénétration de la molécule dans le cerveau. On a constaté que le DMSO n'était pas capable d'améliorer la pénétration du TMP-SMZ dans le liquide céphalo-rachidien, mais qu'il retardait la clairance du TMP dans le sérum et augmentait la concentration sérique de TMP, un résultat qui n'avait pas d'explication immédiate.

Ces résultats ajoutent à la controverse non résolue sur la façon dont le DMSO peut aider à pénétrer la barrière hémato-encéphalique et sur les molécules qu'il peut aider à pénétrer. Cependant, il est clair que la pénétration du DMSO lui-même à travers la barrière hémato-encéphalique intacte se produit et a été démontrée à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique.

Il a été démontré que le DMSO améliore l'activité de destruction de certains bactéricides tels que le peroxy-nitrite, alors que d'autres piègeurs de radicaux hydroxyles ne le peuvent pas. Les macrophages et autres cellules capables de produire de l'oxyde nitrique peuvent générer la formation de peroxy-nitrite, un oxydant puissant et polyvalent et le produit de réaction de l'oxyde nitrique et du superoxyde, qui ne sont pas eux-mêmes des oxydants puissants. Le peroxy-nitrite est hautement bactéricide, tuant *E. coli* en proportion directe de sa concentration. Trois capteurs de radicaux hydroxyles, le mannitol, l'éthanol et le benzoate n'ont pas affecté de manière significative le potentiel de destruction du peroxy-nitrite sur les cultures d'*E. coli*, mais le DMSO 100 mM a amélioré la destruction induite par le peroxy-nitrite. Le DMSO est un piègeur de radicaux hydroxyles plus efficace que les trois autres piègeurs et

augmente la formation de dioxyde d'azote pour améliorer le pouvoir de destruction du peroxy-nitrite.

Helicobacter pylori est une bactérie intragastrique spiralée qui peut être trouvée chez au moins un tiers à la moitié des personnes dans le monde, dont la plupart ne présentent aucun symptôme. La fréquence de l'infection à *H. pylori* varie d'un pays à l'autre avec 70 à 90 % des adultes hébergeant le microbe dans les pays sous-développés à environ 50 % aux États-Unis porteurs de la bactérie chez les personnes de 60 ans.

H. pylori peut aider le corps humain en aidant à réguler le niveau d'acide gastrique sécrété, et comme il le fait, il crée un environnement bénéfique à la fois pour lui-même et pour son hôte. Lorsque cette régulation de la sécrétion acide est perturbée, une série de changements moléculaires dans l'estomac peut se produire où les souches de *H. pylori* deviennent nocives pour son hôte.

Lorsque cela se produit, la face cachée de *H. pylori* se révèle être l'organisme responsable de l'ulcère gastro-duodénal et de la gastrite chronique. La souche pathogène *H. pylori* est également liée au développement des ulcères duodénaux et des adénocarcinomes de l'estomac distal. La découverte de *H. pylori* comme cause de l'ulcère gastro-duodénal a eu lieu après que Freedberg et Baron aient trouvé en 1940 des spirochètes dans environ 40 % des biopsies gastriques. Même si des rapports sporadiques apparaissaient occasionnellement dans la littérature médicale sur l'association entre *H. pylori* et les ulcères gastriques, la grande majorité des gastro-entérologues pensaient que ces ulcères étaient principalement dus à des facteurs liés au mode de vie ou à un stress physique et émotionnel dû à la sécrétion d'acide. Le fait que *H. pylori* soit capable de vivre dans l'environnement acide de l'estomac était une raison majeure pour la plupart des gastro-entérologues de rejeter sa pathogénicité potentielle, car personne ne pouvait imaginer comment une bactérie pouvait survivre longtemps dans un tel environnement.

Jusqu'en 1984, toute personne formée en médecine apprenait la règle d'or axiomatique, "pas d'acide, pas d'ulcère", l'intention étant que les ulcères gastro-duodénaux ne peuvent se produire que lorsque l'estomac sécrète de l'acide. Ce principe erroné de longue date, soutenu par aucune preuve solide d'aucune sorte, est devenu un dicton médical incontesté dans l'enseignement et la gestion des ulcères gastriques. La règle « pas d'acide, pas d'ulcère » a également conduit à un boom financier pour de nombreux produits pharmaceutiques qui fabriquaient un méli-mélo d'antiacides. Cependant, en 1983, un an avant la poursuite de la recherche d'antiacides pour le traitement de la maladie ulcéreuse, deux médecins australiens, Robin Warren et Barry Marshall, Les ulcères gastro-duodénaux et duodénaux ont été identifiés avec audace et correctement, puis traités avec succès avec des antibiotiques malgré l'opposition violente de l'establishment médical de l'époque. Leur travail a non seulement guéri un grave trouble gastro-duodénal qui affligeait des millions de patients dans le monde, mais a également empêché un cancer de l'estomac hautement mortel.

Marshall et Warren ont partagé le prix Nobel en 2005. La découverte de Warren-Marshall a généré plus de 50 000 publications scientifiques à ce jour et a entraîné une baisse significative des ulcères gastroduodénaux dans la plupart des pays occidentaux.

H. pylori est actuellement traité par une trithérapie composée de deux antibiotiques, la clarithromycine et l'amoxicilline, et un inhibiteur de la pompe à protons, l'oméprazole. Ce régime a des effets secondaires considérables. De plus, l'augmentation de la résistance aux antibiotiques de cette bactérie a conduit à la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment des agents anti-inflammatoires et des piègeurs de radicaux hydroxyles.

À la recherche d'autres options pour traiter *H. pylori*, une étude in vitro a retiré des souches de *H. pylori* isolées d'échantillons de biopsie antrale et cultivé ces agents pathogènes sur gélose au sang de mouton. Un test de diffusion sur gélose a été utilisé pour cribler l'effet antibactérien de 10 % de DMSO et de 1 % d'allopurinol. Il a été constaté que les concentrations thérapeutiquement administrées de DMSO et d'allopurinol n'avaient aucun effet inhibiteur de croissance sur *H. pylori* in vitro. Aucune zone d'inhibition n'a été produite par l'un ou l'autre médicament. Cette étude a conclu que ni le DMSO ni l'allopurinol aux doses utilisées ne sont adaptés au traitement d'éradication de *H. pylori*. Une mise en garde a été ajoutée à ces résultats négatifs en soulignant les limites des tests in vitro car il ne pouvait être exclu que le DMSO puisse agir pour interférer avec les facteurs d'adhérence de *H. pylori* et, de cette manière, empêcher ce microbe de recoloniser l'épithélium gastroduodéal et prévenir la rechute de l'ulcère duodéal.

Le rôle des oxyradicaux dans le processus d'ulcération duodénale aiguë et chronique chez le rat a été examiné en administrant de l'allopurinol et du DMSO par gavage. Pour produire une ulcération duodénale chronique, tous les rats ont reçu des injections intramusculaires de réserpine (0,1 mg/kg) chaque jour pendant des semaines. Un prétraitement a été administré avec du DMSO dose-dépendant et de l'allopurinol. Au moins 70 % des rats étaient protégés contre l'ulcération avec des solutions à 5 % ou 10 % de DMSO, et des concentrations similaires d'allopurinol protégeaient tous les animaux. Aucun des deux agents n'a été observé pour protéger les rats contre l'hyperchlorhydrie. Ces résultats semblaient indiquer que les radicaux libres dérivés de l'oxygène jouaient un rôle important dans la formation et le développement des ulcères gastriques et conduisaient à l'examen translationnel du DMSO et de l'allopurinol dans un contexte clinique chez des patients diagnostiqués avec *H. pylori*.

Dans une étude clinique randomisée et contrôlée sur 146 patients, la cimétidine, le placebo et les antiradicalaires allopurinol et DMSO ont été testés pour voir leurs effets sur la rechute de l'ulcère duodéal à *H. pylori*, qui serait médiée par les radicaux libres dérivés de l'oxygène. Le DMSO a été administré par voie orale à des doses de 500 mg quatre fois par jour, de l'allopurinol à 50 mg quatre fois par jour et de la cimétidine à 400 mg au coucher aux patients qui avaient montré une guérison endoscopique d'une

infection de la muqueuse gastrique à *H. pylori*. Le traitement de ces agents s'est poursuivi pendant 1 an. Au cours de l'endoscopie de suivi à 6 et 12 mois, la rechute cumulée à 1 an était de 47 % pour le placebo, 24 % pour la cimétidine, 6 % pour l'allopurinol et 6 % pour le DMSO. Chez les patients qui ont rechuté, la récurrence de l'ulcère avait tendance à survenir précocement chez les patients prenant un placebo ou de la cimétidine, tandis que la rechute d'ulcère avait tendance à être uniformément répartie au cours de l'année pour les patients traités par DMSO ou allopurinol. Les conclusions de cette étude suggèrent que les radicaux libres dérivés de l'oxygène sont impliqués dans la rechute de l'ulcération duodénale chez les patients infectés par *H. pylori*.

P. aeruginosa est un pathogène opportuniste commun des humains, des animaux et des plantes. Cette bactérie peut coloniser les voies respiratoires dans les infections nosocomiales notamment chez les personnes immunodéprimées ou ventilées mécaniquement.

Parce qu'il se développe sur la plupart des surfaces, ce *P. aeruginosa* peut coloniser le matériel médical, y compris les cathéters à demeure, provoquant des infections croisées dans les hôpitaux et les cliniques. Il a été montré que plusieurs facteurs de virulence de *P. aeruginosa*, à la fois des produits cellulaires et extracellulaires, sont de puissants inducteurs de médiateurs pro-inflammatoires, tels que les interleukines, un grand groupe de cytokines principalement produites par les PMN et les leucocytes au cours de l'inflammation.

Le rôle du DMSO comme anti-inflammatoire et piègeur de radicaux libres a été étudiée dans l'inhibition possible du recrutement des neutrophiles médié par l'IL-8 induite par le surnageant bactérien de *P. aeruginosa*. Le test portait sur la question de l'inhibition de l'IL-8 in vitro induite par *P. aeruginosa* dans les cellules épithéliales bronchiques humaines. On a vu que le DMSO était capable d'empêcher la production d'IL-8 dans les cellules épithéliales des voies respiratoires du chien induites par *P. aeruginosa*.

C. difficile est un anaérobie à croissance lente et à formation de spores que l'on trouve dans la flore intestinale normale chez 80 % des nouveau-nés en bonne santé et chez la majorité des personnes. *C. difficile* peut rester en échec dans la flore normale du tractus gastro-intestinal jusqu'à ce que son pouvoir destructeur soit libéré à la suite d'un traitement antibiotique qui peut éradiquer d'autres bactéries concurrentes de l'intestin, perturber le microbiome normal et entraîner une colite et une diarrhée.

Après un traitement antibiotique et la prolifération de *C. difficile*, deux entérotoxines puissantes désignées A et B sont libérées par *C. difficile*, provoquant une réaction inflammatoire aiguë et des dommages aux cellules muqueuses de la lamina propria dans le gros intestin. Ces toxines sont responsables de l'entérocolite et de la diarrhée résultant d'une infection à *C. difficile*. Après leur libération, la toxine A ou B ou les deux peuvent pénétrer dans le cytosol des cellules cibles où se développe une colite pseudomembraneuse, caractérisée par une perte d'appétit, de la fatigue, une

diarrhée nauséabonde, de la fièvre et des douleurs abdominales. Dans les cas graves, des complications potentiellement mortelles peuvent se développer, telles que le mégacôlon toxique.

C. difficile l'infection intestinale chez l'adulte peut être traitée avec de la vancomycine orale ou de préférence, avec du métronidazole oral, 500 mg trois fois/jour pendant 2 semaines. Cependant, les deux médicaments ont des effets secondaires, et en particulier, le métronidazole peut provoquer une colite pseudomembraneuse supplémentaire, de l'urticaire et un gonflement du visage, des lèvres et de la gorge. L'infection pédiatrique à *C. difficile* semble être en augmentation et certains cas peuvent mettre la vie en danger. La recherche de traitements plus efficaces et plus sûrs pour *C. difficile* est donc devenue une priorité médicale.

La recherche d'une thérapie alternative à *C. difficile* a conduit Qiu et al. à tester l'action du DMSO sur les métabolites réactifs de l'oxygène, qui ont été impliqués dans la pathogenèse de la colite expérimentale dans des modèles animaux et dans les maladies inflammatoires idiopathiques de l'intestin chez l'homme. Les métabolites réactifs de l'oxygène sont principalement des radicaux libres qui semblent provoquer des dommages aux protéines et aux lipides dans les tissus ciblés par *C. difficile*. Ces radicaux libres comprennent le superoxyde, l'ion hydroxyle et l'hypochlorite, qui peuvent être impliqués dans la production de la toxine A générée par *C. difficile*.

La constatation que seule une inhibition partielle de la toxine A par le DMSO a été observée (figure 5.1) suggère que d'autres médiateurs tels que les prostaglandines et les leucotriènes peuvent également jouer un rôle dans les lésions provoquées par la toxine A.

Ces résultats pourraient être utiles dans le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn chez l'homme car elles sont également caractérisées par des niveaux réduits de molécules antioxydantes qui peuvent neutraliser l'inflammation générée par les neutrophiles et les monocytes activés. Des données étayant cette hypothèse ont été rapportées, montrant des dommages oxydants dans la muqueuse enflammée des patients atteints de la maladie de Crohn, mais pas chez les patients ayant déjà souffert de la maladie de Crohn et dont la muqueuse du côlon s'est cicatrisée.

DMSO en pathologie virale et fongique

L'une des premières utilisations antivirales du DMSO était une formulation pour le traitement de l'herpès simplex oral chez l'homme. L'herpès simplex est une infection causée par un virus de l'herpès simplex (HSV), qui pénètre dans le corps et forme des cloques, des démangeaisons et des douleurs, puis guérit et disparaît. Il existe deux types de virus de l'herpès : HSV-1 et HSV-2. Les deux types peuvent provoquer des lésions dans la bouche et les organes génitaux, mais le HSV-1 est plus prédominant dans les boutons de fièvre de la bouche. L'herpès génital affecte les organes génitaux, les fesses ou la région anale. L'herpès génital est une maladie sexuellement

transmissible. D'autres infections herpétiques peuvent affecter les yeux, la peau ou d'autres parties du corps. Une fois qu'une infection survient, le virus se propage aux cellules nerveuses et reste dans le corps pour le reste de la vie d'une personne. Il peut revenir de temps en temps et provoquer des symptômes ou des poussées.

FIGURE 5.1 Inhibition de la toxine A par un traitement dose-dépendant au DMSO administré par voie orale 7 jours avant l'exposition à la toxine dans la colite induite par le rat. La réponse efficace du DMSO est observée à des concentrations comprises entre 0,1 % et 5 %. Légende : Les résultats sont exprimés en moyennes $\pm$ ET de 8 boucles/groupe. (a) Sécrétion de toxine A induite par un fluide. (b) Perméabilité des muqueuses au mannitol. *p 0,05 DMSO par rapport au témoin tampon ; **p 0,01 DMSO par rapport à la toxine A seule. (Adapté de Qiu, B. et al., *Am. J. Physiol.*, 2(2 Pt 1), G485, 1999.)

De nombreuses préparations antivirales ont été introduites pour soulager la douleur et la guérison de l'herpès buccal, certaines mieux que d'autres, y compris le DMSO.

L'une des meilleures préparations antivirales pour l'herpès est une formulation constituée d'une solution à 5 % d'idoxuridine à diverses concentrations, combinée avec du DMSO. Une petite quantité de la solution d'idoxuridine-DMSO a été peinte sur les lésions herpétiques de 16 patients, et les détails de l'évolution des lésions ont été enregistrés quotidiennement par un observateur en double aveugle.

La durée de l'attaque jusqu'à l'arrêt de la lésion était de 1,2 jours dans le groupe recevant l'idoxuridine-DMSO et de 2,45 dans ceux recevant uniquement du DMSO. Ainsi, il semblait y avoir une action synergique lors de l'utilisation d'une solution d'idoxuridine-DMSO par opposition au DMSO seul. Les deux médicaments étaient plus efficaces que l'absence de traitement. Cette étude a été répliquée plusieurs fois suite aux résultats d'une étude de Spruance et al., qui a montré une accélération significative de la guérison des lésions d'herpès labial lorsque 301 patients immunocompétents ont été traités avec une solution de 15 % d'idoxuridine et 80 % de DMSO. La préparation d'idoxuridine-DMSO a été approuvée pour le zona au Canada et en Europe.

Un autre agent antiviral testé pour le traitement de l'infection à herpès simplex est l'acyclovir administré par voie topique dans du polyéthylène glycol (Acy-PEG). Une comparaison de cette préparation de pommade Acy-PEG a été faite par rapport à la pommade acyclovir-DMSO dans la peau excisée d'humain et de cobaye. Les résultats

de cette étude ont établi que la formulation d'AcyPEG pénètre très lentement dans la peau humaine. Ce résultat a été attribué à l'inefficacité du PEG puisque la préparation utilisant la pommade acyclovir-DMSO était significativement plus efficace. Une interprétation plus cohérente de cette étude est que le DMSO semble exercer une activité antivirale par lui-même puisqu'il a été découvert que la pommade à l'acyclovir seule n'avait qu'un avantage thérapeutique limité. Cette dernière conclusion est en fait corroborée par une autre étude indépendante réalisée en Espagne.

Cette étude rapporte que bien que le DMSO ait été considéré comme un excipient utile pouvant transporter des agents antiviraux actifs à travers les membranes pour augmenter la pénétration dans les tissus de ces agents, les résultats montrent que le DMSO peut exprimer une activité antivirale par lui-même. Des fibroblastes de peau de lapin ont été utilisés pour cultiver les cellules recombinantes HSV-1 et Vero afin d'analyser l'action du DMSO. Le DMSO était capable de bloquer l'infection productive dans le HSV-1 dans les cellules Vero lorsqu'il était administré après l'adsorption du virus. Le DMSO semble provoquer ce blocage de la production de HSV-1 en agissant sur différents sites avec une coopérativité positive, comme le suggèrent les nombres de Hill des courbes d'inhibition. Les résultats ont indiqué que le DMSO inhibe la synthèse de l'ADN viral du HSV-1 in vitro, bloque la stabilité et la maturation du virion libre et réduit également les niveaux d'un certain nombre de transcrits viraux. Ainsi, il a été conclu de cette étude que le DMSO peut posséder une activité antivirale par des mécanismes inhibiteurs non divulgués auparavant.

Cette découverte importante doit être considérée par rapport à la façon dont les infections herpétiques peuvent évoluer vers des troubles graves. Bien que la plupart des infections herpétiques soient bénignes, elles peuvent entraîner une encéphalite mortelle, et ce virus représente 20 % de tous les cas d'encéphalite signalés.

À notre connaissance, aucune étude n'a utilisé le DMSO comme adjuvant ou comme thérapie primaire dans l'encéphalite virale humaine. Paradoxalement, le DMSO associé à l'acyclovir a été utilisé pour la prophylaxie et le traitement de l'infection par le virus de l'herpès équin de type 1 (EHV-1), qui peut provoquer une myéloencéphalopathie et la mort chez les chevaux. Étant donné que le DMSO a été utilisé comme support solubilisant et pénétrant pour d'autres agents antiviraux pour des affections telles que la rage et la myocardite d'origine virale, il est logique et justifié de réévaluer l'activité antivirale potentielle du DMSO dans l'intérêt de la sécurité du médicament puisque de nombreux agents antiviraux sur le marché ont des effets indésirables qui pourraient être évités en diminuant considérablement leur dose lorsqu'ils sont associés au DMSO.

Le DMSO est un solvant et un support pénétrant fréquemment utilisé à travers la peau pour les médicaments antifongiques. Le DMSO est recommandé pour dissoudre les antifongiques à faible solubilité aqueuse, mais récemment, le DMSO a attiré l'attention sur les médicaments actuellement préparés dans l'eau.

L'utilisation du DMSO pour préparer tous les antifongiques approuvés

augmenterait la cohérence des méthodes de préparation des médicaments répertoriées dans les directives actuelles du Clinical and Laboratory Standards Institute et pourrait aider à éviter la précipitation des agents antifongiques, ce qui nuirait à leur efficacité.

Le DMSO en lui-même a montré son efficacité contre les souches de nombreux champignons qui causent des infections de la peau, des cheveux et des ongles, y compris le trichophyton, l'épidermophyton et le microsporum à des concentrations dépendantes de la dose de 1 % à 10 %. Le trichophyton est une infection cutanée qui provoque le pied d'athlète, la teigne, la démangeaison de l'aîne et des infections dermatophytes similaires des ongles, de la barbe, de la peau et du cuir chevelu, tandis que l'épidermophyton et le microsporum affectent les cheveux, la peau et les ongles.

Le DMSO a été évalué in vitro à une concentration de 2 % contre un assortiment d'espèces de Candida et il a été observé qu'il ralentissait la croissance de tous les isolats de Candida testés.

Une activité antifongique du DMSO a également été observée récemment à des concentrations comprises entre 0,5% et 1% contre six espèces de levures, y compris les espèces de Candida.

Les effets antifongiques du DMSO sont particulièrement importants dans la population gériatrique en raison de la prévalence plus élevée de dermatite séborrhéique, de candidose muqueuse et cutanée, de tinea pedis et d'onychomycose trouvée dans ce groupe de patients. Le traitement de ces personnes âgées atteintes de dermatophytoses et d'infections à levures doit dépendre de la liste de médicaments du patient pour éviter les interactions médicamenteuses potentielles et si un traitement topique ou systémique est indiqué.

Chapitre 6 : DMSO en microbiologie clinique

Comment les bactéries acquièrent une résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques des bactéries fait référence à la capacité des micro-organismes à résister aux effets destructeurs d'un ou de plusieurs antibiotiques. Les bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques sont considérées comme multirésistantes et sont plus familièrement appelées superbactéries. Les bactéries résistantes aux médicaments constituent l'une des menaces les plus graves et croissantes pour la santé et la survie et continuent d'être une préoccupation mondiale pour la médecine contemporaine.

Les infections résistantes aux antibiotiques compliquent le traitement et augmentent la morbidité et la mortalité.

Ces infections sont difficiles à traiter avec des antibiotiques de première intention et entraînent souvent des traitements de deuxième intention qui favorisent des maladies plus durables, plus de visites chez le médecin ou des séjours hospitaliers prolongés, et le besoin de médicaments plus chers et moins sûrs. Certaines infections résistantes peuvent entraîner la mort.

La première étape de l'émergence de micro-organismes résistants aux antibiotiques est un changement génétique dans une bactérie. Il y a deux façons qui peuvent arriver. La première voie est la mutation spontanée de l'ADN de la bactérie. De nombreux antibiotiques tuent les bactéries en inactivant une protéine bactérienne essentielle, mais soit le microbe peut développer une mutation qui empêche la liaison de l'antibiotique à la protéine ou peut augmenter la production de cette protéine. Enfin, la bactérie peut éliminer la protéine ciblée de son corps cellulaire. La deuxième façon dont les bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques est le transfert de l'immunité d'une bactérie résistante à sa descendance, assurant ainsi la survie des générations suivantes de microbes.

Dans certains pays, dont les États-Unis, les patients attendent et exigent des médecins des antibiotiques, même dans des situations où ils sont inappropriés ou inefficaces. Parce que les microbes sont toujours en mutation, une mutation aléatoire finira par protéger contre le médicament. Comme les gens apprécient les avantages des antibiotiques, leur mauvaise utilisation favorise la résistance aux antibiotiques chez de nombreuses bactéries mortelles.

Resensibiliser les bactéries résistantes aux antibiotiques afin qu'elles puissent être

tuées est l'objectif de la recherche d'adjuvants antimicrobiens qui peuvent être utilisés pour stimuler des antibiotiques autrement inefficaces contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas*, *Clostridium difficile* et d'autres superbactéries qui peut provoquer des épidémies infectieuses mortelles dans les hôpitaux et les institutions.

L'émergence de *M. tuberculosis* multirésistant et ultrarésistant dans le monde en développement est très inquiétante dans le scénario actuel de la prise en charge de la tuberculose (TB). La tuberculose a toujours été un problème mondial et sa prévalence tend à augmenter principalement dans les pays en développement du monde, de nombreuses personnes touchées vivant dans la pauvreté, mais elle est également problématique dans les pays industrialisés, y compris les États-Unis.

M. tuberculose attaque généralement les poumons, mais ces agents pathogènes peuvent envahir n'importe quelle partie du corps comme les reins, la colonne vertébrale et le cerveau.

Il existe actuellement 10 médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de la tuberculose. Avant l'émergence des agents pathogènes résistants aux antibiotiques, des médicaments puissants tels que la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide étaient efficaces comme agents antituberculeux de première intention dans le traitement de la tuberculose latente ou active.

Environ 3,3 % des nouveaux cas de tuberculose multirésistante sont résistants à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, il faut donc essayer d'autres combinaisons de médicaments. Cependant, la plupart de ces combinaisons de médicaments ne parviennent pas à traiter complètement la tuberculose.

DMSO dans la tuberculose multirésistante

Bon nombre des premières études examinant le rôle du diméthylsulfoxyde (DMSO) dans la tuberculose multirésistante ont été réalisées par des scientifiques russes et polonais au milieu des années 1970. Un résumé de ces études détaille certaines des propriétés observées lorsque le DMSO a été utilisé comme adjuvant aux antibiotiques contre les bactéries résistantes à *M. tuberculosis* ou seul. Dans une étude, des bactéries tuberculeuses résistantes à l'isoniazide ont été inoculées à des cobayes qui ont été divisés en deux groupes : le premier groupe a subi un traitement à l'isoniazide et le deuxième groupe a été traité avec une dose orale unique de DMSO et d'isoniazide 2 semaines après l'inoculation avec des bacilles tuberculeux. Lorsque les animaux témoins sont morts de l'inoculation bactérienne après 80 jours, des échantillons ont été prélevés dans le foie, les ganglions lymphatiques et la rate et cultivés et examinés au microscope. Tous les cobayes traités au DMSO-isoniazide ont survécu au-delà d'un an. Les animaux non traités au DMSO ont produit des bacilles tuberculeux dans les organes prélevés et semblaient entièrement résistants au

traitement à l'isoniazide. Ces résultats ont indiqué que le retour à la sensibilité à l'isoniazide par le DMSO a permis une guérison des animaux de laboratoire infectés par une souche de bacilles tuberculeux résistante à l'isoniazide, suggérant que cette combinaison de médicaments peut être cliniquement utile dans la tuberculose humaine résistante aux antibiotiques.

Une étude ultérieure menée par les mêmes chercheurs a reproduit les expériences sur le cobaye in vitro en isolant des bacilles tuberculeux résistants à l'isoniazide et à la rifampicine chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire. Cette étude a consisté en des cultures contenant 61 souches de bacilles tuberculeux résistants à l'isoniazide et 19 souches résistants à la rifampicine. L'exposition au DMSO à 5 % des cultures a résulté en un retour à la sensibilité de 19/61 souches résistants à l'isoniazide et les 19 souches résistants à la rifampicine sont également revenues à la sensibilité après exposition au DMSO. Les données ont montré qu'une réversion complète de la sensibilité à la rifampicine était obtenue avec le DMSO et que la réversion de certaines souches de bacilles tuberculeux résistants à l'isoniazide indiquait le soutien d'une étude clinique de ces antibiotiques combinés au DMSO.

Il a également été rapporté que le DMSO stabilise la rifampicine pendant des périodes allant jusqu'à 8 mois sans aucune perte d'activité de cet antibiotique.

Outre sa préservation de la durée de conservation de nombreux médicaments, une utilisation courante du DMSO est sa capacité à agir comme un solvant sûr et polyvalent pour de nombreux antibiotiques, y compris ceux utilisés pour les agents pathogènes résistants aux antibiotiques. Il n'y a pas de données relatives à l'activité antibiotique agissant ou potentialisant de manière synergique le DMSO lorsqu'il est utilisé comme solvant.

Ces résultats ont suscité beaucoup d'intérêt parmi les chercheurs intéressés par la thérapie antibiorésistante, et des rapports sont rapidement apparus dans une tentative d'examiner plus avant la capacité du DMSO à restaurer la sensibilité aux composés chimiothérapeutiques utilisés pour traiter diverses souches bactériennes résistances.

M. tuberculosis souches résistants à la rifampicine, à l'isoniazide, à la streptomycine, à l'acide paraminosalicylique, au thioacétozone, à l'éthambutol et au prothionamide, ont été cultivées dans des cultures contenant ces médicaments avec du DMSO à une concentration de 1 % ou de l'eau. Des tests de sensibilité ont été appliqués et une resensibilisation à l'éthambutol, à la streptomycine et au thioacétozone n'a été observée que dans les cultures traitées au DMSO. De plus, de nombreuses souches de *M. tuberculosis* résistants à l'isoniazide et toutes les souches résistants à la rifampicine sont devenues sensibles à ces médicaments lorsqu'elles sont associées au DMSO.

La sous-unité ribosomique 30S est considérée comme un site d'action de la streptomycine et également un site de résistance pour certaines souches d'*Escherichia coli* et d'autres bactéries. Ces germes mutants présentent une imperméabilité à la streptomycine qui confère une résistance à l'action du médicament. L'utilisation de

DMSO pour surmonter la résistance d'E. coli à la streptomycine dans les cultures a montré que ces agents pathogènes diminuaient leur perméabilité et augmentaient leur absorption de streptomycine, permettant ainsi un effet destructeur de l'antibiotique. L'effet du DMSO sur la membrane cellulaire d'E. coli en ce qui concerne l'augmentation de l'absorption de streptomycine ne peut qu'être supposé.

Ces premières études montrant la capacité du DMSO à améliorer la sensibilité des antibiotiques aux agents pathogènes résistants aux médicaments ont en partie introduit le concept d'adjuvant, défini comme un composé qui pourrait augmenter le pouvoir destructeur des antibiotiques et des agents antimicrobiens qui, à eux seuls, n'ont pas réussi à inhiber la croissance bactérienne in vitro. ou in vivo.

Les balles magiques comme la pénicilline ne créeraient plus leur magie sur une liste croissante de superbactéries ; maintenant, il fallait trouver des adjuvants qui pourraient aider à combattre les germes et repousser le jour où les antibiotiques de première intention ne fonctionneraient plus.

Les adjuvants aux antibiotiques peuvent être plus utiles s'ils peuvent cibler la membrane bactérienne, être plus toxiques pour les agents pathogènes ou suivre des voies bactériennes qui peuvent être ciblées par les antibiotiques. C'est là que le DMSO et des agents similaires peuvent devenir cliniquement utiles, en particulier dans la tuberculose pharmacorésistante.

La tuberculose se transmet de personne à personne par voie aérienne. Lorsque les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire toussent, éternuent ou crachent, elles propulsent les germes de la tuberculose dans l'air. Une personne n'a besoin d'inhaler que quelques-uns de ces germes pour être infectée.

Lorsqu'une personne développe une tuberculose active, les symptômes qu'elle développe, toux, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, douleurs thoraciques et faiblesse, peuvent être légers pendant plusieurs mois. Ce début léger de tuberculose peut entraîner des retards dans la recherche de soins et peut entraîner la transmission de la Mycobactérie à d'autres.

M. tuberculosis multirésistant et la tuberculose ultrarésistante sont reconnus comme l'un des défis les plus graves pour la santé mondiale sans solution en vue.

Une stratégie visant à modifier la perméabilité des membranes cellulaires pour venir à bout des souches de M. tuberculosis multirésistantes, en utilisant une combinaison de DMSO à des doses variables et d'éthambutol, a été explorée par Jagannath et ses collègues. Ce groupe connaissait la capacité du DMSO à pénétrer les membranes biologiques et a pensé que le fait de le combiner avec un détergent membranaire tel que l'éthambutol améliorerait l'administration des médicaments antituberculeux à des concentrations inhibitrices subminimales.

Les bacilles de M. tuberculosis contiennent une couche externe inhabituelle riche en lipides, contenant des acides mycoliques, une caractéristique unique parmi les bactéries Gram-positives. Cette puissante couche riche en lipides de M. tuberculosis

représente une formidable barrière à franchir pour les antibiotiques, bien que la synthèse de sa paroi cellulaire soit devenue la cible de plusieurs antibiotiques efficaces, comme l'isoniazide et l'éthambutol, qui interfèrent vraisemblablement avec la production d'acides mycoliques de la paroi cellulaire.

Dans l'étude de Jagannath et de ses collègues, trois souches de *M. tuberculosis* multirésistantes à la rifampicine et à l'éthambutol ont été mises en suspension dans un bouillon et incubées pendant 3 à 5 jours avec de l'éthambutol et 2 à 5 % de DMSO. Les bacilles ont ensuite été lavés pour éliminer les traces d'éthambutol-DMSO et exposés à l'isoniazide, la streptomycine et la rifampicine. On a constaté que la combinaison du DMSO et de l'éthambutol entraînait une multiplication par 1 à 4 de l'inhibition des souches de *M. tuberculosis* par la rifampicine, par 1 à 33 de la streptomycine et par 4 à 1 de la sensibilité à l'isoniazide.

De plus, le DMSO ou la streptomycine en eux-mêmes n'ont montré aucune inhibition significative de *M. tuberculosis* par rapport aux témoins non traités, mais la combinaison DMSO-streptomycine a complètement éliminé les bacilles cultivés après 7 jours d'incubation. Cette étude a indiqué que l'action du DMSO combinée à l'effet de l'éthambutol avait un effet significatif sur le retard ou l'endommagement de la biosynthèse de la paroi cellulaire chez les souches multirésistantes de *M. tuberculosis* et peut avoir modifié la perméabilité de la paroi cellulaire des bacilles pour améliorer l'administration d'antibiotiques de rifampicine, d'isoniazide, et la streptomycine (Figure 6.1).

Cette expérience n'a pas été reproduite in vivo, malgré ses implications cliniques dans la tuberculose pharmacorésistante.

Une autre possibilité qui n'a pas été explorée en ce qui concerne l'action adjuvante du DMSO pour rendre les bacilles *M. tuberculosis* multirésistants plus sensibles au traitement antibiotique est l'effet du DMSO sur la synthèse des protéines de la membrane interne associée au métabolisme énergétique chez les micro-organismes tels que *E. coli*. Toutes les cellules sont liées par une membrane cellulaire, mais bien que les membranes de toutes les cellules soient assez similaires, celles des bactéries diffèrent de celles des cellules eucaryotes.

Les différences de membrane cellulaire bactérienne permettent une action sélective des agents antimicrobiens. Cette action peu étudiée du DMSO sur les protéines bactériennes responsables du métabolisme énergétique classerait le DMSO comme antimétabolite bactérien. Les antimétabolites bactériens fonctionnent de deux manières : (1) par inhibition compétitive des enzymes bactériennes et (2) par incorporation erronée dans les acides nucléiques bactériens, où les paires de bases appropriées ne peuvent pas se former pendant la réplication et la transcription de l'ADN (figure 6.1). Il est peu probable que le DMSO agisse sur la rupture de la membrane cellulaire bactérienne par le deuxième mécanisme, car il manque une structure et une stéréochimie similaires aux nucléotides puriques et pyrimidiques trouvés dans les micro-organismes. Ce n'est pas le cas de certains antibiotiques, ADN.

Le mécanisme impliqué dans la capacité du DMSO à modifier la membrane cellulaire bactérienne reste incertain bien qu'il soit connu que le DMSO affecte la perméabilité de la membrane cellulaire pour faciliter l'absorption de l'ADN, et il est rapporté que le DMSO détruit ou endommage l'intégrité de diverses membranes bactériennes en augmentant leur perméabilité membranaire.

Le DMSO peut agir pour faciliter la transfection en ouvrant des pores ou des trous transitoires dans la membrane cellulaire bactérienne, un processus qui permettrait une absorption accrue d'antibiotiques ou d'acides nucléiques isolés des bactériophages, qui sont nocifs pour les bactéries et sont autrement empêchés de pénétrer dans la membrane bactérienne interne (Figure 6.1).

Récemment, un certain soutien à ce concept a gagné du terrain lorsqu'il a été rapporté que le DMSO peut induire des pores d'eau dans les membranes biologiques, ce qui à son tour favorise le transport de substances actives à travers les membranes cellulaires.

Une telle activité de transport membranaire par le DMSO pourrait avoir une application clinique significative pour les micro-organismes multirésistants.

En résumé, le DMSO possède deux qualités importantes qui peuvent faciliter le traitement des organismes résistants aux antibiotiques. Le premier est son potentiel en tant que solvant puissant et sûr de nombreux composés insolubles dans l'eau ; cette capacité peut diminuer la toxicité finale du composé antibiotique ou antibactérien.

La deuxième qualité démontrée par le DMSO est sa capacité à potentialiser la pénétration des médicaments antibactériens soit en perçant un trou dans la paroi cellulaire de l'organisme envahisseur, par exemple, celui de *M. tuberculosis*, pour améliorer la pénétration et la concentration des antibiotiques à l'intérieur de la paroi cellulaire. Un autre mécanisme du DMSO peut impliquer son inhibition de la croissance des agents pathogènes par son action de blocage sur la synthèse des protéines de l'agent pathogène, ce qui peut avoir un impact sur la production réduite des métabolites énergétiques et du potentiel pathogène de l'organisme.

Chapitre 7 : DMSO dans la malignité

DMSO et néoplasie

La néoplasie est caractérisée par des populations de cellules précurseurs ayant la capacité de croître ou de se diviser de manière anormale. Cette croissance des cellules dépasse celles des tissus normaux qui les entourent, qui peuvent persister de la même manière excessive même lorsque le stimulus promoteur s'est dissipé.

La croissance anormale peut créer une tumeur ou une masse qui peut être classée comme bénigne, précancéreuse ou maligne et peut également entraîner une prolifération non tumorale de globules blancs immatures, comme ceux observés dans la leucémie. Les cellules néoplasiques malignes résultent principalement de dommages à l'ADN, qui proviennent d'une variété de sources endogènes (à l'intérieur du corps) ou exogènes (à l'extérieur du corps). Quelle que soit la source du stimulus, il existe une déficience dans le système de réparation de l'ADN, ce qui peut entraîner des mutations de l'ADN et la progression du processus malin.

Une meilleure compréhension au cours des 50 dernières années du processus de transformation des cellules cancéreuses néoplasiques qui interviennent dans leur recrutement, leur activation, leur programmation et leur persistance présente de nouvelles cibles intéressantes pour la thérapie anticancéreuse.

Les agents cryoprotecteurs tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO) induiraient une différenciation érythroïde des cellules leucémiques de Friend in vitro. Étant donné que les cellules malignes sont connues pour avoir la capacité de se différencier en cellules bénignes, les agents chimiques qui peuvent induire une telle différenciation cellulaire sont fréquemment associés à une diminution ou à une perte du potentiel malin.

Le problème complexe de l'étude et du traitement de la leucémie a fait un pas de géant en 1966, lorsqu'une lignée cellulaire érythroleucémique induite par un virus chez la souris a été établie dans les laboratoires de Friend et al.

Cellules leucémiques amies

Les observations obtenues au cours des années suivantes en utilisant la lignée cellulaire érythroleucémique induite par le virus de Friend suggèrent qu'il pourrait être possible de traiter une maladie maligne en induisant la différenciation des cellules tumorales in vivo. Le système de leucémie Friend a fourni un excellent modèle pour tester ce concept. Les cellules leucémiques amies (FLC) peuvent être induites à se différencier in vitro par l'un des nombreux composés cryoprotecteurs, le DMSO étant le plus remarquable de ce groupe. Cette lignée FLC a fourni un filon-mère d'expériences dans la recherche sur le cancer et est toujours utilisée aujourd'hui dans l'étude de la différenciation cellulaire.

Lorsque le FLC est inoculé par voie intraveineuse à des souris, une maladie maligne se développe à partir d'une infiltration de cellules leucémiques dans la rate, la moelle osseuse, le foie et les ganglions lymphatiques. Lorsque le FLC est inoculé localement par injection sous-cutanée à des souris, les cellules se développent en une tumeur qui a les caractéristiques d'un myéloblastome. La plupart de ces animaux meurent lorsque la tumeur se propage à d'autres tissus.

Le DMSO s'est avéré être un inducteur prototype de différenciation cellulaire dont l'activité a été découverte lorsqu'il a été exposé au FLC, fournissant le premier exemple d'un agent chimique non physiologique possédant la capacité d'inverser le bloc de différenciation imposé dans les cellules leucémiques.

Des études menées dans les années 1970 ont indiqué que la différenciation induite trouvée in vitro par des agents de différenciation, y compris le DMSO, pourrait avoir un potentiel pour le traitement de maladies malignes in vivo. Pour prouver ce point, de nombreuses expériences ont été conçues à l'aide de FLC et de DMSO pour voir si la différenciation des cellules malignes pouvait devenir bénigne. Ainsi, la chasse à un agent chimiothérapeutique idéal a été lancée. Un tel agent agirait sélectivement pour programmer la mort des cellules cancéreuses, comme suggéré par Basile et al.

Par exemple, ces premières études ont pu montrer que les cellules de neuroblastome et les cellules de certaines leucémies peuvent devenir matures lorsqu'elles sont traitées avec certaines substances naturelles, telles que le facteur de croissance nerveuse.

Une expérience utilisant des proérythroblastes indifférenciés obtenus à partir d'une lignée cellulaire érythroleucémique Friend a été utilisée pour tester la différenciation du DMSO in vitro. En l'absence de DMSO, des cellules gigantesques et de nombreuses cellules indifférenciées ont été observées en culture. Avec l'ajout de DMSO aux cultures, des changements morphologiques frappants ont été observés à mesure que les cellules devenaient plus petites, le rapport nucléaire-cytoplasmique et les nucléoles réduits, et la formation de nombreux normoblastes différenciés s'est produite, suggérant que la maturation cellulaire de l'exposition au DMSO a eu lieu, empêchant ces cellules de devenir malin.

Dans un autre exemple, le potentiel du DMSO à modifier les cellules leucémiques a été montré. La leucémie myéloïde aiguë humaine provient de cellules souches pluripotentes qui se transforment en cellules néoplasiques. Une anomalie phénotypique majeure de ces cellules leucémiques est leur incapacité à se différencier en cellules matures fonctionnelles au stade myéloblaste ou promyélocyte. Les patients leucémiques atteints de cette maladie meurent généralement d'infection, car les cellules blastiques ne mûrissent pas jusqu'à leurs cellules terminales fonctionnelles, permettant aux cellules leucémiques de se multiplier rapidement dans le système.

Plus récemment, il a été découvert que les cellules érythroleucémiques de Friend différenciées par le DMSO peuvent produire de l'hémoglobine et transformer les cellules malignes en normoblastes orthochromatiques. Les cellules érythroleucémiques

traitées au DMSO subissent une voie irréversible de maturation et, dans ce processus, produisent de l'ARNm de globine et accumulent de grandes quantités d'hémoglobine. L'accumulation d'hémoglobine dans les FLC différenciées par le DMSO est nécessaire pour le processus de maturation érythroïde. Ce qui est intéressant, c'est que les cellules traitées expriment une capacité à se souvenir (**appelée réponse mémoire**) de l'exposition précédente au traitement au DMSO et à poursuivre leur différenciation même après l'arrêt de l'exposition au DMSO. Ce processus de maturation terminale des cellules érythroïdes et de la synthèse de l'hémoglobine reste à préciser.

Lignée cellulaire humaine HL-0

La lignée cellulaire humaine HL-0 a été développée à partir de leucocytes du sang périphérique chez un patient atteint de leucémie promyélocytaire aiguë, qui sont généralement des promyélocytes. Cette lignée cellulaire HL-0 a été utilisée comme modèle in vitro unique pour étudier divers aspects importants de la différenciation des cellules myéloïdes humaines. **Lorsque ces cellules promyélocytaires ont été incubées pendant 5 à 7 jours avec des concentrations appropriées de DMSO, elles ont pu se différencier en granulocytes sanguins périphériques normaux, malgré leurs anomalies caryotypiques et leur origine leucémique.** Ces granulocytes du sang périphérique étaient capables de phagocyter les bactéries et de développer des récepteurs du complément. Le traitement des cellules HL-0 de la leucémie promyélocytaire humaine avec du DMSO est connu pour provoquer la différenciation de ces cellules le long de la lignée de différenciation granulocytaire/neutrophilique. Après traitement au DMSO, les cellules granulocytaires HL-0 en culture finissent par mourir par apoptose. Ce processus de mort apoptotique induit par le DMSO implique l'amélioration des protéines effectrices Bak et Bad tout en régulant négativement la protéine suppresseur d'apoptose Bcl-2. L'expression ectopique de la protéine Bcl-2 est capable d'empêcher l'apoptose des granulocytes et des monocytes/macrophages par un certain nombre d'agents de différenciation, mais pas lorsque le DMSO est utilisé. L'induction de l'apoptose dans les macrophages par le DMSO est d'une importance pathologique car les macrophages produisent des radicaux libres et des cytokines inflammatoires qui peuvent endommager les cellules normales.

Maladie hépatique métastatique

Les métastases sont la principale cause de décès chez les patients cancéreux, et une fois qu'elles se produisent, l'aspect le plus fondamental de ces cellules cancéreuses **est leur capacité à maintenir une croissance chronique.** Cette croissance diffère de la prolifération cellulaire normale car cette dernière prend soin de contrôler la production et la libération de signaux favorisant la croissance qui assurent une croissance cellulaire et un nombre de cellules homéostatiques. **Les cellules cancéreuses ont la capacité unique de déréguler ou de bloquer ces signaux et, essentiellement, de faire ce**

qu'elles veulent.

La maladie hépatique métastatique est une tumeur maligne du foie qui s'est propagée à partir d'un autre organe touché par le cancer. La maladie hépatique métastatique est fréquemment associée au carcinome colorectal primitif. Plus de la moitié des patients atteints d'une maladie hépatique métastatique mourront de complications métastatiques. Cette maladie est le sixième cancer le plus répandu dans le monde et le deuxième des décès liés au cancer aux États-Unis. La raison pour laquelle le foie est un site commun pour les métastases cancéreuses est due à son approvisionnement en sang abondant, et comme les deux lobes du foie sont généralement impliqués, l'ablation chirurgicale n'est pas possible à moins qu'une greffe du foie ne soit effectuée. La chimiothérapie et une hépatectomie partielle, en particulier chez les jeunes, sont un traitement possible lorsqu'un seul lobe devient cancéreux. Cependant, en raison de la riche irrigation sanguine du foie, les saignements après la chirurgie sont une préoccupation.

Une procédure par Salim en utilisant l'électrocoagulation + DMSO (500 mg par voie orale) a tenté de détruire les métastases hépatiques propagées par le cancer colique avancé et de réduire les complications hémorragiques. Un taux de survie significatif à 5 ans a été obtenu sans effets indésirables majeurs chez 78 patients atteints d'une malignité hépatique randomisés pour être traités par électrocoagulation + DMSO par rapport à l'électrocoagulation composée uniquement de 77 patients. La capacité possible de piégeage des radicaux libres par le DMSO a été considérée comme un facteur majeur dans l'efficacité à long terme de cette procédure.

Les cellules tumorales en culture se développent généralement dans le désordre contrairement aux cellules non tumorigènes normales. Lorsque ces cellules tumorales sont exposées à 1 % à 2 % de DMSO en culture, l'empilement aléatoire est considérablement aboli en 3 jours et, à la place, des monocouches de cellules dans une orientation parallèle régulière se forment, un modèle typique des fibroblastes non malins.

Ces changements morphologiques des cellules malignes aux cellules non malignes en culture pouvaient être maintenus indéfiniment tant que le DMSO était maintenu présent.

Lorsque le DMSO a été retiré du milieu, l'inversion de ces cellules à l'état malin s'est produite après 3 jours. Il est possible que certaines des propriétés qui caractérisent le DMSO, telles que sa stabilité, sa nature hautement polaire et sa constante diélectrique supérieure à celle de l'eau, qui peuvent améliorer la perméabilité cellulaire, puissent expliquer, au moins en partie, l'influence de ce solvant sur les enveloppes d'hydratation et de solvation qui entourent les composants membranaires des cellules malignes et leur transformation ultime en cellules bénignes. Ces résultats suggèrent que le cancer est une maladie de différenciation.

Cependant, l'identification précise du défaut impliqué dans la transformation des cellules normales en cellules malignes ainsi que l'induction de la différenciation

cellulaire par le DMSO en cellules normales n'est pas facile à expliquer. Les cellules cancéreuses semblent perdre d'importants systèmes de contrôle en raison des dommages ou de la perte des gènes à l'intérieur des cellules, un processus connu sous le nom de mutation. Les dommages à la cellule peuvent être causés par une variété de facteurs. Ces facteurs, ou substances cancérogènes, peuvent faire en sorte que la cellule se multiplie anormalement pour créer un cancer.

DMSO associé à des agents anticancéreux

Une souche de rats consanguins de leucémie lymphatique de rat spontanée exposée continuellement à de faibles concentrations orales de DMSO produit des changements physiologiques chez ces animaux qui augmentent les effets thérapeutiques de l'agent antinéoplasique cyclophosphamide tout en abaissant son seuil de toxicité. Cette découverte positive dans un modèle leucémique chez le rat suggère que la combinaison du DMSO avec des composés antitumoraux dans le traitement du cancer humain est à la fois faisable et attrayante. Cela implique également que la toxicité observée avec de nombreux agents anticancéreux peut être abaissée lorsque le DMSO est utilisé comme adjuvant.

Cette suggestion a été appuyée par une étude séquentielle des mêmes auteurs qui ont rapporté que 12 agents anticancéreux administrés à des rongeurs porteurs de tumeurs en présence de 0,25 % de DMSO dans l'eau potable pendant plus d'un an augmentaient la puissance antinéoplasique de 8 de ces agents. Plusieurs des agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale et administrés avec du DMSO oral ont également inhibé le taux de croissance tumorale chez ces animaux.

Plusieurs essais de DMSO sur le cancer humain ont été tentés en utilisant du cyclophosphamide et de fortes doses de DMSO. Il a été rapporté que lorsque 5 % à 10 % de DMSO étaient administrés par voie orale ou intraveineuse à 10 patients atteints d'une tumeur cérébrale, aucun effet stimulant du cyclophosphamide dans le liquide céphalo-rachidien ou le plasma n'était observé. Dans une autre étude, 15 patients atteints d'un carcinome rénal ont reçu du thioTEPA associé à 2 % de DMSO par voie orale, mais aucun effet bénéfique sur les tumeurs n'a été noté.

Le carcinome basocellulaire est une tumeur épithéliale maligne de la peau, qui reste la tumeur maligne cutanée la plus courante chez les Caucasiens, avec jusqu'à 2 millions de nouveaux cas attendus chaque année aux États-Unis. Bien que le carcinome basocellulaire ne mette généralement pas la vie en danger, il est devenu un problème médical de plus en plus préoccupant. L'excision chirurgicale reste le traitement standard pour cette tumeur, mais les modalités non chirurgicales ont également atteint des taux de guérison acceptables, en particulier la thérapie photodynamique.

La base de la thérapie photodynamique repose sur une lumière photoactivatrice, un photosensibilisateur tel que l'acide 5-delta-aminolévulinique (5-ALA), l'oxygène

tissulaire et une cellule cible. Les photosensibilisateurs peuvent être administrés par voie systémique ou locale sur la peau. La thérapie photodynamique topique est généralement bien tolérée et les effets secondaires habituels du 5-ALA incluent un érythème et une douleur au site d'application.

Des études récentes ont montré que la thérapie photodynamique topique avec 5-ALA et DMSO chez 60 patients atteints de carcinome basocellulaire a permis à 81 % des patients de devenir asymptomatiques 72 mois après le traitement avec de bons résultats esthétiques.

Une étude similaire a évalué le suivi à long terme de 19 cas de maladie de Bowen, une maladie néoplasique de la peau également appelée carcinome épidermoïde, dans laquelle les patients ont reçu du 5-ALA topique plus du DMSO avec une seule exposition à un laser à diode de 630 nm à différents dosages énergétiques. À 60 mois, 57 % des patients traités par 5-ALA et DMSO ne présentaient aucun signe histologique de carcinome épidermoïde.

DMSO en extravasation

Le DMSO a été utilisé pour réduire l'extravasation d'agents cytotoxiques administrés par voie intraveineuse à des patients cancéreux. L'extravasation ou la fuite de ces agents du sang vers les tissus environnants est une véritable urgence médicale qui nécessite une action immédiate pour prévenir l'ulcération ou la nécrose des tissus. Le seul médicament autorisé qui est utilisé aux États-Unis pour inverser l'extravasation de l'anthracycline, une classe de médicaments utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse, est le dexrazoxane, un dérivé de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA), qui chélate les ions fer liés à l'anthracycline pour réduire la formation de radicaux superoxydes.

Cependant, le refroidissement et le DMSO topique sur la zone d'extravasation se sont avérés efficaces pour réduire les petites extravasations d'anthracycline. Les avantages du DMSO et du refroidissement sont la rapidité de prévention des lésions tissulaires par l'anthracycline après l'extravasation et des économies substantielles en raison du coût élevé d'un hôpital maintenant le dexrazoxane dans son inventaire.

Bien que de brefs rapports et des comptes rendus anecdotiques aient souvent paru attestant l'utilité du DMSO dans le traitement des lymphomes, des glioblastomes, des mélanomes et du cancer de la prostate et du côlon lorsqu'ils sont combinés avec des agents thérapeutiques anticancéreux conventionnels, ces rapports ne sont pas confirmés par des essais cliniques stratégiques.

Ces résultats controversés suggèrent que le **DMSO pourrait jouer un rôle important dans la chimiothérapie anticancéreuse**. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires, en particulier sur une population plus large qui peut être étudiée à long terme dans des essais cliniques randomisés.

Cancer et radiation

Les rayonnements sont un cancérigène bien établi pour l'homme et 10 % des cancers invasifs sont liés aux rayonnements. Une étude a été menée qui a utilisé des particules à transfert d'énergie linéaire élevé (LET), qui sont utilisées en radiothérapie, pour irradier une lignée cellulaire épithéliale bronchique humaine, une transformation néoplasique progressive de ces cellules s'est produite avec une régulation négative cohérente du gène suppresseur de tumeur TGFBI. Les cellules irradiées présentaient une fragmentation et un rétrécissement des mitochondries, qui s'accompagnaient d'une réduction des fonctions mitochondriales. Les fonctions mitochondriales réduites ont été observées comme une diminution de la cytochrome C oxydase, de la production de superoxyde, ainsi que des activités de succinate déshydrogénase par rapport aux témoins non irradiés. La cytochrome C oxydase est la dernière enzyme de la chaîne respiratoire de transport des électrons des mitochondries et joue un rôle important dans la synthèse de l'ATP, le carburant énergétique de toutes les cellules. L'exposition au DMSO des cellules épithéliales irradiées a permis de contrôler la production de superoxyde et les dommages causés par ce radical libre sur les mitochondries. Une thérapie combinée utilisant du DMSO et une perfusion de bicarbonate de sodium a été récemment rapportée par Hoang et al. **Du DMSO et du bicarbonate de sodium ont été mélangés dans une solution et perfusés quotidiennement pendant 6 mois à neuf patients souffrant d'un carcinome avancé des voies biliaires non résécable, une tumeur maligne hautement mortelle qui réagit mal à la chimiothérapie.** Le traitement a été bien toléré par les neuf patients et aucun effet indésirable n'a été enregistré. La perfusion combinée de DMSO et de bicarbonate de sodium a amélioré le contrôle de la douleur, les paramètres biochimiques sanguins et la qualité de vie des patients. Notamment, ce traitement a conduit à une période de survie sans progression de 6 mois pour les neuf patients de l'essai, une conclusion que les auteurs considèrent comme importante pour la recherche et l'application supplémentaires pour les soins palliatifs et la survie prolongée des patients atteints de cette maladie.

Embolisation d'onyx

L'onyx est composé d'un copolymère d'éthylène et d'alcool vinylique dissous dans du DMSO et mis en suspension avec de la poudre de tantale micronisée pour fournir un contraste pour la visualisation sous fluoroscopie. Le liquide d'onyx est utilisé comme agent embolique de l'endothélium vasculaire pour un certain nombre d'affections, notamment les fistules carotido-caverneuses et les malformations artérioveineuses cérébrales (MAV). L'embolisation de ces vaisseaux peut empêcher une hémorragie mortelle s'ils éclatent ou fuient.

Onyx a été utilisé avec la radiochirurgie où il a été couronné de succès chez 80% des patients traités pour MAV, montrant la sécurité et l'efficacité avec un faible taux (5 %) de complications cliniques. La radiochirurgie implique une seule fraction de

rayonnement à dose élevée dirigée stéréotaxiquement vers une région intracrânienne d'intérêt.

Les cathéters à flux dirigé utilisés pour administrer l'onxyx liquide pour l'embolisation peuvent être recouverts de DMSO pour empêcher une polymérisation précoce à l'intérieur du cathéter. Il n'a pas été étudié si le DMSO peut jouer un rôle secondaire lors de l'embolisation dans la stabilisation des AVM en plus d'être un véhicule pour le copolymère.

L'occlusion transveineuse du sinus caverneux dans la fistule artérioveineuse durale par embolisation à l'Onyx a été essayée chez des patients avec un certain succès. De l'onxyx avec du DMSO a été injecté par la branche pharyngée supérieure de l'artère pharyngée ascendante où les petits nourrisseurs transosseux de la fistule provenant de la branche pharyngienne supérieure de l'artère pharyngée ascendante pourraient être obstrués par cette approche, en particulier lorsque des approches plus conventionnelles ne peuvent pas être réalisées.

Onyx a été essayé pour emboliser les vaisseaux communicants anormaux à la dure-mère et soulager l'œdème de la moelle épinière qui se développe avec un taux de succès relativement élevé. Cependant, l'ischémie neuronale n'est pas toujours améliorée dans la fistule artérioveineuse de la dure-mère spinale utilisant l'Onyx, et il n'est que spéculatif si une dose élevée de DMSO intraveineux séparée de l'embolisation d'Onyx pourrait aider à contrôler cette condition.

Chapitre 8 : DMSO en neuroprotection de base

Aperçu des traumatismes cérébraux

Les principales causes de traumatisme crânien dans la population générale sont les chutes (35,2 %), les accidents de véhicules à moteur (17,3 %), les chocs contondants (c. agressions (10%). Ces chiffres n'incluent pas le personnel militaire américain ayant subi des blessures liées à la guerre en Irak et en Afghanistan au cours de la dernière décennie.

Les enfants et les personnes âgées sont plus susceptibles de subir une lésion cérébrale traumatique, généralement due à une chute, et c'est l'une des principales causes de décès et d'invalidité pour ce segment de la population.

Environ 3,2 millions de personnes aux États-Unis vivent avec des déficits neurologiques permanents dus aux conséquences de traumatismes crâniens.

Un atelier sur les traumatismes crâniens, parrainé par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), s'est tenu en mai 2000, réunissant certains des plus grands experts dans le domaine des traumatismes crâniens. Le groupe a conclu qu'une blessure grave à la tête fermée était une blessure mortelle qui nécessitait une aide médicale immédiate et la nécessité de développer des médicaments plus efficaces pour le traitement de ce traumatisme. C'était également le consensus qu'aucun des traitements précédemment testés n'avait été montré pour modifier de manière significative l'issue des traumatismes crâniens fermés sévères. De plus, les membres de l'atelier ont estimé que sur les 50 000 patients hospitalisés aux États-Unis chaque année pour des traumatismes crâniens graves et fermés, 17 500 (33 %) sont décédés quel que soit le traitement administré, même lorsque les meilleurs centres de traumatisme crânien étaient pris en compte.

Les membres de l'atelier ont également mis en garde sévèrement contre le fait que les thérapies actuelles présentent des effets secondaires potentiellement nocifs pour le patient et qui peuvent compromettre l'issue d'un traumatisme cérébral.

La gestion de ces traumatismes crâniens repose actuellement sur le contrôle de la pression intracrânienne élevée (PIC) à partir de l'accumulation progressive d'œdème, l'augmentation d'une faible perfusion cérébrale et la correction de la détresse pulmonaire. Malheureusement, aucun agent unique n'est capable de traiter ces conséquences après un traumatisme crânien et une thérapie multiple est généralement requise pour contrôler chaque problème séparément.

Les médicaments administrés pour traiter et gérer les complications des

traumatismes crâniens dans le passé étaient des agents osmotiques tels que l'urée, le glycérol et le mannitol ; pour le contrôle de l'ICP, des stéroïdes, qui ont été administrés pendant de nombreuses années jusqu'à ce qu'il se révèle être contre-indiqué pour les traumatismes crâniens en raison de l'inefficacité et de la mortalité accrue ; et le furosémide, un diurétique puissant également abandonné plus tard comme traitement pour réduire la pression cérébrale et l'enflure. Si le patient blessé à la tête survivait, du phénobarbital était administré pendant les 3 premières semaines après l'admission, un protocole qui a été modifié en faveur du résultat. Actuellement, le coma barbiturique est utilisé temporairement, jusqu'à ce que le patient reprenne conscience, après quoi la dose de barbiturique est réduite et retirée. La base de l'utilisation du coma barbiturique induit est de réduire le flux sanguin cérébral et la demande métabolique chez un patient qui a subi un traumatisme cérébral grave.

Cependant, la controverse a augmenté quant aux avantages du coma barbiturique car il ne semble pas prévenir les lésions cérébrales, peut-être parce que la réduction de la PIC élevée n'est pas soutenue.

Une analyse Cochrane d'essais contrôlés randomisés sur l'utilisation d'un traitement par barbiturique et d'un coma barbiturique n'a montré aucune preuve que le traitement par barbiturique améliorait les résultats chez les patients présentant un traumatisme crânien aigu sévère. Cette analyse a conclu que le traitement par barbituriques entraîne une chute de la pression artérielle chez 25 % des patients traités et que la promotion d'une réponse hypotensive par ce médicament nuira à l'abaissement de la PIC et à l'amélioration de la pression de perfusion cérébrale (CPP). Lorsqu'on essaie de surveiller le niveau de conscience chez les patients ayant subi un traumatisme crânien, les barbituriques sont peu pratiques car ils interfèrent avec cet examen clinique.

Bien qu'initialement efficaces dans le contrôle de la PIC élevée, les principaux problèmes avec les diurétiques hypertoniques (urée, mannitol et furosémide) étaient leurs effets secondaires lorsqu'ils étaient utilisés à plusieurs reprises et également leur tendance à rebondir après plusieurs doses et à créer une PIC plus élevée que celle à l'admission.

L'hypothermie a été suggérée comme traitement des traumatismes crâniens. Bien que l'hypothermie puisse réduire la PIC, l'analyse d'études de haute qualité utilisant l'hypothermie thérapeutique a montré une association avec des troubles cérébrovasculaires, notamment une diminution de la perfusion cérébrale et une augmentation de la morbidité au réchauffement et éventuellement un risque de pneumonie chez les patients adultes.

Il a été dit que, bien que ces médicaments aient sauvé quelques personnes de la mort suite à un traumatisme crânien, ils ne pouvaient pas être corrélés avec le résultat de la guérison. Les agents osmotiques tels que le sulfate de magnésium pour abaisser la PIC occupent une place de choix dans la pratique neurochirurgicale. Avec l'introduction, par Javid en 1958, de l'urée intraveineuse pour traiter l'œdème cérébral,

une nouvelle ère de médicaments à l'action similaire s'est ouverte, conduisant à la recherche de meilleurs osmotiques. Bien que l'urée intraveineuse reste l'un des médicaments les plus fiables pour combattre l'œdème cérébral aigu, un autre agent osmotique, le mannitol, a montré moins de complications dans le traitement des traumatismes crâniens, mais son action est deux fois plus courte que celle de l'urée (environ 4 h), de plus, il n'améliore pas la pO₂ du tissu cérébral dans les traumatismes crâniens graves et son effet n'est pas aussi spectaculaire lorsque l'œdème cérébral est important.

Selon sa localisation et sa gravité, une insulte traumatique focale au cerveau va déstabiliser les neurones ischémiques en induisant une hypoxie, une excitotoxicité au glutamate, une élévation intracellulaire massive et perturbatrice du Ca²⁺, une perte d'énergie mitochondriale, la formation de radicaux libres d'oxygène et d'oxyde nitrique, et une altération de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) qui alimente toutes les cellules cérébrales. La cascade biochimique associée aux modifications anatomiques des neurones et des cellules gliales ischémiques est le produit d'une privation irréversible d'oxygène et de glucose résultant de l'ischémie sévère qui conduit inévitablement à une défaillance de la production d'ATP et à une crise énergétique neurométabolique dans les neurones hypoperfusés adjacents.

La réduction de la mortalité et l'amélioration des résultats des patients souffrant de lésions cérébrales traumatiques graves au cours de la dernière décennie ont été attribuées au succès partiel mais incomplet de la tentative de faire passer du sang oxygéné dans un cerveau gonflé. Ce plan exige la quantification de la perfusion cérébrale par la surveillance de la PIC et le traitement rapide de l'hypoperfusion cérébrale pour réduire l'incidence des lésions secondaires. Bien que ce plan puisse faire la différence entre une bonne survie et des déficits neurologiques incapacitants et durables, voire la mort, il n'est généralement pas réalisable en raison de l'absence d'un agent capable de traiter l'hypoperfusion cérébrale, l'œdème cérébral, la libération excitotoxique de glutamate et de cytokines, les déplacements ioniques cellulaires impliquant les canaux sodiques et calciques, et la formation de radicaux libres. Existe-t-il un agent capable de s'attaquer à la cascade pathologique résultant d'un traumatisme cérébral grave et d'assurer le succès clinique et l'amélioration des résultats ?

Lésion secondaire et neurones pénombraux ischémiques

Étant donné que les lésions cérébrales traumatiques entraînent des dommages irréversibles au site d'impact et initient des processus cellulaires et moléculaires qui conduisent à des lésions nerveuses secondaires dans les tissus environnants, la compréhension de la physiopathologie des lésions secondaires est essentielle au développement d'un traitement efficace.

Cependant, des dommages irréparables aux neurones pénombres ne sont pas toujours le cas, et il est clair qu'au moins dans les accidents vasculaires cérébraux

emboliques, ces neurones sont récupérables avec un traitement approprié, par exemple en utilisant des thrombolytiques intra-artériels tels que les activateurs tissulaires du plasminogène (tPA). Ces agents anti-caillots sont capables d'accélérer la conversion du plasminogène en plasmine, la principale enzyme qui catalyse la dégradation des caillots. Cependant, l'un des inconvénients du traitement par tPA est qu'il doit être administré le plus rapidement possible après un accident vasculaire cérébral embolique, généralement dans les 4h30 suivant le début des symptômes.

Cette brève fenêtre d'opportunité signifie que seulement 3 % des personnes sont admissibles à un traitement par les tPA, car la plupart des patients attendent au-delà de cette période pour consulter un médecin après l'apparition des symptômes de l'AVC. Un autre inconvénient sérieux des tPA est le risque d'hémorragie cérébrale, aggravant les dommages primaires causés par l'AVC.

En raison du risque hémorragique, le tPA n'a été évalué dans aucun essai sur les lésions cérébrales traumatiques à notre connaissance, mais d'autres agents ont été utilisés pour traiter les perturbations de la fonction plaquettaire, entraînant une hyperagrégabilité après un traumatisme crânien.

Les neurones de la pénombre ischémique se forment à la suite d'une perfusion cérébrale gravement sous-normale à la suite d'un accident vasculaire cérébral ou d'un traumatisme cérébral local. Ces neurones pénombraux conservent leur intégrité structurelle mais perdent leur capacité à fonctionner normalement. La région pénombre est donc une population de neurones fonctionnellement silencieuse. L'issue physiologique des neurones pénombres dépend du degré et de la durée de l'ischémie. Il a été rapporté qu'une pénombre ischémique se produit lorsque le débit sanguin cérébral local chute entre 12 et 18 ml/100 g de tissu/min après un traumatisme cérébral. En dessous de 12 ml/100 g de tissu/min, le tissu est irrémédiablement endommagé et meurt rapidement.

Les neurones pénombraux sont plus susceptibles de mourir si la perfusion cérébrale normale n'est pas rétablie rapidement. Cependant, le temps de grâce avant que les neurones pénombres ne meurent à cause d'un apport sanguin réduit est variable et dépend du type de blessure impliquée, de la gravité, de la région du cerveau affectée et de nombreuses autres constantes. Il a été rapporté que les neurones pénombraux restent viables pendant des heures, des jours, des mois ou même au-delà d'un an. Au cours d'une lésion cérébrale traumatique, les astrocytes deviennent réactifs et augmentent les cytokines pro-inflammatoires pour produire une excitotoxicité par la production excessive de glutamate extracellulaire. Cela entraîne un œdème cérébral et un gonflement, une condition qui favorise la mort neuronale due à l'activation des espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Il est clair que lorsque les lésions cérébrales traumatiques primaires ne peuvent être évitées, les lésions secondaires doivent être limitées par des stratégies neuroprotectrices appropriées. Néanmoins, les traitements médicamenteux actuels ne sont généralement pas capables de le faire de manière cohérente ou efficace. La

capacité de la pharmacothérapie à sauver des neurones récupérables après un traumatisme cérébral et à arrêter ou inverser les dommages quantitatifs résultant de telles blessures reste insaisissable et extrêmement limitée.

Pour cette raison, on s'attend à ce que les effets du diméthylsulfoxyde (DMSO) utilisé pour traiter les traumatismes cérébraux, les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer (MA) et la SCI reçoivent l'attention clinique qu'ils méritent. Lorsque les traumatismes cérébraux, les accidents vasculaires cérébraux, la MA et la LME sont combinés, cela représente un bloc de troubles qui affectent 8% des adultes américains et plus de 15 millions de personnes aux États-Unis seulement.

Les résultats examinés ici révéleront une molécule très inhabituelle possédant un certain nombre d'actions biologiques qui pourraient expliquer ses effets thérapeutiques positifs à la suite d'une lésion cérébrale traumatique et d'autres atteintes du SNC.

DMSO dans le trauma cérébral expérimental

Le mécanisme d'action (s) exercé(s) par le DMSO dans l'amélioration de l'issue des lésions cérébrales traumatiques reste inconnu. Cependant, il est rapporté que le DMSO présente une gamme de propriétés, qui peuvent être utiles dans la gestion du patient ou de l'animal ayant subi un traumatisme cérébral. Par exemple, le DMSO augmente le flux sanguin cérébral sans altérer la pression artérielle, réduit rapidement la PIC sans effet rebond, est un diurétique puissant qui n'affecte pas la fréquence ou le débit cardiaque, réduit l'œdème cérébral, bloque l'activation des canaux sodiques, est un puissant piègeur de radicaux libres, prévient la mort neuronale excitotoxique du glutamate, abaisse la Janus kinase et le transducteur de signal et activateur de la voie de signalisation de la transcription dont l'activation peut être induite par des cytokines excitotoxiques suite à une ischémie cérébrale, et supprime les courants ioniques induits par le NMDAAMPA (NMDA, N-méthyl-d-aspartate ; AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5méthylisoxazole-4-propionate) et l'afflux excessif de calcium connu pour endommager et tuer les neurones. De plus, le DMSO a un effet protecteur et stabilisant sur les membranes cellulaires et inhibe l'inflammation, une réaction qui est généralement associée à un traumatisme cérébral modéré à sévère.

Les actions biologiques énumérées précédemment pour le DMSO sont pertinentes pour notre examen des événements cellulaires et moléculaires associés aux lésions du SNC, y compris les lésions cérébrales traumatiques, les accidents vasculaires cérébraux ou les affections neurodégénératives, car ces événements impliquent généralement l'activation des canaux sodiques, la formation de radicaux libres et la signalisation excitotoxique du glutamate, impliquant les canaux ioniques induits par le NMDA-AMPA et la signalisation calcique dans les voies de mort cellulaire. Ces actions cellulaires-moléculaires modifiées par le DMSO seront discutées en détail dans cette section de ce chapitre et dans le chapitre 9. Le chapitre 9 détaillera comment la recherche fondamentale du DMSO dans les lésions cérébrales a été

appliquée avec succès aux humains subissant une variété d'agressions au cerveau.

Les premières études avec le DMSO ont été menées pour la première fois au début des années 1970 dans la division de neurochirurgie de l'université de Chicago par une équipe de chercheurs dirigée par Jack de la Torre. Il convient de mentionner comment le DMSO a été choisi pour être testé contre un modèle animal de traumatisme crânien parmi des dizaines d'autres composés potentiellement intéressants. À cette époque, il existait aux États-Unis une douzaine de centres de traumatisme crânien financés par les National Institutes of Health (NIH) et la plupart de ces centres cherchaient désespérément de nouveaux agents pour faire face à l'incidence croissante des traumatismes crâniens. Ces blessures à la tête sont dues à des chutes, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. Les accidents d'automobile figuraient également en bonne place sur la liste des causes de traumatisme crânien.

Étant donné que les ceintures de sécurité n'étaient pas d'usage courant au début des années 1970, environ 50 000 décès par an ont été enregistrés à la suite de lésions cérébrales causées par l'accélération et la décélération, principalement causées par des chutes et des accidents de voiture. La plupart de ces décès sont survenus à la suite de complications consécutives à une lésion cérébrale, généralement dans les quelques jours suivant l'admission à l'hôpital. La frustration du personnel travaillant aux urgences après l'admission d'un patient gravement blessé à la tête, qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte, était la nature incohérente des traitements disponibles à l'époque, qui fonctionnaient parfois, mais le plus souvent non.

Lors de la réunion de recherche tenue toutes les deux semaines à la Division de neurochirurgie de l'Université de Chicago en 1971, le DMSO a été proposé par un membre de la faculté, Jack de la Torre, comme agent possible à tester sur des animaux de laboratoire souffrant d'un traumatisme crânien grave. Interrogé par Sean Mullan, le chef de la neurochirurgie, sur les raisons de cette proposition, de la Torre a souligné les propriétés uniques du DMSO en tant que puissant diurétique, anti-inflammatoire et protecteur de la membrane cellulaire contre les dommages dus au gel, propriétés, a-t-il soutenu, qui pourraient potentiellement contrecarrer l'accumulation d'œdème cérébral résultant d'une augmentation de la PIC. Le projet de recherche a été approuvé et la première série d'expériences impliquant des lésions cérébrales traumatiques chez des singes rhésus a été programmée peu de temps après. Un récit vivant de Jack C.

Je me souviens qu'il faisait un froid glacial à Chicago en ce matin de mars 1971. Nichés dans un coin du deuxième étage de l'hôpital Billings, mon technicien et moi nous débattons avec une myriade de câbles, de fils et de moniteurs électroniques mis en place pour détecter tout changement chez l'animal blessé au cerveau allongé sur la table. J'étais un professeur adjoint nouvellement nommé à la division de neurochirurgie de l'Université de Chicago, le rang le plus bas dans le monde universitaire. Mon parcours universitaire comprendrait plus de 200 publications, six livres et des centaines de conférences médicales internationales où je donnerais des

cours sur les lésions du cerveau et de la moelle épinière. Cependant, ce matin de mars, une seule chose me préoccupait. L'animal survivra-t-il à un traumatisme cérébral grave lorsqu'on lui administrera un nouveau médicament qui n'avait jamais été testé à cette fin ? Les chances n'étaient pas bonnes. Nous avions déjà testé, en tant que l'un des sept centres de traitement des traumatismes crâniens aux États-Unis, des dizaines de traitements sans valeur réputés bénéfiques pour cette blessure habituellement mortelle. Et nous allions continuer à chercher quand... ce matin-là, "regardez, regardez, regardez ça... !" les yeux de ma technicienne roulaient sur l'animal alors que je terminais mon administration intraveineuse du médicament. Elle a montré d'un doigt excité les tableaux de surveillance. Au lieu d'un collapsus cardiaque, d'un arrêt respiratoire, d'un électroencéphalogramme plat et d'une mort certaine, le rythme cardiaque s'est stabilisé, la respiration est revenue, d'abord par des halètements gigantesques, puis de façon régulière et normale. L'électroencéphalogramme, qui surveille l'activité des cellules cérébrales, est revenu en force et le flux sanguin vers le cerveau, qui s'était arrêté dans les derniers stades de la blessure, a recommencé à circuler et à faire revivre le cerveau presque mort. C'était comme si la main de Dieu avait en quelque sorte touché le front de l'animal. Je n'y crois pas", ai-je balbutié. Mais c'était vrai. J'ai senti un picotement dans ma colonne vertébrale parce que ce réveil d'un animal pratiquement mort avait toutes les caractéristiques d'une percée médicale. Le médicament en question était le diméthylsulfoxyde, ou DMSO en abrégé, utilisé des années auparavant comme lotion contre la douleur et agent anti-inflammatoire. Ce que nous allions découvrir et publier au sujet du diméthylsulfoxyde au cours des huit années suivantes dans les laboratoires de l'Université de Chicago, c'était l'action pharmacologique d'une simple molécule qui aurait dû provoquer une onde de choc dans le domaine de la thérapeutique médicale en tant que l'une des plus importantes découvertes du siècle dans le traitement des traumatismes dévastateurs du cerveau et de la moelle épinière. Au lieu de cela, la découverte, le potentiel pour sauver des vies et la poursuite des recherches qui auraient dû permettre de découvrir d'autres utilisations du diméthylsulfoxyde et d'autres agents similaires ont été tranquillement enterrés dans les coffres de la médecine oubliée. C'était un paradoxe déconcertant qui défie toute explication raisonnable et qui, à ce jour, reste encore obscur pour moi.

Le modèle pour simuler un traumatisme crânien aigu chez les singes rhésus utilisé dans les laboratoires de recherche de certains centres de traumatisme crânien consistait en un ballon intracrânien inséré extraduralement via un trou de fraise crânien près de la région temporo-pariétale pour produire une compression cérébrale progressive et une augmentation de la PIC. Cette blessure a simulé et provoqué un hématome extradural en expansion, courant dans les blessures d'accélération-décélération causées par des accidents de véhicules à moteur. Ce type de blessure de compression à évolution lente est également fréquemment observé dans les chutes, les agressions et les blessures liées au sport. Une fois en place dans l'espace extradural, le ballonnet a été lentement expansé avec des incréments d'eau de 0,2 ml jusqu'à ce que l'arrêt respiratoire soit atteint. Une heure après chaque traitement, le ballon a été

décompressé. Nous avons découvert plus tard qu'aucun autre agent testé pour les traumatismes crâniens dans nos laboratoires, y compris les stéroïdes et les agents hypertoniques, n'avait les effets dramatiques observés avec le DMSO.

Dans les premières expériences de de la Torre, 40 singes ont été divisés en trois groupes (tableau 8.1). Le groupe 1 a reçu 1 g/kg d'urée ; Groupe 2, 2 g/kg d'une solution à 50 % de DMSO ; et Groupe 3, sérum physiologique au même volume que les traitements expérimentaux. Tous les médicaments ont été administrés par voie intraveineuse à raison de 8 ml/min. Les résultats utilisant du DMSO ou de l'urée sur le gonflement du cerveau secondaire à une lésion extradurale en expansion chez les singes ont montré que 10 des 15 singes traités à l'urée ont survécu (33 % de mortalité) et l'examen de ces animaux après 24 h a montré que 4 survivants souffraient d'une parésie du côté droit, taille inégale des pupilles (anisocorie) et léthargie générale.

Parmi les singes traités au DMSO, 14 ont survécu (mortalité de 7 %) et 1 survivant a présenté une légère parésie du côté droit seulement. Chez les singes traités avec du sérum physiologique, 9 animaux sur 10 sont morts (mortalité à 90 %) dans l'heure suivant la blessure, un seul survivant a présenté de graves déficits neurologiques et est décédé le jour suivant. La respiration, la pression artérielle systémique, le débit sanguin carotidien, l'ICP et l'électroencéphalographie (EEG) ont été significativement modifiés au cours du critère d'évaluation de la compression cérébrale, mais sont revenus à la ligne de base chez les singes survivants qui étaient exempts de déficits lors de la récupération.

En moyenne, le flux sanguin cortical vu à travers une fenêtre piale installée chez chaque animal avant la blessure est revenu à la normale 23 min après le traitement au DMSO et 45 min après le traitement à l'urée. Des volumes abondants d'urine ont été excrétés par tous les singes dans l'heure suivant l'administration de DMSO et considérablement moins après le traitement à l'urée.

Tous les déficits neurologiques observés chez les singes traités à l'urée ou au DMSO étaient temporaires et la récupération a été observée de 1 à 5 semaines après le traumatisme crânien expérimental. Cette étude remarquable sur des primates non humains a indiqué qu'un nouvel agent prometteur, le DMSO, était significativement plus efficace que l'urée, le médicament clinique de choix à l'époque et utilisé même actuellement pour les traumatismes crâniens sévères et fermés. (Tableau 8.1). Comme nous le verrons ici et au chapitre 9, d'autres études ont confirmé et étendu ces observations selon lesquelles un agent sûr et très efficace appelé DMSO avait été trouvé qui pouvait gérer un traumatisme grave au cerveau.

Comme nous le verrons et nous le verrons en détail au chapitre 9, les résultats obtenus avec le traitement au DMSO de singes rhésus soumis à une compression cérébrale entraînant un gonflement cérébral consécutif ont été appliqués à des humains souffrant de graves traumatismes crâniens fermés dans plusieurs essais cliniques pilotes. Les résultats de ces essais ont clairement indiqué que des vies ont été épargnées et que les déficits neurologiques ont été minimisés chez de nombreux

patients traités au DMSO. Ainsi, le traumatisme cérébral expérimental induit chez les singes rhésus expérimentaux était un prix qui a payé, compte tenu du potentiel de sauver des millions de vies qui ont subi un traumatisme crânien sévère et fermé, en utilisant le DMSO lorsqu'il est finalement approuvé par les organismes de réglementation.

La manipulation et le stockage de DMSO pur à 100 % pour les injections intraveineuses chez les animaux ont permis de formuler des recommandations utiles pour les travaux futurs. Une observation concernait les cathéters artériels et les embouts d'aiguille utilisés pendant les expériences. Par exemple, les cathéters artériels en polycarbonate, polystyrène, styrène acrylonitrile et chlorure de polyvinyle devaient être évités car le DMSO pouvait partiellement dissoudre ou lessiver chimiquement ces produits. Le DMSO s'est avéré sûr à utiliser avec les systèmes de cathéter conventionnels ou linéaires en polyéthylène, chlorure de polyvinyle, polypropylène et téflon, et les produits utilisant ces plastiques comprenaient également des embases dans les aiguilles jetables.

Une question qui a émergé de ces études était le potentiel du DMSO pour dissoudre les plastiques. Aux États-Unis, la plupart des poches et tubulures intraveineuses sont en chlorure de polyvinyle, qui peut être utilisé en toute sécurité avec le DMSO.

Les rapports préliminaires sur le DMSO publiés par l'équipe de neurochirurgie de l'Université de Chicago étaient suffisamment encourageants pour essayer d'étendre ces résultats en ciblant d'autres lésions du SNC, comme nous le verrons dans le texte suivant. Ces résultats ont également incité d'autres groupes indépendants à examiner le potentiel du DMSO dans d'autres types de lésions cérébrales.

Lorsqu'un médicament est testé expérimentalement par rapport à un médicament principal de choix pour une affection clinique et qu'il est signalé comme étant supérieur au traitement standard, une série d'études de recherche parascolaires menées par d'autres chercheurs s'ensuit généralement pour vérifier ou non les mérites du nouveau médicament. Cette rafale d'études de recherche sur le DMSO par d'autres chercheurs explorant les traitements possibles des lésions cérébrales allait bientôt confirmer les données rapportées par les chercheurs de l'Université de Chicago.

Premièrement, une étude en trois parties de l'Université de Californie à San Diego a été entreprise pour tester le DMSO dans le contrôle de l'ICP létale et de l'œdème cérébral ultérieur à l'aide d'un modèle de lapin. Tous les animaux ont été surveillés pour l'activité EEG, l'ICP, la pression veineuse centrale, la pression artérielle systémique et la teneur en eau dans le cerveau. Les animaux avaient une zone circulaire du cortex pariétal congelée pendant 90 s à l'aide d'une sonde préalablement refroidie dans de l'azote liquide. Cette lésion a créé une zone localisée cohérente de nécrose et d'hémorragie à la surface et à quelques millimètres sous le cortex. Lorsque les animaux ont reçu une injection de bleu Evans, on a observé que le colorant s'extravasait juste au-delà du site de la lésion uniquement dans le groupe de lésions

cryogéniques, permettant la mesure de la propagation du colorant après chaque traitement. Il a été constaté que l'activité EEG après 1 g/kg d'une solution de DMSO à 10 % administrée 24 h après la lésion cryogénique était une amélioration du voltage et du nombre d'ondes lentes chez cinq des six animaux traités par rapport aux animaux lésés non traités. L'ICP a été significativement réduite 5 min après le DMSO sans aucun changement observé dans la pression veineuse centrale, qui n'a augmenté que chez les animaux lésés non traités.

La teneur en eau du cerveau a été significativement réduite après DMSO dans les deux hémisphères et a augmenté chez les animaux cryogéniques non traités. Cette étude a conclu qu'après une lésion cryogénique, le DMSO stabilisait la pression artérielle systémique, la teneur en eau dans le cerveau et la pression veineuse centrale et réduisait la PIC tout en augmentant la perfusion cérébrale par rapport aux animaux lésés non traités.

Cette étude sur les lésions cryogéniques a conduit à une deuxième étude du groupe de San Diego pour tester davantage la capacité du DMSO à réduire l'œdème cérébral toxique à des doses variables qui pourraient être efficaces tout en maintenant l'équilibre électrolytique et hydrique. Le même modèle de lapin et la même lésion cryogénique ont été utilisés, et les résultats suggèrent qu'un 1 g/kg d'une solution de DMSO à 10 % administrée sous forme de bolus intraveineux était aussi efficace pour réduire la PIC qu'un 1 g/kg d'un bolus de DMSO à 40 %, une dose qui pourrait créer une hémolyse des globules rouges.

Le terme bolus ou bol désigne une dose de médicament ou de produit de contraste que l'on doit administrer au complet d'un seul coup, généralement par injection intraveineuse (bol intraveineux) et parfois intraosseuse ou sous-cutanée, afin d'obtenir une réponse thérapeutique rapide ou pour établir un diagnostic.

Le bolus s'oppose à l'administration lente, à la perfusion ou au traitement de longue durée, par voie orale ou autre.

Ces auteurs ont découvert que si un bolus de 10 % de DMSO éviterait l'hémolyse des globules rouges, il augmenterait également la pression veineuse centrale et la surcharge liquidienne. Cependant, les auteurs ont déterminé que l'augmentation de la pression veineuse centrale et les effets secondaires de la surcharge liquidienne pouvaient être évités lorsque 2 g/kg d'une perfusion de DMSO à 20 % étaient administrés en continu pendant 1 h. Cette approche semblait aussi efficace que les injections en bolus à 10 %. Étant donné que l'étude s'est terminée 1 h après tous les traitements, il était difficile de juger si un bolus ou une perfusion lente était préférable chez un patient développant un hématome extradural rapide à la suite d'un traumatisme crânien fermé. La dose optimale de DMSO intraveineux deviendrait une pierre d'achoppement controversée dans les études cliniques et expérimentales ultérieures examinant la meilleure façon de traiter une lésion cérébrale.

Cette impasse du DMSO administré en bolus intraveineux ou en perfusion lente à une concentration optimale a finalement été résolue, comme nous le verrons au chapitre 9, dans deux essais cliniques pilotes réalisés par des chercheurs turcs traitant des patients souffrant de traumatismes crâniens fermés sévères à l'aide de DMSO.

La troisième étude menée par les chercheurs de San Diego s'est concentrée sur l'extension du temps de perfusion du DMSO de 1 à 3 h en utilisant le même modèle de lapin cryogénique de traumatisme cérébral que celui utilisé dans les première et deuxième études. Cette expérience a permis d'examiner si le DMSO, à une dose de 2 g/kg en perfusion à 20 %, administré 24 heures après la lésion cryogénique, pouvait encore abaisser la PIC et réduire d'autres effets secondaires lorsqu'il était administré sur 3 heures plutôt que sur 1 heure comme indiqué dans la deuxième étude.

Les résultats ont indiqué que le DMSO perfusé sur une période de 3 heures était capable de réduire de manière significative la PIC de 12,9 mm Hg avant le traitement à 7,3 torr après 45 minutes et à 4,2 mm torr après 3 heures. La pression artérielle systémique et la pression veineuse centrale sont restées inchangées pendant et après la perfusion de DMSO. Les niveaux d'électrolytes cérébraux de sodium et de potassium ont montré une réduction des deux électrolytes dans les hémisphères controlatéraux lésés et non lésés après DMSO, ce qui était similaire aux animaux lésés non traités.

Les études de San Diego ont déterminé une dose optimale de DMSO de 2 g/kg dans une solution à 20 %, administrée sur une période de 3 heures, comme une approche plus optimale pour réduire les effets secondaires possibles du DMSO tels que la surcharge volumique, l'augmentation des niveaux de potassium dans le cerveau et l'hémolyse des globules rouges (GR). Nous savons maintenant que la dose optimale de DMSO chez les patients humains subissant une lésion cérébrale grave est de 1 g/kg dans une solution à 28% mélangée à 5% de dextrose dans l'eau,

Il convient de noter que l'hémolyse brutale observée après un bolus rapide de fortes doses intraveineuses de DMSO s'est avérée être un effet secondaire temporaire qui n'entraîne pas de lésions des organes, y compris les reins. L'hémolyse après de fortes doses rapides de DMSO est une réaction qui disparaît toujours après l'arrêt du DMSO. Ceci a été démontré dans une étude pathologique contrôlant la chimie du sang, l'hématologie, l'urine, les systèmes oculaire, neurologique et cardiovasculaire chez des singes rhésus ayant reçu de fortes doses répétées de DMSO (3 g/kg 40%) pendant 9 jours et suivis pendant 4 mois. À la fin de l'étude, tous les animaux ont subi des analyses post-mortem, y compris des examens pathologiques macroscopiques et microscopiques. Aucun changement significatif ou durable n'a été enregistré dans aucun des paramètres étudiés lorsque ces données ont été comparées à celles des animaux ayant reçu une solution saline physiologique normale.

L'étude en trois parties du groupe de San Diego a également montré que le DMSO pouvait réduire de manière significative la PIC sans affecter la pression systémique ou la pression veineuse centrale, tout en diminuant la teneur en eau du cerveau dans l'hémisphère lésé. Ces études ont également suggéré qu'une perfusion lente de 2 g/kg

d'une solution de DMSO à 20% sur une période de 3 heures était aussi efficace pour réduire la PIC que 1 g/kg d'un bolus de DMSO à 40%, mais sans l'hémolyse grossière observée avec le bolus.

Bien que cette conclusion soit probablement valable pour une lésion cryogénique du cortex où la nécrose et l'hémorragie locales se développent immédiatement et restent une lésion non expansive, ce n'est pas le cas pour un hématome épidural (également appelé hématome extradural) qui se développe relativement plus lentement et qui résulte d'un traumatisme contondant grave du crâne et des méninges.

Un hématome extradural ou épidural se produit lorsqu'il y a rupture d'un vaisseau sanguin, généralement une artère, qui saigne ensuite dans l'espace situé entre la **dure-mère** et la paroi interne du crâne. Un hématome épidural est généralement une masse en expansion qui peut atteindre son maximum en 4 à 8 heures et est capable de déchirer la dure-mère et de menacer la formation d'un œdème cérébral malin ainsi que d'induire des lésions cérébrales secondaires et la mort. Cela signifie que l'arrivée d'un patient victime d'un traumatisme cérébral aux urgences nécessite une évaluation rapide et que si un hématome épidural en expansion est trouvé, une évacuation chirurgicale rapide est obligatoire. Un traitement médicamenteux est généralement envisagé en cas de PIC élevée réfractaire, ce qui implique que si un œdème cérébral est présent, une perfusion intraveineuse rapide (goutte-à-goutte rapide ou bolus) d'un médicament anti-œdème doit être appliquée pour contrôler l'élévation de la PIC et la perfusion cérébrale défaillante.

Le modèle de lésion cryogénique a de nouveau été utilisé par les chercheurs de San Diego qui ont comparé l'effet aigu du DMSO et du pentobarbital, un agent utilisé pour réduire la PIC souvent en créant un coma barbiturique, sur le développement d'un œdème cérébral chez le lapin.⁹ Le DMSO a été administré à 1 mg/kg dans une solution à 10 % par bolus intraveineux et le pentobarbital à 40 mg/kg a été administré par voie intraveineuse sur une perfusion de 30 minutes. Il a été constaté que l'ICP était rapidement abaissée à la fois par le DMSO et le pentobarbital avec une pression veineuse centrale inchangée. Là où les traitements différaient, c'était dans l'abaissement de la pression artérielle systémique par le pentobarbital mais pas par le DMSO, un résultat qui a probablement produit une réduction de la perfusion cérébrale par le barbiturique.

Pour connaître les bases physiologiques de l'action du DMSO dans l'abaissement de l'ICP et la réduction de l'œdème cérébral après une lésion cérébrale cryogénique chez le lapin, le débit sanguin cérébral a été mesuré avant et après une perfusion de 2 g/kg/h de DMSO 20% pendant 2 h ou 1 g/kg Bolus de DMSO précédé d'un bolus de 20 mg d'indométacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien et un inhibiteur non sélectif de la prostaglandine (PG) synthase. Les résultats suggèrent qu'après l'injection de bolus de DMSO en l'absence d'indométacine, une augmentation immédiate du débit sanguin cérébral a été suivie d'une diminution 30 min plus tard malgré une baisse constante de l'ICP.

Ces augmentations et baisses paradoxales du débit sanguin cérébral n'ont pas été observées lorsque le DMSO était administré en perfusion lente où l'ICP était toujours abaissée et le débit sanguin cérébral augmentait de manière constante tout au long de la perfusion. Lorsque l'indométacine a été administrée 15 min avant la perfusion de DMSO, le débit sanguin cérébral n'a pas augmenté immédiatement jusqu'à ce que 60 min se soit écoulée, une action non observée lorsque l'indométacine a été administrée avant un bolus de DMSO. Les auteurs ont conclu que l'action de réduire l'ICP immédiatement après la perfusion de DMSO peut avoir été due à la capacité du DMSO à extraire l'eau du cerveau rapidement et à abaisser la pression cérébrale en conséquence. La diminution du débit sanguin cérébral induite pendant 60 min après un bolus de DMSO chez les animaux recevant de l'indométacine implique que l'ICP a été rapidement abaissée et n'était pas un facteur affectant les niveaux de débit sanguin cérébral.

Une autre explication peut être que l'inhibition par l'indométacine de la voie de la cyclooxygénase contrôlant la synthèse des PG peut temporairement bloquer la capacité du DMSO à stimuler les PG vasodilatatrices telles que E1 ou I2 dans l'endothélium cérébral pour augmenter le flux sanguin cérébral.

Radicaux libres dans les blessures cérébrales

Les radicaux libres sont des atomes qui contiennent un électron non apparié dans son orbite externe, ce qui rend cet atome très réactif. Ce processus hautement réactif a lieu lorsque le radical libre vole un électron à une molécule saine afin de devenir stable. Au lieu de cela, le radical libre d'origine crée un nouveau radical libre, entraînant une réaction en chaîne. Des radicaux libres peuvent être générés lors de la production d'ATP dans les mitochondries.

Ces radicaux libres peuvent s'échapper des mitochondries pour former des ROS, notamment des anions superoxydes et des radicaux hydroxyles. Les radicaux libres utilisent un certain nombre de voies biologiques pour endommager les cellules. Par exemple, les radicaux libres attaquent les bases azotées de l'ADN cellulaire où des mutations dommageables peuvent se produire et empêcher la phosphorylation oxydative de se produire, empêchant ainsi la cellule de fabriquer de l'ATP pour alimenter son métabolisme énergétique. La réparation des dommages cellulaires en présence d'une diminution de la production d'énergie à la suite d'un dysfonctionnement mitochondrial aggrave les dommages cellulaires en favorisant les dommages secondaires.

Les lésions secondaires consécutives à un traumatisme cérébral chez l'homme ou l'animal sont caractérisées par une multitude de cascades physiopathologiques qui peuvent en outre endommager davantage de mitochondries cérébrales. Ces cascades comprennent l'exposition des neurones à des niveaux excitotoxiques de neurotransmetteurs excitateurs avec afflux de calcium intracellulaire, de ROS, de

production de peptides qui participent à la mort cellulaire programmée et de génération de glutamate, un médiateur primaire du dysfonctionnement mitochondrial et de la mort cellulaire retardée.

Une production excessive de radicaux libres peut réagir avec les membranes cellulaires, les lipides et les acides nucléiques d'une manière spécifique au site, ce qui peut déséquilibrer les protéines dans les cellules saines et endommager ou tuer ces cellules.

Bien que les radicaux libres remplissent certaines fonctions bénéfiques au sein du système immunitaire, leur production excessive peut provoquer une oxydation toxique mortelle ou un stress oxydatif. Le cerveau est particulièrement vulnérable au stress oxydatif après une blessure, et par conséquent, de nombreuses recherches se sont concentrées sur la façon d'arrêter ou d'inverser les dommages causés par les radicaux libres après une lésion cérébrale traumatique ou ischémique.

Le rôle des radicaux libres toxiques dans les traumatismes cérébraux a fait l'objet de nombreuses études dans le passé, et de nombreuses thérapies ont été introduites pour neutraliser les dommages primaires et potentiellement secondaires causés par ces molécules réactives.

Cependant, les stratégies thérapeutiques pour contrôler les dommages secondaires suite à un traumatisme cérébral en se concentrant sur le blocage des radicaux libres qui génèrent des produits oxydatifs restent inefficaces.

Néanmoins, des études menées dans des modèles précliniques de lésions cérébrales traumatiques à l'aide de DMSO ont fourni des informations selon lesquelles les radicaux libres semblent être intimement impliqués dans la production de dommages dévastateurs aux cellules cérébrales et que le blocage de leur réaction en chaîne peut conduire à préserver le tissu cérébral de dommages supplémentaires.

Une étude d'Ikeda et de ses collègues, de l'Université Johns Hopkins, a examiné les effets du DMSO et d'autres capteurs de radicaux hydroxyles tels que la diméthylthiourée et la déféroxamine chez les chats. Une méthode de congélation corticale standard pour la production d'œdème cérébral vasogène a été utilisée. Les auteurs ont trouvé une réduction de l'œdème cérébral en corrélation avec une réduction des radicaux hydroxyles chez les animaux traités au DMSO et à la déféroxamine. Ces résultats pourraient s'expliquer en partie par les propriétés de piégeage du DMSO lorsque des radicaux à propagation de chaîne tels que l'anion superoxyde sont présents.

Le superoxyde a été associé à la physiopathologie de nombreuses maladies, notamment les traumatismes cérébraux, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les réactions inflammatoires. Le superoxyde peut s'échapper des mitochondries cérébrales en réponse à ces agressions et se transformer en peroxyde d'hydrogène, un contributeur important aux dommages oxydatifs.

Une étude qui prend en charge les dommages liés aux antioxydants causés par

certaines molécules qui se développent couramment après un traumatisme a montré que les propriétés antioxydantes du DMSO dans les homogénats de cerveau de rat étaient capables de réduire à la fois la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines induite par le chlorure ferreux/péroxyde d'hydrogène.

Le cerveau est un organe hautement oxydatif qui consomme 20 % de l'oxygène du corps alors qu'il ne représente que 2 % du poids total du corps. Pour cette raison, l'activité oxydative impliquant une ischémie ou une hypoxie résultant d'un traumatisme cérébral ou d'un accident vasculaire cérébral peut avoir des effets dévastateurs sur la fonction cérébrale si elle n'est pas traitée ou si le traitement est retardé. Le stress oxydatif des ROS a été associé à l'apparition d'une inflammation systémique, et il est généralement reconnu qu'une activité oxydative accrue joue un rôle important dans le processus pathologique des lésions des tissus cérébraux. La présence excessive de radicaux libres, de ROS et la libération de médiateurs inflammatoires locaux, y compris les cytokines, sont un initiateur caractéristique de cascades pathologiques après une lésion cérébrale traumatique. Ces cytokines inflammatoires comprennent l'interleukine-6, l'oxyde nitrique et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Ils peuvent entraîner des complications affectant l'immunosuppression et entraîner une inflammation systémique grave avec des lésions multiviscérales, entraînant la mort dans les jours ou les semaines suivant un traumatisme cérébral. Comme indiqué précédemment (voir également la section « Anti-inflammatoires » au chapitre 2), il a été démontré que le DMSO diminue de manière significative les niveaux d'oxyde nitrique, d'IL- et de TNF- α chez les rats blessés, ainsi que le marqueur de stress oxydatif malondialdéhyde (voir la section « Brûlures et tissus cicatriciels » au chapitre 2).

NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of enabled B cells) est un complexe protéique qui contrôle la transcription de l'ADN et module un grand nombre de processus cellulaires normaux, tels que les réponses immunitaires et inflammatoires. Il a été démontré que le DMSO supprime les effets de l'activation de l'immunoréactivité de NF- κ B, qui s'exerce en diminuant la production de TNF α et en inhibant la transcription de molécules d'adhésion d'importance critique.

Trouver un agent neuroprotecteur qui peut réduire l'inflammation systémique, la production de cytokines et les radicaux libres après un traumatisme cérébral est la tâche de nombreux chercheurs qui se poursuit à ce jour. Comme le montre la figure 8.1, le DMSO semble répondre à bon nombre de ces exigences sur la base des recherches sur ce composé remontant au début des années 1970. Cette recherche sera examinée dans cette section de ce chapitre en commençant par une compréhension primaire de la façon dont le flux sanguin cérébral se comporte normalement et après une lésion cérébrale.

Fonction hémodynamique cérébrale dans les blessures cérébrales

Les lésions cérébrales traumatiques sont connues pour altérer la fonction hémodynamique cérébrale. Comprendre et corriger le dysfonctionnement hémodynamique est devenu une cible thérapeutique importante pour arrêter ou inverser l'aggravation ou l'irréversibilité des dommages secondaires résultant d'un traumatisme cérébral, d'une ischémie ou d'une neurodégénérescence.

Le rétablissement du débit sanguin cérébral à son niveau d'avant la lésion est un objectif thérapeutique clé car, en cas de traumatisme, d'ischémie ou de lésion neurodégénérative, l'apport de nutriments au cerveau, notamment d'oxygène et de glucose, qui sont les molécules primordiales nécessaires au maintien d'une fonction normale des cellules cérébrales, peut ne pas répondre à la demande des cellules cérébrales pour effectuer toutes les activités métaboliques.

Étant donné que la majeure partie de l'énergie du cerveau provient exclusivement des processus métaboliques aérobie, un faible apport et une forte demande en nutriments énergétiques en présence d'un traumatisme créent non seulement une crise énergétique neuronale due au découplage du débit sanguin cérébral et du métabolisme, mais garantissent également que les fonctions motrices, sensorielles et cognitives restent altérées ou irrémédiablement perdues. En outre, le cerveau ne peut pas fabriquer ou stocker des nutriments énergétiques tels que le glucose et dépend totalement d'un flux sanguin cérébral optimal pour fournir ces nutriments selon les besoins.

Nous verrons dans la section "Fonction hémodynamique cérébrale dans les lésions cérébrales" comment les traumatismes cérébraux, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies neurodégénératives telles que la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer peuvent découpler le débit sanguin cérébral et le métabolisme en faisant intervenir une liste multifactorielle de facteurs qui peuvent agir indépendamment ou dans le cadre d'une cascade pathologique pour altérer le débit sanguin vers le cerveau. Cette analyse est pertinente pour tenter de comprendre le rôle que joue le DMSO lorsqu'il est utilisé à des fins thérapeutiques pour améliorer l'issue de blessures primaires au cerveau.

Les facteurs les plus courants qui influencent le flux sanguin cérébral sont le débit cardiaque, la PIC, le contenu en gaz du sang, les substances vasoactives telles que l'oxyde nitrique, les PG, les endothélines, le thromboxane A₂, le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium, l'adénosine et les ions K⁺ et H⁺.

La CPP est la force motrice qui déplace le flux sanguin dans la circulation cérébrale. Le débit sanguin cérébral varie directement avec la PPC, qui est définie comme la différence entre la pression artérielle moyenne et la PIC, et inversement avec la résistance cérébrovasculaire. Normalement, la PPC peut être considérée comme égale à la pression artérielle moyenne. Immédiatement après un traumatisme cérébral, deux mécanismes compensatoires peuvent être activés pour contrer la faible PPC due à une sténose ou à une obstruction des vaisseaux (par exemple, l'agrégation plaquettaire) : l'autorégulation et la fraction d'extraction d'oxygène. Lorsque la PPC

diminue, le débit sanguin cérébral est maintenu par la vasodilatation des artérioles de résistance, qui résulte de l'activation de l'autorégulation réflexe.

Si le débit sanguin cérébral chute au-delà de la plage autorégulatrice, le facteur d'extraction d'oxygène s'active afin de maintenir les niveaux d'oxygène, mais jusqu'à un certain point. Lorsque la PPC chute au-delà du point où ni l'autorégulation ni l'augmentation de la fraction d'extraction d'oxygène ne peuvent compenser, une ischémie résultant d'un apport insuffisant d'oxygène pour répondre aux demandes métaboliques se produit avec des dommages presque certains au cerveau. La résistance cérébrovasculaire résulte principalement du frottement causé par le sang sur la paroi du vaisseau et est déterminée par la longueur du vaisseau, qui ne varie pas de manière significative dans la physiologie normale, et par la viscosité du sang, qui reste normalement dans une petite plage physiologique. Cependant, la viscosité du sang augmente avec la perte de sang, l'ischémie ou l'incapacité des globules rouges à se déformer dans les lumières capillaires serrées. La viscosité du sang dépend de l'hématocrite, de l'agréabilité des érythrocytes et de la viscosité plasmatique.

Lorsque la viscosité du sang augmente, le débit sanguin cérébral diminue et, inversement, lorsque la viscosité diminue, le débit sanguin cérébral augmente. Cela se produit parce que les artérioles de résistance régulent la quantité de flux sanguin fourni au cerveau en modifiant leur diamètre en fonction de la viscosité et de la friction du sang qui les traverse, également appelée contrainte de cisaillement. Par conséquent, l'aspect le plus important de la résistance dans la régulation du flux sanguin cérébral est le diamètre du vaisseau dont l'activateur principal est la viscosité du sang.

Il existe une dualité vasomotrice qui produit soit une vasodilatation soit une vasoconstriction des artérioles cérébrales, et on pense qu'elle se produit à partir de la génération artériolaire endogène d'acide 20-hydroxyeicosatétraénoïque (20-HETE), un puissant vasoconstricteur dérivé de l'acide arachidonique (AA), ou de conversion de l'AA en acide vasodilatateur époxyeicosatriénoïque.

Le débit sanguin cérébral normal (CBF) chez l'homme adulte est d'environ 60 ml/100 g/min et, au niveau régional, d'environ 70 ml/100 g/min dans la matière grise et de 20 ml/100 g/min dans la substance blanche. Ces valeurs diminuent normalement avec l'âge d'un taux estimé d'environ 0,5 % par an.⁵ Entre 20 et 65 ans, le CBF normal diminue généralement d'environ 15 à 20 %. Il est généralement admis que lorsque le CBF atteint 30 ml/100 g/min après une lésion cérébrale, des symptômes neurologiques peuvent apparaître et lorsque le CBF tombe à 15-20 ml/100 g/min, une défaillance électrique ou des dommages neuronaux irréversibles peuvent survenir même en quelques minutes. Des études de neuroimagerie montrent que les troubles vasculaires peuvent réduire la CBF pour générer des neurones ischémiques (<12 ml/100 g/min), des neurones pénombraux (12-22 ml/100 g/min) ou des neurones hypoperfusés (>22 ml/100 g/min). Les neurones pénombraux sont fonctionnellement altérés mais, contrairement aux neurones ischémiques, ne présentent pas de dommages structurels, tandis que les neurones hypoperfusés peuvent ou non présenter des modifications

anatomiques ou fonctionnelles pendant de longues périodes.

Les neurones pénombraux et hypoperfusés peuvent donc être récupérés après un traumatisme cérébral dans le cas où un traitement sûr et efficace peut être trouvé. Un tel traitement devrait prendre en compte la plupart, sinon tous les facteurs suivants :

1. Inhiber l'agrégabilité plaquettaire
2. Bloquer les vasoconstricteurs, y compris le thromboxane A₂, les endothélines et le 20-HETE
3. Supprimer le facteur tissulaire pour prévenir la thrombose
4. Bloc Na⁺ et Ca⁺ afflux intracellulaire
5. Bloquer l'activation glutamatergique des récepteurs NMDA
6. Supprimer l'inflammation
7. Inhiber la formation de radicaux libres
8. Réduire l'œdème cérébral
9. Stabiliser la membrane cellulaire contre les dommages
10. Inhiber les cytokines toxiques
11. Augmenter le flux sanguin cérébral en (a) activant les cellules musculaires lisses du cerveau pour augmenter la vasodilatation et (b) en stimulant les vasodilatateurs PG E₁ et la prostacycline (I₂)

Ces facteurs qui sont liés aux lésions du cerveau et de la moelle épinière et le rôle que joue le DMSO dans leur activation sont passés en revue dans le texte suivant et résumés dans la figure 8.1.

Prostaglandines

Le traumatisme crânien par commotion cérébrale s'accompagne souvent d'une agrégation plaquettaire et d'un dysfonctionnement plaquettaire dans les artères piales et les artérioles en raison de troubles de la coagulation causés par le traumatisme soudain.

Chez les patients traumatisés cérébraux, une coagulopathie précoce est fréquente à l'admission à l'hôpital, le processus coagulopathique commençant au moment du traumatisme. Comme indiqué dans la section « Fonction hémodynamique cérébrale dans les lésions cérébrales » de ce chapitre, des vaisseaux cérébraux bloqués ou obstrués peuvent entraîner des perturbations de la distribution d'énergie dont le résultat est une lésion des cellules cérébrales ou la mort. Pour cette raison, les lésions cérébrales traumatiques ont fait l'objet de traitements utilisant des agrégateurs

antiplaquettaires tels que la prostacycline, un puissant vasodilatateur et désagrégant plaquettaire.

Bien que la microcirculation soit améliorée après un traitement à la prostacycline après un traumatisme cérébral, l'œdème cérébral et le flux sanguin cérébral ne s'améliorent pas nécessairement. Cette limitation a découragé l'utilisation de la prostacycline et d'autres agrégateurs antiplaquettaires à la fois dans les stratégies de base et cliniques dans le traitement des traumatismes cérébraux.

Le DMSO a toujours été signalé comme un désagrégateur plaquettaire efficace et, contrairement à la prostacycline, il a été démontré, à la suite d'agressions sévères au cerveau, qu'elle améliore l'œdème cérébral, le flux sanguin cérébral, la CPP et l'activité électroencéphalographique, tout en réduisant l'ICP et la réactivité cérébrovasculaire.

FIGURE 8.2 Schéma simplifié de la biosynthèse des prostaglandines, qui commence par la libération d'un acide gras presque toujours dérivé de la position 2 d'un phospholipide membranaire. L'acide arachidonique est créé à partir du diacylglycérol via la phospholipase-A2 puis amené à la voie de la cyclooxygénase où soit les prostaglandines (PG) soit le thromboxane sont formés à partir de synthases qui produisent de la prostacycline (PGI₂) et PGE₂ ou thromboxane A₂. PGE₁, IGP₂, et PGE₂ sont des vasodilatateurs, des anti-inflammatoires et des désagrégateurs plaquettaires, tandis que le thromboxane A₂ agit comme vasoconstricteur, inflammatoire et agrégateur plaquettaire. On rapporte que le DMSO bloque le thromboxane A₂ et promouvoir la sortie de PGE₁, IGP₂, et PGE₂ soit directement, soit via la stimulation de l'AMPc.

La première étape de la synthèse du PG est la libération de l'acide gras substrat, tel que l'AA, à partir des phospholipides cellulaires, par l'action de l'enzyme phospholipase A₂ (Figure 8.2).

Il existe trois manières d'élaborer les PG. La voie monoénoïque forme PGE₁ et PGE₁-alpha à partir de dihomog-γ-linolénate. La voie bisénoïque conduit à l'élaboration des endoperoxydes (PGG₂ et PGH₂), qui sont les agents de contrôle dans les sous-voies produisant PGI₂, TXA₂ et PGE₂ (Figure 8.2).

On peut voir sur la figure 8.2 que la PGI₂ (prostacycline) et, dans une moindre mesure, la PGE₂ agissent comme de puissants vasodilatateurs et désagrégateurs plaquettaires. L'activité d'agrégation antiplaquettaire par PGI₂ et PGE₂ résulte de leur augmentation des taux d'AMPc dans les plaquettes. Les autres produits, notamment le TXA₂, sont de puissants vasoconstricteurs et agrégateurs plaquettaires. Il existe une

troisième voie triénoïque dérivée de l'acide eicosapentaénoïque, qui provient de l'acide gras lié à la membrane, mais on sait peu de choses sur les effets de ses produits, TXA3 et PGI3, sur le lit vasculaire cérébral. Cependant, il est intéressant de noter que l'action plaquettaire vasculaire de PGI3 est similaire à celle de PGI2, bien que TXA3 ne soit pas considéré comme analogue à TXA2 car ce dernier peut augmenter les niveaux d'AMPc dans les plaquettes, neutralisant ainsi leur agrégation potentielle.

La formation de PGE2 peut stimuler les niveaux d'adénosine diphosphate (ADP), un léger désagrégateur plaquettaire et un antagoniste de la production de noradrénaline.

La constriction vasculaire et l'agglutination des plaquettes peuvent être contrariées si la PGI2 est libérée des cellules endothéliales dans la microvascularisation. La PGI2 semble le faire en stimulant l'adénylate cyclase dans de nombreux tissus, y compris les neurones périphériques, entraînant une augmentation des taux d'AMPc dans les plaquettes. Une augmentation de la synthèse ou de la disponibilité de PGI2 au niveau de la paroi vasculaire aurait un effet positif et direct sur l'ischémie cérébrale en s'opposant à l'agrégation plaquettaire et à la vasoconstriction (Figure 8.2).

Le DMSO a également un effet direct sur les taux d'AMPc plaquettaire. Il augmente probablement l'AMPc en inhibant la phosphodiesterase (PDE) bien qu'une action indirecte sur l'élévation induite par la PGI2 de l'AMPc plaquettaire par le DMSO puisse également être envisagée (Figure 8.2).

La recherche a révélé que sur les 60 isoformes plaquettaires différentes décrites chez les espèces de mammifères, les plaquettes sont connues pour posséder trois PDE principales : PDE2, PDE3 et PDE5.^{1,2} Malgré de nombreuses études menées au cours des quatre dernières décennies examinant le rôle du DMSO dans la synthèse de PG, on ne sait toujours pas laquelle de ces PDE cible le DMSO pour l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

La fonction plaquettaire dépend dans une large mesure des PDE, car leur inhibition peut freiner l'agrégation plaquettaire en augmentant l'AMPc et le guano sine 3'-5'-monophosphate cyclique (cGMP), une action qui limite les niveaux de nucléotides intracellulaires.

L'AMP cyclique est un puissant désagrégateur plaquettaire, et il existe des preuves que le DMSO peut augmenter les niveaux d'AMPc dans diverses préparations biologiques (Figure 8.2). L'augmentation de l'AMPc par le DMSO suggère que le DMSO peut manipuler la transduction du signal médiée par des molécules messagères secondaires telles que l'AMPc. Cela signifie que l'inhibition de la transduction du signal plaquettaire par le DMSO peut supprimer l'activation plaquettaire quel que soit le stimulus initial. Le mécanisme qui permettrait au DMSO d'inhiber directement les seconds messagers activant les plaquettes comme l'AMPc et le GMPc réside dans son interaction avec les voies de signalisation intracellulaires. De plus, le DMSO peut agir indirectement sur la PGI2 dérivée de l'endothélium, qui est connue pour augmenter l'AMPc plaquettaire intracellulaire par l'activation de l'adénylate cyclase membranaire,

un processus qui commence lorsque la PGI₂ se lie à ses récepteurs à la surface des plaquettes.

Le rôle du DMSO dans la biosynthèse du PG reste en partie théorique, mais un certain nombre de découvertes intrigantes soutiennent les actions spécifiques du DMSO sur l'activité du PG et de leurs enzymes catalytiques (Figure 8.2).

Par exemple, des études ont rapporté que le DMSO peut augmenter la synthèse de PGE₁, un vasodilatateur modéré. La PGE₁ peut réduire l'agrégation plaquettaire en augmentant les niveaux d'AMPc, et cette PG inhibe également la libération induite par le calcium de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses, un effet qui peut s'opposer à la vasoconstriction après un traumatisme tissulaire avec pour effet d'empêcher la réduction du flux sanguin cérébral (Figure 8.2).

Une augmentation de la synthèse ou de la disponibilité de PGI₂ au niveau de la paroi vasculaire aurait un effet positif et direct sur l'ischémie en s'opposant à l'agrégation plaquettaire et à la vasoconstriction, permettant ainsi une meilleure perfusion sanguine du tissu hypoperfusé. Le DMSO peut également s'opposer à la synthèse ou à la libération du thromboxane A et ainsi contrecarrer indirectement l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction. La présence de TXA₂ dans le sang provoquera une forte vasoconstriction et une agrégation plaquettaire, tandis que la formation de PGF₂ α affectera également négativement les systèmes vasculaire et plaquettaire, mais la réaction ne sera pas aussi sévère qu'avec le TXA₂.

Des considérations théoriques pour expliquer la désagrégation plaquettaire par le DMSO semblent impliquer la synthèse de PG dans le cerveau.

Une étude a montré que le DMSO a la capacité de bloquer la libération prothrombotique du thromboxane A₂. Bien que le mécanisme exact de l'action bloquante du DMSO par le thromboxane A₂ pour réduire l'agrégation plaquettaire n'ait pas été clarifié, il pourrait éventuellement imiter l'action de l'hydralazine ou du dipyridamole puisque le DMSO partage un certain nombre de caractéristiques biochimiques similaires avec ces agents, en particulier leur augmentation des niveaux d'AMPc.

Les actions du DMSO sur la biosynthèse de PG spécifiques peuvent avoir une application clinique non seulement dans l'ischémie cérébrale secondaire à une lésion cérébrale traumatique, mais également dans des conditions où les cytokines inflammatoires, l'agrégation plaquettaire et le vasospasme résultent d'une maladie et d'une blessure physique.

On rapporte que le DMSO exerce une activité protectrice sur l'expression du facteur tissulaire dans les cellules endothéliales humaines en réponse à l'exposition au TNF- α ou à la thrombine.

Facteur tissulaire

La fonction la plus connue du facteur tissulaire est son rôle dans la coagulation sanguine. La coagulation sanguine commence lorsqu'un vaisseau de mammifère est endommagé et réagit en amorçant une cascade de coagulation afin de préserver l'intégrité de la circulation. La cascade de coagulation peut également être générée par des médiateurs de la réponse inflammatoire, tels que des cytokines. La cascade de coagulation conduit à la formation de caillots par l'exposition du sang circulant au facteur tissulaire, également appelé thromboplastine.

Le facteur tissulaire est le récepteur cellulaire et le cofacteur du facteur VII et se lie à la fois aux facteurs VII et VIIa. Le facteur tissulaire est le récepteur de haute affinité pour les facteurs VII et VIIIa et est le cofacteur nécessaire à la fonction catalytique du facteur VIIIa. Comme le facteur tissulaire se lie au facteur VIIa, il active le facteur IX et le facteur X, un processus qui entraîne la formation de fibrine. La fibrine est la pierre angulaire du bouchon hémostatique.

Le facteur tissulaire est une protéine clé dans l'activation de la coagulation et de la formation de thrombus et a été associé aux syndromes coronariens aigus, à l'infarctus du myocarde, et des défauts de perfusion microvasculaire après une ischémie cérébrale focale.

Des preuves au microscope électronique ont montré la présence de fibrine dans les microvaisseaux cérébraux dérivés de plaquettes dégranulées et de leucocytes polymorphonucléaires après occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM). L'utilisation d'agents anti-facteur tissulaire comme le DMSO s'est avérée, peut être, cliniquement utile pour empêcher la cascade de coagulation qui peut conduire à des bouchons microvasculaires suite au processus ischémique lié à un traumatisme cérébral fermé et à un accident vasculaire cérébral.

Il a été rapporté que le DMSO a un effet sur le blocage de Na^+ et Ca^{2+} entrée dans les cellules. Depuis Na^+ substantiel et Ca^{2+} l'entrée dans les myocytes se produit généralement après des arythmies cardiaques et un infarctus du myocarde, l'administration de DMSO peut empêcher ce flux d'ions cellulaire vers l'intérieur tout en préservant K^+ sortie du tissu cardiaque. Les mécanismes exercés par le DMSO sur Na^+ et Ca^{2+} Les canaux doivent être étudiés plus avant dans des modèles mammifères de lésions ischémiques, car les résultats de telles études pourraient produire un agent extrêmement utile et relativement sûr pour une variété de troubles ischémiques cardiaques et cérébraux affectés par des changements impliquant ces cations (Figure 8.3). Médicaments qui bloquent le Na^+ anormal Il a été démontré que l'entrée dans les cellules cérébrales endommagées présente une forte activité neuroprotectrice dans des modèles animaux d'ischémie cérébrale et d'hypoxie, et un certain nombre d'essais cliniques sont actuellement en cours pour tester cette classe de médicaments en cas d'ischémie cérébrale. Curieusement, le DMSO n'est actuellement pas envisagé pour de tels tests cliniques.

FIGURE 8.3 (Voir encart de couleur.) Schéma détaillant certains des mécanismes moléculaires que le DMSO ciblerait au niveau subcellulaire dans les terminaisons nerveuses ou le cytoplasme neuronal à la suite d'une ischémie cérébrale. On rapporte que le DMSO supprime l'excès de calcium (Ca^{2+}) affluent dans les cellules (1) et bloquent les canaux récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate) (2, 3) à la suite d'événements ischémiques pouvant favoriser l'excitotoxicité mort des neurones. On rapporte que le DMSO bloque le sodium (Na^{2+}) activation du canal (4), une réaction observée après une lésion du SNC qui peut activer une cascade biochimique entraînant un efflux intracytoplasmique de potassium (5), un hypométabolisme de l'énergie cellulaire ($\downarrow$ ATP), une production de ROS et de radicaux hydroxyles (OH) (6), et mort (7). Il a été démontré que le DMSO augmente les niveaux de phosphates à haute énergie cAMP et de phosphate de créatine et inhibe l'expression du facteur tissulaire, la formation de thrombus et la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) (non illustré), éléments connus pour participer à l'ischémie cérébrale et accident vasculaire cérébral. Voir le texte pour les détails.

Il a été rapporté que le DMSO administré à des doses cliniques supprime de manière relativement rapide (minutes) et réversible l'afflux excessif de calcium dans les cellules et l'ouverture des canaux des récepteurs ionotropes NMDA et AMPA, qui sont connus pour être activés par le glutamate pendant le stress oxydatif ou métabolique (Figure 8.3). Ce processus excitotoxique par le glutamate entraîne des réponses électrophysiologiques et l'afflux de calcium dans les cellules cérébrales lorsqu'il est activé est bloqué par le DMSO, ce qui entraîne la protection des neurones de l'hippocampe contre la voie mortelle.

Bien que le mécanisme responsable de la suppression par le DMSO de l'excitotoxicité du glutamate ne soit pas clair, deux explications possibles peuvent être pertinentes. Premièrement, il est montré que le DMSO peut réduire Na^+ et K^+ courants dans les myocytes cardiaques, et comme nous l'avons vu, cela peut également se produire dans les neurones pour réduire leur excitabilité et leurs potentiels d'action, un processus qui pourrait réprimer Na^+ canaliser le courant dans les neurones glutamatergiques excitables. Une deuxième possibilité est la modulation anti-inflammatoire que le DMSO démontre contre les cytokines pro-inflammatoires induites par un traumatisme telles que le $\text{TNF-}\alpha$, l'interleukine et le $\text{NF-}\kappa\text{B}$, un facteur de transcription impliqué dans les réponses inflammatoires. Une partie de la modulation des cytokines toxiques par le DMSO est l'élimination des radicaux libres et l'activité antioxydante, un effet qui peut aider à résoudre le développement de l'œdème cérébral après un traumatisme.

La stabilisation des membranes cellulaires par le DMSO est une autre propriété qui aide les tissus à résister aux effets des dommages physiques et physiologiques pouvant survenir après une lésion contondante ou ischémique du cerveau. Cette protection de la membrane cellulaire a été démontrée de manière constante par le DMSO sur des cellules exposées au gel, aux radiations et au stress sonique. Lim et Mullan ont montré que les cellules d'astrocytome soumises au stress sonique d'un sonicateur dans un système in vitro étaient capables de déchirer la membrane cellulaire par un effondrement violent. Ils ont découvert que l'exposition de 10 % de DMSO aux cellules d'astrocytome offrait une protection et un taux de survie significatifs à ces cellules par rapport à des témoins sans traitement ou au glycérol, un agent utilisé dans l'œdème cérébral pour contrôler le gonflement du cerveau.

Une autre propriété importante qui peut expliquer la capacité du DMSO à réduire les lésions cérébrales et l'œdème est son effet sur la voie de signalisation Janus kinase/transducteur de signal et activateur de la transcription (JAK2/STAT). La voie de signalisation JAK2/STAT semble être l'une des principales voies en aval des récepteurs de cytokines et des récepteurs de facteurs de croissance qui fonctionne en transduisant les signaux de la surface cellulaire vers le noyau. Il a été démontré que cette activité a un rôle protecteur dans les traumatismes cérébraux. Des études récentes ont révélé que la voie de signalisation JAK2/STAT joue un rôle dans la régulation de l'expression des gènes au cours de l'inflammation. L'examen immunohistochimique suivant une lésion cérébrale contagieuse chez le rat a montré que la voie JAK2/STAT était légèrement activée dans les neurones et les astrocytes 3 h après la lésion. À l'inverse, l'inhibition de la voie JAK2/STAT a été associée à la promotion de l'œdème cérébral, ce qui peut augmenter la gravité des déficits neurologiques.

Lorsque le DMSO a été administré par voie intrapéritonéale 20 minutes avant le traumatisme péricontusionnel du cortex du rat, des niveaux accrus de la voie JAK2/STAT ont été observés ainsi qu'une récupération neurologique améliorée et des déficits neurologiques réduits par rapport aux animaux n'ayant pas reçu de DMSO. On ne sait pas comment le DMSO est capable d'accélérer ou d'augmenter l'activation de cette voie neuroprotectrice.

Flux sanguin cérébral

Il a été rapporté que le DMSO augmente le flux sanguin cérébral dans de nombreuses préparations impliquant un traumatisme cérébral, un accident vasculaire cérébral et une SCI, mais les mécanismes que le DMSO peut exploiter pour augmenter la perfusion cérébrale n'ont pas été étudiés.

Les CMLV dans les vaisseaux cérébraux sont connues pour moduler le tonus des vaisseaux lorsqu'elles reçoivent des signaux de vasodilatation, mais la seule preuve que DMSO contacte VSMC est d'empêcher leur migration, un processus connu pour être associé à des lésions vasculaires et à l'athérogenèse.

Une observation curieuse qu'il convient de mentionner est le fait que le DMSO injecté, même à des doses extrêmement élevées, ne semble pas augmenter sensiblement le flux sanguin cérébral dans le cerveau de chien normal. Des chiens normaux ayant reçu des méga doses intraveineuses de 2 à 8 g/kg de DMSO à 100 % ont montré une augmentation du débit sanguin cérébral dans le cortex et le noyau caudé, mais seulement après 6 g/kg, une dose qui a produit une hémolyse et augmenté le volume intravasculaire. Le débit sanguin du tissu cérébelleux et du tronc cérébral est resté inchangé. Cette étude indique que l'effet du DMSO dans l'augmentation du sang cérébral se produit lorsqu'un état neuropathologique est présent, par exemple, un traumatisme cérébral ou un accident vasculaire cérébral, où des doses allant de 0,5 à 1 g/kg d'une solution de DMSO à 25 % à 40 % sont suffisantes pour augmenter de manière significative perfusion cérébrale. Ce résultat implique que la capacité du DMSO à augmenter le flux sanguin cérébral à partir d'un état ischémique peut se produire en affectant des facteurs associés : (1) réduire la résistance cérébrovasculaire et la viscosité du sang, (2) réduire l'œdème tissulaire et l'ICP, (3) moduler le contrôle du PG du tonus vasculaire et/ou agrégabilité plaquettaire, (4) soulagement de l'inflammation, et (5) une combinaison de ces facteurs.

Les réponses physiopathologiques à l'ischémie cérébrale induite par la pression dans le cerveau canin ont été étudiées à l'aide de DMSO. La pression de rétraction cérébrale sur le cortex somatosensoriel a été obtenue à l'aide d'un écarteur De Martel fixé en place par un micromanipulateur, et le DMSO a été administré à 250 mg/kg avant la rétraction et toutes les 12 h après la rétraction pendant 3 jours. Le traitement au DMSO était significativement meilleur que les témoins non traités en ce qui concerne le RPC, le gonflement focal et la nécrose tissulaire.

Ces résultats bruts ont été renforcés par un score neurocomportemental après rétraction cérébrale, le traitement au DMSO montrant une récupération améliorée par rapport aux traitements au mannitol, à la méthyl prednisolone, au furosémide et aux barbituriques. Cette étude a reçu le soutien du même groupe de chercheurs qui a utilisé le modèle de rétraction cérébrale pour induire une ischémie focale chez des animaux prétraités à l'éthanol pour simuler un conducteur de véhicule ivre subissant un traumatisme crânien. Chez les animaux non traités, l'intoxication à l'éthanol a entraîné une importante source de radicaux libres hydroxyles et des lésions des tissus neuronaux, un effet qui a été nettement atténué par le traitement au DMSO.

Commotions cérébrales

Les commotions cérébrales sont un type de lésion cérébrale traumatique légère (LTC) qui survient lorsque le cerveau est secoué ou secoué et sont le plus souvent observées dans les lésions cérébrales liées au sport. Les commotions cérébrales liées au sport ont été décrites comme une épidémie par les Centers for Disease Control and Prevention. Les visites au service d'urgence pour des commotions cérébrales ont augmenté de 62 % entre 2001 et 2009, et on estime que jusqu'à 250 000 commotions

cérébrales surviennent chaque année à cause des sports au secondaire seulement. Étant donné les millions de jeunes impliqués dans les lycées, les collèges et les joueurs professionnels plus âgés qui participent à des sports de contact impliquant des traumatismes cérébraux répétitifs, ainsi que le personnel militaire exposé à des traumatismes cérébraux répétés dus à des blessures liées au combat, les commotions cérébrales sont devenues un important problème de santé publique. préoccupation nécessitant une éducation du public et une attention clinique immédiate pour trouver un traitement efficace.

Les commotions cérébrales sont le résultat de forces biomécaniques qui entraînent une accélération et des décélérations rapides du cerveau impliquant souvent un contact casque-casque, entraînant des déficiences fonctionnelles même en l'absence de dommages structurels manifestes. Le football n'est pas le seul sport qui produit des commotions cérébrales; tous les sports de contact comme le hockey, le soccer, la boxe et le rugby contribuent également à cette épidémie.³ Les commotions cérébrales peuvent également résulter du fait que la tête heurte un objet dur, comme cela se produit souvent lors de chutes, créant une accélération-décélération du cerveau plus sévère que celles observées après un contact casque-casque de football (Figure 8.4).

Les commotions cérébrales ont été définies comme une altération temporaire de la fonction neurologique qui guérit d'elle-même avec le temps, et contrairement à une blessure grave à la tête fermée, la neuroimagerie ne montre normalement aucun changement structurel important du cerveau à la suite du traumatisme.

La perte de conscience est une caractéristique clinique de la commotion cérébrale, mais n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic. Les symptômes comprennent la confusion, la désorientation, l'instabilité, les étourdissements, les maux de tête et les troubles visuels. Ces déficits post-commotionnels surviennent avec une pathologie anatomique détectable minimale et disparaissent souvent complètement avec le temps, suggérant qu'ils sont basés sur un dysfonctionnement neuronal temporaire plutôt que sur la mort cellulaire comme on le voit dans les traumatismes crâniens graves. Un dysfonctionnement neuronal peut survenir en raison d'une hypoperfusion cérébrale, de déplacements ioniques, d'un métabolisme altéré, d'une connectivité synaptique altérée ou de modifications de la neurotransmission, telles qu'une lésion axonale diffuse.

Les commotions cérébrales répétées, même les coups légers à la tête causés par les sports de contact, peuvent provoquer une pathologie cumulative du cerveau. Les commotions cérébrales successives peuvent avoir des conséquences dévastatrices, notamment un déclin progressif de la mémoire et de la cognition, une dépression, un comportement suicidaire, un mauvais contrôle des impulsions, de l'agressivité et,

éventuellement, une démence. La cascade métabolique suivant ce type de blessure a été largement étudiée dans des modèles animaux ainsi que chez l'homme.⁰ Cette cascade métabolique immédiatement après une lésion biomécanique du cerveau consiste en une libération soudaine de neurotransmetteurs impliquant des transmetteurs excitateurs, tels que la liaison du glutamate au récepteur NMDA, ce qui conduit à une dépolarisation neuronale supplémentaire avec l'efflux de potassium et l'afflux de calcium dans les cellules du cerveau. Ces changements ioniques entraînent des modifications aiguës et subaiguës de la physiologie cellulaire, une diminution de la perfusion cérébrale et une crise énergétique des cellules cérébrales, rendant le cerveau moins apte à répondre de manière adéquate à une deuxième blessure et conduisant potentiellement à des déficits plus durables.

Malheureusement, les études ciblant la cascade métabolique n'ont pas réussi à produire une option de traitement viable étant donné l'apparition rapide et la brièveté du temps pour atteindre un patient commotionné à temps pour arrêter la progression de cette cascade. Une option, cependant, est de garder un agent à action rapide, sûr et efficace tel que le DMSO à proximité de l'installation sportive où les jeux sont joués et d'avoir quelqu'un présent lorsque les joueurs entrent en contact les uns avec les autres qui peuvent administrer le DMSO par voie intraveineuse s'il est déterminé que l'intervention doit être appliquée.

Certaines études ont montré que le débit sanguin cérébral diminue immédiatement après une commotion cérébrale et que la durée pendant laquelle la perfusion cérébrale reste réduite et semble dépendre de la gravité de la blessure.

En raison de leur absence de dommages structurels, la commotion cérébrale est également appelée MTBI. Le plus souvent, les athlètes présentent une brève altération de la conscience, des maux de tête et une amnésie et nécessitent un examen et une observation attentifs avant de reprendre la compétition. Le diagnostic de MTBI est basé sur des résultats subjectifs et des changements subtils de l'état mental.

Le diagnostic de commotion cérébrale repose en grande partie sur l'examen clinique, mais certaines études d'imagerie peuvent être envisagées, comme la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), surtout si une hémorragie intracrânienne est suspectée. Une MTBI nécessitant une attention neurochirurgicale urgente doit être exclue. La tomodensitométrie et l'IRM sont généralement sans résultats significatifs dans le MTBI. Les images par résonance magnétique fonctionnelle et les tomographies par émission de positons ont été utilisées dans la recherche sur les commotions cérébrales, mais ne jouent aucun rôle dans la gestion clinique des commotions cérébrales. Les tests neuropsychologiques sont également très sensibles dans l'évaluation des lésions cérébrales chez les athlètes et pourraient devenir plus utiles sur le plan clinique à l'avenir. Les tests neuropsychologiques peuvent révéler des zones de déficiences; cependant, les résultats peuvent être difficiles à interpréter en raison de facteurs de confusion.

Des complications consécutives à une MTBI, telles que le syndrome du deuxième

impact, sont connues et, lorsque cela se produit, un traitement rapide et efficace pour contrer la cascade pathologique qui s'ensuit peut sauver des vies.

La recherche d'un traitement efficace et sûr des commotions cérébrales lorsque la prévention ne fonctionne pas est plus élevée que jamais. Une meilleure compréhension des effets moléculaires et cellulaires néfastes causés par une commotion cérébrale est la clé pour trouver un traitement sûr, rapide et efficace.

Les stratégies de traitement axées sur la gestion des réponses neuro-inflammatoires à la commotion cérébrale peuvent s'avérer être une cible tangible, car il est supposé que ces effets secondaires retardés peuvent être la principale source de dommages neuronaux à long terme. Il existe des données prometteuses suggérant que la manipulation de la neuroinflammation peut être utilisée comme stratégie de traitement pour gérer les déficits à long terme produits par une blessure par commotion cérébrale.

Cependant, l'utilisation d'anti-inflammatoires généraux tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne servira pas de solution miracle pour ce type de blessure. Il semble plutôt qu'un médicament sur mesure qui cible la cascade inflammatoire et métabolique qui suit une commotion cérébrale lorsqu'il est administré à des intervalles temporels particuliers sera probablement utile pour traiter la complexité de la réponse inflammatoire à la commotion cérébrale. Le DMSO, un agent anti-inflammatoire efficace, pourrait devenir un traitement de choix alors que nous examinons ses propriétés en tant qu'agent neuroprotecteur.

DMSO dans la commotion cérébrale

Le DMSO peut être un agent idéal pour traiter la cascade métabolique qui suit souvent l'accélération et les décélérations rapides des commotions cérébrales.

Le glutamate est un acide aminé dans le cerveau qui fonctionne comme le principal neurotransmetteur neuronal excitateur. Au cours de la neurotransmission excitatrice dans le SNC sain, le glutamate est brièvement libéré à une concentration élevée dans l'espace extracellulaire où des niveaux physiologiques normaux sont maintenus par la recapture du glutamate via des transporteurs neuronaux ou gliaux de glutamate. Lorsqu'un excès de glutamate extracellulaire s'accumule dans l'espace synaptique après un traumatisme crânien, il provoque une augmentation significative de Ca^{2+} affluent dans les neurones, déclenchant ainsi une excitotoxicité neuronale. Une lésion traumatique des neurones peut produire des résultats désastreux lorsque la libération excessive de concentrations intracellulaires de glutamate surcharge l'espace synaptique. De plus, de nombreux troubles neurodégénératifs du SNC induits par le glutamate, tels que l'épilepsie, la sclérose latérale amyotrophique, l'ischémie cérébrale et les lésions cérébrales traumatiques, seraient associés au dysfonctionnement de l'excitotoxicité du glutamate.

Lorsque des cultures primaires de cellules hippocampiques exposées à des niveaux

toxiques de glutamate ont reçu du DMSO à des doses cliniques, il a été démontré que le DMSO supprime, de manière rapidement réversible, l'afflux excessif de calcium dans les cellules et l'ouverture des canaux des récepteurs ionotropes NMDA et AMPA, qui sont connus être activé par le glutamate lors d'un traumatisme cérébral dû au développement d'un stress oxydatif ou métabolique.

De plus, ce processus excitotoxique par le glutamate, qui peut endommager ou tuer les neurones, serait bloqué par le DMSO.

Le traitement de l'œdème cérébral après MTBI représente un défi pour de nombreux cliniciens. De nombreuses études animales et humaines indiquent que le DMSO peut rapidement réduire l'œdème et la PIC après un traumatisme crânien (TCC) grave. Ces résultats suggèrent que le DMSO à des doses plus faibles que celles utilisées pour les traumatismes crâniens fermés graves peut être bénéfique pour les traumatismes cérébraux légers. Cette commotion est soutenue par les propriétés pharmacologiques du DMSO, notamment sa propriété anti-œdème, sa puissante action diurétique, ses propriétés anti-inflammatoires et son augmentation de la perfusion cérébrale. De plus, son effet bloquant l'entrée excessive de glutamate, de sodium et de calcium dans les cellules et l'efflux de potassium (Figure 8.3) pouvant induire une cytotoxicité démontre qu'il peut cibler thérapeutiquement la cascade biochimique décrite dans le cerveau animal et humain suite à une MTBI (commotions cérébrales) ou sévère. TBI.

DMSO associé à un intermédiaire glycolytique

Parce que les lésions cérébrales peuvent conduire à une altération de la phosphorylation oxydative mitochondriale avec perte d'ATP ainsi qu'à la formation de radicaux libres cytotoxiques, de la Torre et son groupe a estimé que la combinaison du DMSO avec un intermédiaire du métabolisme glycolytique anaérobie, le fructose-1, 6-diphosphate (FDP), pourrait être plus utile que l'un ou l'autre des médicaments seuls pour prévenir le compromis neuronal et énergétique associé aux traumatismes crâniens graves et commotionnels dans un modèle murin.

Le FDP est un intermédiaire du métabolisme glycolytique anaérobie et il a été démontré qu'il restaure l'activité de la voie Embden-Meyerhof et la phosphorylation oxydative lorsqu'il est administré pendant des états d'hypoperfusion prolongés. Le FDP peut également inhiber les radicaux libres d'oxygène, stimuler la glycolyse anaérobie et augmenter la production d'ATP, le principal carburant énergétique des cellules et des neurones. C'est cette activité du FDP qui peut limiter les lésions cérébrales consécutives à une hypoxie ischémique.

L'association DMSO + FDP pour traiter les traumatismes cérébraux expérimentaux chez la souris semblait donc une option raisonnable pour prévenir ou restaurer la perte d'ATP dans les cellules cérébrales ischémiques tout en réduisant simultanément l'œdème cérébral progressif causé par la blessure. Par conséquent, on

pensait que le FDP agirait principalement pour protéger le tissu cérébral ischémique de l'épuisement du substrat énergétique, un résultat courant après un traumatisme cérébral, tandis que le DMSO agirait pour stabiliser les membranes cellulaires contre la formation excessive de radicaux libres et le Ca anormal.⁺ l'entrée dans les cellules tout en réduisant l'ICP en améliorant le CBF.

Le FDP et le DMSO ont tous deux été rapportés comme étant utiles lorsqu'ils sont administrés en cas de traumatisme crânien ou une ischémie cérébrale chez les animaux ou les humains. Il a été démontré que le FDP empêche la perte d'ATP induite par l'ischémie et l'accumulation de Ca intracellulaire²⁺ chez les animaux de laboratoire, éventuellement en stimulant la glycolyse tout en inhibant la néoglucogenèse. L'administration de FDP au cours d'une ischémie cérébrale semble être particulièrement utile, car elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique (arias) et peut produire deux fois plus de moles d'ATP que le glucose.

Dans une expérience visant à tester le potentiel synergique du DMSO-FDP, des souris mâles CD-1 pesant de 22 à 29 g ont été immobilisées et leur tête a été placée sous un appareil pour traumatisme crânien, leur menton reposant fermement sur une surface plane à la base de l'appareil. L'appareil se composait d'une tige en verre de 25 cm de long maintenue verticalement par des pinces sur un support annulaire et d'un cylindre tubulaire en plomb pesant 40 g. On a laissé le cylindre de plomb tomber de 20 cm à travers la tige jusqu'au centre de la tête, créant ainsi une blessure de force de 800 g/cm sur le crâne. Une ligne imaginaire a été tracée coronairement juste en avant des oreilles afin de créer un site de blessure cohérent sur la tête de l'animal. Ce modèle murin de traumatisme crânien a déjà été utilisé pour cribler l'efficacité d'agents pharmacologiques potentiels après un traumatisme cérébral. Le FDP a été administré à 350 mg/kg dans une solution à 10 % et le DMSO à 1 g/kg dans une solution à 28 %, tous deux par voie intraveineuse via la veine caudale.

Toutes les souris ont été pré-testées sur la ficelle avant le traumatisme crânien, et toutes ont pu saisir la ficelle pendant une période d'essai de 90 s et se déplacer facilement du centre de la ficelle à l'un des poteaux d'extrémité tenant la ficelle. L'étendue des déficits moteurs reflétés par la capacité réduite des souris à rester agrippés à la corde après un traumatisme crânien s'est avérée inversement proportionnelle à la gravité accrue du traumatisme crânien.

Après une blessure à la tête, les tests ont montré que 11 des 12 souris traitées avec du DMSO + FDP conservaient la fonction sensorielle par rapport à 5 des 12 souris n'ayant pas reçu de véhicule, 8 des 12 traitées avec du DMSO uniquement et 7 des 12 traitées avec du FDP. **La combinaison DMSO + FDP a considérablement protégé les souris des déficits moteurs après une blessure**, comme l'indique un score moyen accru au test d'adhérence (76,3 s) montré par ce groupe 1 h après une blessure à la tête par rapport au véhicule non traité (5,8 s), traité au FDP (20,8 s) et animaux traités au DMSO (19,6 s). Le schéma de protection s'est poursuivi pendant au moins 2 h après le traumatisme crânien, tous les groupes montrant une certaine amélioration par rapport

au précédent test de préhension effectué 1 h après le traumatisme crânien. Cependant, la seule protection significative après 2 h a été observée dans le groupe traité par DMSO + FDP. Deux heures après le traumatisme crânien, le groupe traité avec FDP + DMSO avait un score moyen au test d'adhérence de 86,5 s, ce qui était significativement meilleur que celui du DMSO seul (33,8 s), du FDP uniquement (24,3 s) et des groupes véhicule non traités (12,2 s).

Cette étude a été la première à démontrer que l'association DMSO + FDP administrée à des souris ayant subi une commotion cérébrale modérée à 800 g/cm peut modifier de manière significative les déficits sensori-moteurs, l'incidence de la mortalité et l'histopathologie. Le DMSO + FDP s'est avéré supérieur pour réduire les déficits neurologiques induits par un traumatisme et l'issue fatale à l'un ou l'autre des agents administrés seuls.

Outre l'amélioration de la fonction sensori-motrice des souris traitées avec du DMSO + FDP, un avantage marginal possible pour le cerveau blessé à la tête où une perfusion cérébrale inadéquate est attendue pourrait être la capacité de ces deux agents à permettre aux globules rouges de maintenir leur déformabilité. Dans des conditions normales, les globules rouges d'un diamètre de 7 à 8 μm peuvent se faufiler à travers des capillaires de 3 à 5 μm de large afin que l'oxygène puisse être délivré aux tissus. Les propriétés viscoélastiques ou la déformabilité des globules rouges sont possibles en raison d'une interaction spectrine-actine au sein de l'érythrocyte, qui dépend de son ATP stocké et de son 2,3-diphosphoglycérate.

Si les réserves de 2,3-diphosphoglycérate ou d'ATP sont réduites par ischémie-hypoxie (Heckler/Marcel), il est probable que les globules rouges augmenteront leur rigidité et seront ainsi incapables de perfuser adéquatement la microvascularisation cérébrale. Cette conséquence empêcherait une livraison optimale d'oxygène aux neurones et aux cellules gliales, qui dépendent de l'oxygène pour l'élaboration de l'ATP et pour leur métabolisme cellulaire de base. L'infusion de FDP augmente la concentration de 2,3-diphosphoglycérate, permettant aux globules rouges de se déformer normalement et facilitant par conséquent la dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine pendant l'ischémie-hypoxie. Inversement, le DMSO favoriserait la formation d'ATP à partir d'ADP, et pour préserver la phosphorylation oxydative mitochondriale, assurant ainsi la production d'ATP après une ischémie cérébrale expérimentale. Cette activité pourrait en outre favoriser la déformabilité des globules rouges lors d'une hypoxie ischémique tissulaire, un processus qui améliorerait la perfusion cérébrale.

Un autre avantage de l'ajout de FDP au DMSO est que le FDP s'est avéré efficace pour prévenir les lésions ischémiques du cerveau.^{3,4} ostensiblement en inhibant la libération excitotoxique de glutamate pendant l'ischémie cérébrale et en empêchant la perte d'ATP en augmentant considérablement le flux de glucose dans la voie pentose-phosphate. Des preuves indirectes ont également démontré que le FDP peut moduler le tonus cérébrovasculaire, la contractilité myocardique, l'agrégation plaquettaire et la

pression artérielle,^{1,1} systèmes qui peuvent aggraver les dommages à la suite d'un traumatisme crânien grave.

Le mécanisme exact de l'activité synergique démontrée par la combinaison DMSO + FDP n'a pas encore été déterminé, mais on peut supposer qu'il réside dans la capacité de chaque agent à traiter des anomalies métaboliques différentes mais critiques associées à la pathogenèse des traumatismes crâniens graves, par exemple exemple, perte d'ATP conduisant à un déficit énergétique neuronal, acidose métabolique, Ca^{2+} anormal²⁺ l'entrée dans les cellules, l'agrégation plaquettaire, la réponse inflammatoire, la constriction cérébrovasculaire, la toxicité du glutamate, l'augmentation de l'ICP et la formation de radicaux libres. Cette combinaison de médicaments est examinée en termes de son effet sur les accidents vasculaires cérébraux ischémiques expérimentaux et cliniques dans ce chapitre et le chapitre 9.

DMSO dans l'ischémie cérébrale expérimentale

L'AVC est la maladie neurologique la plus mortelle et la principale cause d'invalidité à long terme aux États-Unis. L'AVC est divisé en deux types principaux, l'AVC ischémique, où une artère est bloquée par un caillot sanguin, et l'AVC hémorragique, où un vaisseau cérébral saigne d'une fuite ou d'une rupture. Environ 80% des accidents vasculaires cérébraux impliquent l'obstruction d'une artère cérébrale majeure, et c'est là que se concentre actuellement la plupart des recherches animales sur l'ischémie cérébrale. Une quantité considérable dans notre compréhension actuelle de l'ischémie cérébrale induite par un accident vasculaire cérébral provient de modèles animaux représentant l'ischémie globale et focale.

L'ischémie globale est le produit d'une réduction légère à sévère du flux sanguin cérébral dans tout le cerveau, qui peut survenir de manière aiguë ou chronique. Si le flux sanguin ne peut pas être rétabli dans un délai donné (selon la cause), des dommages permanents au cerveau ou la mort peuvent en résulter. Lorsque le flux sanguin est rétabli après une ischémie globale, une lésion de reperfusion peut survenir si le cerveau n'est pas protégé pharmacologiquement. De nombreuses maladies peuvent provoquer une ischémie cérébrale globale chronique telle que l'athérosclérose d'une artère cérébrale conductrice, le diabète, la drépanocytose, des arythmies cardiaques et des malformations cardiaques congénitales, tandis qu'une ischémie globale aiguë peut résulter d'une crise cardiaque.

L'ischémie cérébrale focale est moins sévère que l'ischémie globale mais plus fréquente à la fois cliniquement et en utilisant des modèles animaux expérimentaux. L'ischémie focale réduit l'apport sanguin à une région spécifique du cerveau où la mort neuronale immédiate ou retardée peut survenir. Cette zone de lésion est appelée zone ischémique centrale et est marquée par une ischémie sévère avec un flux sanguin tombant de 75 à 90 % de la ligne de base en conjonction avec la perte d'oxygène et de glucose, entraînant un épuisement rapide des réserves d'énergie. Une ischémie focale

sévère peut entraîner la mort des cellules cérébrales par nécrose des neurones dans le noyau ischémique, mais les cellules gliales peuvent être épargnées si le flux sanguin est rétabli tôt.

Autour du noyau ischémique se trouve une zone appelée pénombre où les cellules cérébrales sont maintenues structurellement intactes par les vaisseaux sanguins collatéraux mais fonctionnellement altérées.

La pénombre ischémique est une zone où la thérapie pharmacologique pourrait très probablement être efficace pour restaurer la perte de fonction. La perfusion sanguine de la pénombre ischémique est généralement trop faible pour maintenir l'activité électrique mais suffisante pour préserver les canaux ioniques et l'intégrité structurelle.

La recherche utilisant des modèles animaux d'AVC a fourni non seulement une compréhension des mécanismes pathologiques sous-jacents aux blessures après un AVC ischémique, mais aussi un moyen de développer une thérapie efficace pour prévenir et arrêter la pathologie grave associée à l'AVC. Bien que de nombreux modèles d'AVC aient été utilisés pour la recherche, y compris les primates non humains, les rongeurs sont plus souvent utilisés en raison de leur coût inférieur, de leur facilité de manipulation, de la caractérisation substantielle des attentes pathologiques des recherches antérieures et du potentiel de génie génétique.

L'ischémie focale expérimentale a généralement impliqué l'occlusion de l'ACM qui est la plus grande branche de l'artère carotide interne (ACI) qui alimente une partie du lobe frontal antérolatéral, la majeure partie du lobe temporal et le lobe pariétal. L'occlusion du MCA chez les animaux peut entraîner des déficits sensoriels et moteurs et des troubles cognitifs qui peuvent être surveillés, quantifiés et analysés par une variété d'outils de recherche lors de l'évaluation des médicaments.

FIGURE 8.5 (Voir encart de couleur.) Artères normales à la base du cerveau du rat (a) et approches pour induire une ischémie cérébrale focale à l'aide d'un filament de nylon introduit de l'ACI au MCA (b) et de l'occlusion thrombotique (c) du MCA. De telles occlusions du MCA imitent l'AVC ischémique humain et impliquent des parties du cortex et des régions sous-corticales, produisant une perte sensorielle et une parésie ou une paralysie du côté contralatéral du corps. Voir le texte pour les détails. Légende : ACA (artère cérébrale antérieure), MCA (artère cérébrale moyenne), PCA (artère cérébrale postérieure), ICA (artère carotide interne), ECA (artère carotide externe), CCA (artère carotide commune).

Dans le cadre de la thrombose artérielle cérébrale, les effets de l'AVC

thrombotique peuvent être induits expérimentalement par cautérisation ou par photothrombose de l'ACM, qui diffèrent de ceux dus à l'ischémie cérébrale induite par ligature mécanique ou occlusion intraluminale des artères cérébrales intracrâniennes (Figure 8.5).

Il existe deux approches chirurgicales couramment utilisées pour fournir un accès direct à la circulation artérielle des rongeurs. La première approche consiste à effectuer une craniotomie qui permet d'occlure l'accès aux branches distales de l'ACI, comme le MCA très utilisé, soit avec un neurofilament, soit par cautérisation. (Figure 8.5). D'autres types d'occlusions pour obtenir une ischémie focale ont été signalés, comme la photothrombose, la ligature d'un vaisseau artériel ou des médicaments provoquant une embolie locale, comme l'endothéline, un puissant vasoconstricteur.

Un premier rapport de Tamura et ses collègues ont décrit une approche qui obstrue l'ACM à proximité des artères lenticulostriées et produit l'infarctus à la fois du cortex et de la partie latérale du striatum. La figure 8.4 montre deux techniques populaires utilisées chez le rat pour induire une ischémie cérébrale focale.

Le modèle de suture intraluminale, développé par Koizumi et son équipe (koizumi) et Longa et son groupe, est sans aucun doute le modèle d'ischémie focale le plus fréquemment utilisé chez le rat et la souris, mais il est également l'un des plus difficiles à produire un résultat cohérent. Cela peut être dû en grande partie aux approches techniques variées, au modèle de rongeur, à l'âge des rongeurs et au sexe des rongeurs.

Le modèle monofilament intraluminal d'occlusion du MCA implique l'insertion d'un filament chirurgical dans l'artère carotide externe et son enfilage vers l'avant dans l'ACI jusqu'à ce que la pointe obstrue l'origine du MCA, entraînant un arrêt du flux sanguin et un infarctus cérébral ultérieur dans le MCA territoire (figure 8.5).

La technique a un certain nombre de variantes et peut être utilisée pour modéliser une occlusion permanente ou transitoire. Si la suture est retirée après un certain intervalle, une reperfusion contrôlée peut être obtenue accompagnée d'une pénombre ischémique, que la thérapie médicamenteuse peut cibler. Si le filament est laissé en place pendant 24 h, la procédure convient comme modèle d'occlusion permanente. Un avantage utile de l'occlusion du filament est qu'elle ne nécessite pas de craniectomie ou de craniotomie, ce qui peut entraîner des variables indésirables pour l'expérience.

Étant donné que le modèle de suture intraluminale obstrue la pointe de l'ACI intracrânienne, il ne peut pas être considéré comme une occlusion stricte de l'ACM.

Pour cette raison, la technique d'occlusion des filaments entraîne une zone ischémique plus large et une mortalité plus élevée que lorsque le MCA est directement occlus, en particulier lorsqu'une occlusion permanente est réalisée. Néanmoins, la technique d'occlusion des filaments est devenue la méthode la plus fréquemment utilisée pour imiter l'ischémie cérébrale focale permanente et transitoire chez le rat et la souris et a également été utilisée chez le lapin, gerbilles, et ouistitis. Cependant,

malgré leur utilité dans la recherche sur l'AVC, ces modèles ischémiques focaux ne sont pas toujours fiables. La chirurgie pour accéder et manipuler les vaisseaux cérébraux nécessite des mains habiles et expérimentées, et à des fins pratiques, les résultats peuvent varier d'un laboratoire à l'autre et même au sein d'un même laboratoire où les résultats sont souvent très variables. Mais les variabilités de la recherche sur l'AVC ne sont pas uniquement dues à des difficultés techniques.

Il convient de noter que les recherches intensives effectuées dans le passé et jusqu'à présent, en utilisant des modèles d'AVC expérimentaux, présentent de nombreuses lacunes techniques, comportementales et pathologiques pour imiter l'AVC humain, et un nombre considérable d'agents pharmacologiques ont été observés pour améliorer considérablement ou inverser les lésions tissulaires après que l'ischémie cérébrale chez les rongeurs n'ait pas été traduite en une utilisation clinique efficace. De nombreuses raisons ont été suggérées pour expliquer l'échec de ce banc au chevet du patient, et certaines de ces raisons ont été examinées ailleurs.

Une raison évidente du manque de succès dans la traduction des découvertes des rongeurs en thérapie efficace contre l'AVC chez l'homme est la différence fondamentale entre la circulation cérébrale des rongeurs, les réponses hémodynamiques au stress vasculaire et la tolérance relative à l'ischémie cérébrale par rapport à celles des humains. En plus des différences anatomiques et physiologiques entre les systèmes cérébrovasculaires des rongeurs et des humains, la plupart des accidents vasculaires cérébraux humains surviennent chez des personnes âgées, tandis que la majorité des modèles d'AVC animaux sont réalisés sur de jeunes rongeurs.

Ce manque de corrélation entre les petits mammifères tels que les rongeurs et le système vasculaire cérébral humain n'a produit aucun traitement efficace au cours du siècle dernier pour l'AVC ischémique humain autre que la thérapie fibrinolytique. Le seul traitement approuvé par la FDA pour le traitement de l'AVC ischémique aigu est le tPA thrombolitique, et curieusement, la recherche fondamentale initiale a été effectuée sur des lapins.

Aussi efficaces qu'ils soient lorsqu'ils sont correctement utilisés, les fibrinolytiques ont la limitation qui les rend inefficaces lorsqu'ils sont administrés après une fenêtre de temps de 3 h suivant le début de l'AVC ischémique. Cette fenêtre temporelle est souvent difficile à obtenir en raison de l'apparition des symptômes chez un patient victime d'un AVC qui attend souvent plusieurs heures ou plus avant de consulter un médecin aux urgences.

L'effet du grand nombre d'essais humains échoués qui ont suivi les résultats précliniques spectaculaires obtenus principalement à partir de la recherche sur les rongeurs a visiblement réduit les niveaux actuels de financement de l'industrie pharmaceutique pour investir dans la recherche de nouveaux agents neuroprotecteurs.

Une autre raison majeure du manque de progrès dans l'AVC ischémique peut être trouvée dans la différence entre le cerveau humain et celui de petits mammifères tels que les rongeurs, les souris et les lapins. Le cerveau humain est gyrencéphalique

(cortex compliqué de gyri et de sillons), et ceux de nombreux petits animaux sont lissencephalic (cortex lisse). Le cortex et le sous-cortex humains sont très organisés, ce qui comprend des noyaux gris foncé et des voies de matière blanche comme la capsule interne. De plus, le cerveau humain n'a pas la collatéralisation des vaisseaux cérébraux trouvés chez les rongeurs et autres petits mammifères, ce qui augmente leur vulnérabilité à l'ischémie.

Ces différences d'espèces entre le cerveau humain et le cerveau des rongeurs peuvent être atténuées lorsque des primates non humains sont utilisés pour imiter l'AVC ischémique humain.

C'est la recommandation de la Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR), un groupe de collaboration composé de membres de l'industrie, d'universitaires,¹ et d'autres nombreux enquêteurs indépendants.

Ce groupe s'est réuni pour discuter de l'échec de la découverte d'une thérapie qui pourrait être utile dans l'AVC humain et est arrivé à la conclusion que la recherche sur l'AVC bénéficierait de l'utilisation d'un animal doté d'un cerveau gyrencéphalique tel que les singes macaques rhésus.

Considérations éthiques pour l'utilisation de primates non humains dans les lésions du SNC

L'utilisation de macaques et d'autres primates non humains s'accompagne de défis éthiques qui doivent être pris en compte et qui impliquent la nécessité d'éradiquer ou de diminuer la douleur, le stress émotionnel et la dépression associés aux déficits neurologiques après un AVC expérimental. Ceci peut être réalisé dans une certaine mesure en fournissant une analgésie appropriée pendant et après la chirurgie et des soins vétérinaires intensifs pour compenser pendant la période de récupération. Le compromis en utilisant un modèle de primate non humain accélérerait probablement la découverte d'un traitement qui pourrait inverser ou limiter de manière significative les déficits neurologiques et cognitifs observés après un AVC humain ou animal.

Une autre considération plus vulgaire dans l'utilisation des primates non humains est leur coût élevé, le personnel technique spécialisé nécessaire, les soins vétérinaires et l'environnement de vie enrichi, facteurs qui peuvent décourager la plupart des chercheurs avec des budgets de recherche limités.

Il convient de souligner que l'utilisation d'une thérapie efficace contre l'AVC ischémique induit chez les primates non humains ne garantit pas le succès de l'AVC humain.

Un certain nombre d'exemples appuient cette conclusion. Par exemple, l'agent expérimental de piégeage radical NXY-059 a été utilisé chez des singes ouistitis 4 h après l'occlusion permanente du MCA et a obtenu d'excellents résultats thérapeutiques 10 semaines après le traitement, entraînant moins de déficits neurologiques et une

meilleure image neurohistologique par rapport aux témoins salins. Lorsque NXY-059 a été essayé dans un AVC ischémique humain dans une étude randomisée en double aveugle comprenant 3190 patients, il s'est avéré inefficace lorsqu'il a été administré 6 heures après le début de l'AVC.

Ainsi, les recommandations du groupe STAIR pour l'utilisation de primates non humains pour la recherche sur l'AVC ischémique n'ont pas été validées sauf pour un cas, l'utilisation de DMSO intraveineux. Après avoir examiné la vaste littérature sur les accidents vasculaires cérébraux, le DMSO semble être le seul agent qui a jusqu'à présent montré une neuroprotection significative dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques des primates non humains et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques humains. L'utilisation médicale du DMSO chez l'homme est discutée au chapitre 9.

Rôle du DMSO dans l'AVC expérimental

La région cérébrale vascularisée par l'ACM est la zone la plus fréquemment touchée suite à un infarctus cérébral. La raison est due à la grande taille de la MCA et au flux direct qu'elle reçoit à un angle de l'artère carotide interne (ACI) offrant le chemin le plus facile pour la thromboembolie. Le MCA est donc un vaisseau de choix dans l'étude des accidents vasculaires cérébraux chez l'animal.

Chez les primates non humains, le DMSO a été étudié chez 20 singes rhésus (*Macaca mulatta*) soumis à un AVC ischémique via une approche transorbitale pour visualiser et couper le MCA sous microscopie directe. Les animaux ont été divisés en quatre groupes : (1) simulacres, chirurgie mais pas d'occlusion (N = 2) ; (2) contrôles salins (N = 8), chirurgie et clippage de l'ACM ; (3) tonte du MCA et traitée avec 3 mg/kg de dexaméthasone (N = 5); (4) écrêtage du MCA et traité au DMSO (N = 5) 2,5 g/kg de solution à 50 % mélangée à du sérum physiologique. Tous les traitements ont été administrés 4 h après l'occlusion de l'ACM avec le clip toujours en place. Le clip de Mayfield d'occlusion a été retiré après 1 h 30 et une seconde dose intraveineuse de dexaméthasone ou de DMSO a été répétée pour tous les animaux traités 30 min après le retrait du clip. Tous les animaux ont subi un examen neurologique complet quotidiennement pendant 7 jours après l'occlusion du MCA. Après 7 jours, les animaux ont été sacrifiés pour une analyse neurohistologique. Des artériogrammes ont été réalisés chez tous les animaux avant occlusion, 30 min après occlusion, 1 ½ h après occlusion, et 30 min après le déclipsage du MCA (Figure 8.6). Le tableau 8.2 résume les résultats de l'examen neurologique après 16 h avec le clip MCA en place et à 7 jours après le retrait du clip.

Le débit sanguin cérébral moyen mesuré près de la MCA avant la tonte était de 89 ml/100 g de tissu/min. Cette valeur a chuté de 43 % à 54 % après le découpage de l'ACM et est essentiellement revenue aux valeurs de pré-occlusion sans différences significatives entre les groupes après le déclipsage. Les changements angiographiques

suivant l'occlusion de l'ACM peuvent être résumés comme suit. Un rétrécissement de l'ICA (spasme artériel ?) a été observé au niveau du siphon chez tous les animaux 30 min après l'occlusion du MCA (Figure 8.6). Tous les animaux, à l'exception de deux témoins salins, ont survécu à la coupure initiale du MCA. Les poids des tissus post-mortem ont montré un œdème du tissu cérébral atténué par le DMSO par rapport aux témoins de dexaméthasone ou de solution saline.

FIGURE 8.6 Artériogrammes de singes rhésus montrant une réponse vasculaire caractéristique après 1 ½ d'occlusion et 17 h lorsque le MCA a été désocclus. Témoin traité au sérum physiologique (a–c), traité au DMSO (d–f) et traité à la dexaméthasone (g–i) avant et après la désocclusion du MCA. Les panneaux (a), (d), (g) montrent la vascularisation de la pré-occlusion avant l'occlusion de l'ACM. Les traitements ont été administrés 4 h après avoir coupé le MCA et répétés peu de temps avant le retrait du clip. 1 h 30 après la tonte, aucun flux sanguin n'est observé remplissant l'ACM ou ses branches et un rétrécissement sévère de l'ACI au siphon est visible chez les témoins salins et traités à la dexaméthasone (flèches b, h), mais aucun rétrécissement de l'ACI n'est observé chez les traités au DMSO (flèche e). Après déclipsage à 17h30, le rétrécissement de l'ACI se poursuit chez les témoins (c flèche en gras) et la dexaméthasone (i flèche en gras). Pas de rétrécissement de l'ICA observé dans le DMSO (flèche en gras). De plus, l'artère péricaleuse et la vascularisation pariétale postérieure sont absentes chez les témoins salins (c double flèches) et significativement réduites dans la dexaméthasone (i double flèches). Dans le DMSO (flèches doubles f), ces vaisseaux se sont considérablement rétablis par rapport à l'artériogramme de pré-occlusion. (Adapté de la Torre, JC et Surgeon, JW, *Stroke*, 7(), 577, novembre-décembre 1976.)

Après 16 ½ h et avec MCA toujours occlus, la carotide rétrécie était toujours observée dans les groupes traités par solution saline et dexaméthasone. Aucun rétrécissement de l'ACI n'a été observé chez les animaux traités au DMSO (Figure 8.6).

La reperfusion des branches postérieures pariétales et temporales du MCA était plus prononcée 30 min après le déclipsage du MCA dans le DMSO que chez les témoins ou les animaux traités à la dexaméthasone. De plus, le gonflement du cerveau de l'hémisphère traumatisé examiné à l'autopsie était modérément élevé chez les témoins, légèrement réduit dans le groupe dexaméthasone et absent chez les singes traités au DMSO.

L'examen histologique post-mortem de l'hémisphère ischémique a révélé moins de dommages structuraux du pédoncule thalamique inférieur et moins de neurones chromatolytiques et gonflés dans le cortex pré-occipital et la région caudée-lentiforme

chez les animaux traités au DMSO par rapport aux témoins de dexaméthasone ou de solution saline. La région caudatolentiforme est une zone du cerveau alimentée par les branches lenticulostrées de la MCA, et parce qu'elles sont des artères terminales, les régions cérébrales qu'elles alimentent manquent d'un apport sanguin collatéral important. Ces artères terminales sont non seulement un site commun de thrombose mais sont également difficiles à traiter avec des thrombolytiques car elles restent localisées dans les régions où elles se terminent, telles que le caudé-putamen et la capsule interne.

TABLEAU 8.2

Déficits neurologiques observés chez les singes rhésus 24 h et 7 jours après l'occlusion de l'ACM et après aucun traitement (contrôle salin, N

Une amélioration significative a été observée dans l'état neurologique des animaux traités au DMSO après 24 h et après 7 jours suivant l'occlusion du MCA par rapport aux témoins salins et aux animaux traités à la dexaméthasone.

En plus de l'analyse au microscope optique, des régions sélectives du tissu cérébral de tous les groupes de singes macaques ont été examinées par microscopie électronique en aveugle au traitement. Les coupes de cerveau de l'hémisphère non traumatisé n'ont montré aucun signe de gonflement ou de distorsion des composants cellulaires, y compris une bonne préservation des synapses, des vésicules synaptiques et des neuropiles sans particularité. En revanche, l'hémisphère traumatisé chez les macaques traités à la dexaméthasone a montré un gonflement sévère des neurones près de l'occlusion du MCA et la perte d'un plasmalemme clairement délimité.

Les ribosomes et les particules osmophiles se sont agrégés dans tout l'espace intracellulaire rempli de liquide, tandis que les mitochondries des neurones semblaient subir des modifications dégénératives. La perte de mitochondries neuronales dans le tissu cérébral est connue pour réduire la synthèse d'énergie de l'ATP et rendre les neurones plus vulnérables aux dommages ischémiques. Les animaux traités à la dexaméthasone ont également montré un gonflement des boutons (terminaux axonaux) et une perte considérable de vésicules synaptiques. Ces vésicules stockent des neurotransmetteurs à la terminaison axonale qui sont libérés au niveau de la synapse et sont essentiels à la propagation de l'influx nerveux entre les neurones.

Des coupes de cerveau de macaques traités au DMSO ont montré un gonflement de certains boutons et vésicules synaptiques dans les neurones, mais les contacts synaptiques axo-dendritiques ont révélé une bonne conservation, et peu ou pas de dommages des mitochondries neuronales ou des neuropiles ont été appréciés. Il n'y avait pas d'expansion de l'espace extracellulaire ou de compression du neuropile par

rapport à la dexaméthasone ou à l'absence de traitement chez les animaux. Ces résultats ont montré significativement moins de dommages subcellulaires après un traitement au DMSO par rapport à la dexaméthasone ou aux macaques sans traitement. En particulier, la perte des terminaisons axonales et des vésicules synaptiques chez les singes traités à la dexaméthasone et au sérum physiologique, mais bien moindre après traitement au DMSO, implique une altération de la neurotransmission synaptique et un dysfonctionnement des voies sensori-motrices.

La réduction de l'œdème cérébral focal par le DMSO a été confirmée dans une étude utilisant une injection de chlorure ferrique dans le cerveau de rat pour induire la formation de peroxydation lipidique et de radicaux libres.¹ Le DMSO a provoqué une diminution de la formation de peroxydation cérébrale au site d'injection, telle que mesurée par la formation de NMDA, et une réduction significative de l'œdème tissulaire du cortex lésé lorsqu'il est administré avec ou sans le tocophérol antioxydant.

Une autre brève étude utilisant des babouins soumis à une occlusion MCA et traités avec du DMSO ou un coma DMSO-barbiturique est apparue moins définitive dans ses conclusions.³ Quatre babouins ont subi 6 h d'occlusion MCA temporaire et ont été traités avec 1 g/kg de DMSO intraveineux 30 min et 2 h après l'occlusion. La perfusion de DMSO a été poursuivie pendant les 8 heures suivantes à 1 g/kg. Les mêmes animaux traités au DMSO ont en outre reçu du pentobarbital à une charge de 30 mg/kg commencée 4 h après l'occlusion du MCA.

La perfusion continue de barbituriques a été titrée pour maintenir un EEG isoélectrique tout en ne permettant pas une réduction de la pression artérielle de plus de 15 %.² Ce groupe a été comparé à un groupe composé uniquement de DMSO de quatre babouins ayant reçu des doses similaires mais sans traitement au pentobarbital. Un score neurologique a été utilisé pour évaluer chacun des quatre babouins traités avec le DMSO-pentobarbital et le DMSO seul a donné lieu à un seul babouin sur quatre (25 %) avec une bonne survie et peu de déficits pour le DMSO seul et avec une bonne survie avec des déficits légers pour un. de quatre babouins ayant reçu du DMSO-pentobarbital.² Tous les babouins non traités avaient un taux de mortalité élevé et souffraient de graves déficits neurologiques. Cette étude a souligné le succès du DMSO chez seulement 1 des 4 babouins soumis à une occlusion MCA. Les raisons possibles de la différence dans les résultats de ceux utilisant des singes rhésus pourraient être la dose de DMSO qui était deux fois celle utilisée (2,5 g/kg contre 1 g/kg) et la vitesse d'administration (bolus contre perfusion lente) dans l'étude sur le babouin, ainsi que le fait que les cerveaux des primates diffèrent considérablement dans leur anatomie vasculaire et leur physiologie, y compris ceux des babouins et des singes rhésus.

Une différence majeure entre les babouins et les singes macaques est la plus grande vulnérabilité des babouins à l'occlusion MCA produisant un œdème marqué et un risque élevé de décès.^{4,5} Cette conclusion est étayée par le fait que l'occlusion du MCA dans l'étude sur les babouins utilisant le DMSO a entraîné une mortalité de 75 %

quel que soit le traitement utilisé et une mortalité de 100 % ou un résultat gravement mauvais chez 8 babouins non traités.³ Par conséquent, il est probable que la lésion MCA dans cette étude sur le babouin ait été trop sévère pour tester de manière adéquate la valeur du DMSO ou de tout autre traitement.

Une deuxième étude d'AVC ischémique utilisant le DMSO a été réalisée par l'équipe de la Torre chez 45 singes écureuils. Le taux de survie a été utilisé pour évaluer l'efficacité de chaque traitement au bout de 7 jours. La MCA gauche a été accédée par une craniectomie rétro-orbitaire et occluse avec un petit clip de Mayfield pendant 4 h. Les animaux ont été séparés au hasard en groupes de 5 animaux/groupe à l'exception du DMSO uniquement, qui comprenait 10 animaux. Les traitements suivants ont été administrés par voie intraveineuse : Groupe 1, sérum physiologique ; Groupe 2, DMSO 1 g/kg en solution à 50 % ; Groupe 3, hémodilution (HD) avec une solution de dextrane à 6 % pour réduire l'hématocrite de 50 % ; Groupe 4, oxygène hyperbare (HBO) pression de 2 atmosphères pendant 4 h ; Groupe 5, DMSO + HBO ; Groupe 6, DMSO + HD. Cette étude a été motivée par des résultats controversés concernant l'utilité de l'OHB et de la HD dans l'AVC expérimental.

Les résultats de cette étude ont confirmé la valeur potentielle du DMSO dans l'infarctus cérébral. Sept jours après chaque traitement, 8 des 10 animaux traités au DMSO étaient vivants avec 2 animaux présentant une légère parésie du côté controlatéral. Les animaux traités avec du DMSO-HD ou du DMSO-HBO avaient un taux de survie de 50 % et 75 %, respectivement, avec des déficits neurologiques légers à modérés. Les animaux ayant reçu une seule HD ou HBO ont montré des taux de survie de 34 % et 75 %, respectivement, mais les résultats neurologiques allaient de déficits modérés à graves impliquant une hémiparésie, une léthargie et un manque de vigilance. L'association du DMSO à l'HBO ou à la HD n'a pas semblé améliorer les résultats neurologiques après l'occlusion du MCA lorsque les animaux ont été examinés au bout de 7 jours.

L'utilisation uniquement de HBO ou de HD a suggéré que ces thérapies en elles-mêmes n'étaient pas utiles pour fournir une neuroprotection au tissu cérébral après un infarctus de la MCA. Le manque de neuroprotection par ces agents était évident malgré l'oxygénation accrue des cellules cérébrales vraisemblablement offerte par l'HBO et l'augmentation du flux sanguin cérébral apparemment fournie par la MH, comme suggéré par des études précédentes.

Nous savons maintenant que, bien que HBO soit connu pour augmenter l'oxygène dans les tissus, y compris le cerveau, il réduit le CBF en réduisant le puissant vasodilatateur de l'oxyde nitrique tout en augmentant la vasoconstriction hyperoxique. À l'inverse, la HD augmente le CBF mais réduit l'apport d'oxygène au cerveau en diminuant le nombre de globules rouges dans la circulation.

Au début des années 1980, lorsque l'étude sur le singe écureuil a été réalisée, La HD était une technique considérée comme bénéfique dans le traitement de l'AVC ischémique aigu. Elle consistait principalement à administrer du dextrane de bas poids

moléculaire afin d'augmenter le flux sanguin cérébral en faisant chuter les taux d'hématocrite et d'hémoglobine d'environ 25 à 50 %. Cependant, des études multicentriques randomisées n'ont depuis montré aucun avantage pour cette approche lorsqu'elle est appliquée à l'AVC ischémique chez l'homme. De même, il a été théorisé que l'HBO était bénéfique chez les patients victimes d'un AVC dont l'approvisionnement en sang était compromis par la lésion ischémique et, par conséquent, on pensait qu'augmenter l'apport d'oxygène réduirait l'étendue des dommages au cerveau en limitant l'hypoxie. Cependant, une revue systématique des preuves indique maintenant que cette technique ne s'est pas avérée bénéfique chez les patients victimes d'un AVC.

Ces résultats suggèrent qu'un équilibre subtil entre le CBF et l'oxygénation est indispensable à un agent pour contrer l'hypoxie et l'ischémie observées après un AVC. Cet équilibre entre le CBF et l'oxygénation des tissus organiques peut être fourni par le DMSO, qui augmenterait à la fois le CBF et l'apport d'oxygène.

Il n'est donc pas surprenant, en examinant l'utilisation du DMSO associé à la HD ou à l'HBO, qu'aucune synergie n'ait été observée lorsque ces traitements combinés ont été comparés au DMSO administré seul après occlusion du MCA chez le singe écureuil. En fait, la combinaison de DMSO avec HBO ou HD peut avoir baissé d'un cran ou deux par rapport à l'efficacité du DMSO administré seul. Néanmoins, les animaux traités ont montré moins de parésie par rapport aux animaux non traités et étaient plus alertes après la récupération d'un AVC, mais uniquement lorsque du DMSO a été ajouté à HBO ou à HD. La gerbille de Mongolie est un animal qui a été utilisé dans la recherche sur les accidents vasculaires cérébraux ischémiques car il lui manque une artère communicante postérieure dans le cerveau qui fait partie du cercle de Willis. La fonction du cercle de Willis est de fournir du sang au cerveau et aux structures environnantes en créant un anneau lâche de collatérales à la circulation cérébrale à partir des deux ICA et d'une artère basilaire. L'absence de l'artère communicante postérieure signifie que la ligature unilatérale d'une artère carotide commune peut entraîner un infarctus cérébral ipsilatéral de tout l'hémisphère. Environ 300 de ces gerbilles ont été utilisées pour tester si le DMSO pouvait protéger le cerveau d'un infarctus ischémique après la ligature de l'artère carotide commune. Les résultats de cette immense étude ont montré que le traitement au DMSO réduisait considérablement le volume de l'infarctus cérébral, comme le révèle la coloration au bleu trypan par rapport au traitement salin.les contrôles.

La réduction du volume de l'infarctus après traitement au DMSO a été confirmée par Shimizu et ses collègues² en utilisant la méthode d'occlusion de filament pour le MCA pour créer un infarctus cérébral focal. Le DMSO à des doses de 0,1 à 1,0 ml injecté par voie intrapéritonéale 30 min avant l'infarctus a entraîné un volume d'infarctus significativement inférieur à celui des témoins non traités.

Un soutien supplémentaire pour la réduction du volume de l'infarctus avec la thérapie DMSO a été obtenu chez le rat par Bardutzky et ses collègues.⁰ Cette étude

était unique en ce sens qu'elle examinait différents moments d'administration du médicament par rapport à l'apparition de l'ischémie dans le même cadre expérimental. De plus, il a déterminé si le DMSO augmente le flux sanguin cérébral pour prévenir les blessures après une ischémie cérébrale focale. Il a ensuite évalué l'état neurologique des rats survivants chez les animaux traités et non traités. Ainsi, l'étude a évalué les effets du DMSO sur l'évolution spatio-temporelle de la lésion ischémique en utilisant la perfusion quantitative et l'IRM et a examiné l'influence du DMSO sur la mécanique du flux sanguin cérébral.⁰ L'ischémie cérébrale focale permanente a été induite en utilisant la technique d'occlusion des filaments intraluminaux dans l'ACM. Il a été constaté que le DMSO administré à 1,5 g/kg entraînait une réduction très significative de la taille de l'infarctus lorsque la perfusion était initiée 20 h avant ou 1 h après l'occlusion du MCA. Le DMSO était également efficace pour réduire le volume de l'infarctus à une dose de 0,75 g/kg initiée 1 h après l'occlusion, mais l'étendue de la neuroprotection était moins robuste par rapport à la dose plus élevée de 1,5 g/kg.

Les scores neurologiques 24 h après l'occlusion du MCA étaient significativement améliorés lorsque le DMSO était administré 20 h avant l'occlusion par rapport au groupe sans traitement. De plus, le DMSO administré 1 h après l'occlusion a également été amélioré par rapport aux témoins.

La neuroprotection par le DMSO a été démontrée dans le groupe de survie à 3 jours avec 50 % des animaux non traités mourant prématurément entre 48 et 72 h après l'occlusion du MCA, mais aucun rat n'est décédé prématurément dans le groupe DMSO ayant reçu 1,5 g/kg de DMSO à partir de 1 h après le MCA. occlusion.

Le débit sanguin cérébral dans l'hémisphère ischémique qui a été réduit à une moyenne de 3 % par rapport à l'hémisphère non ischémique chez les animaux témoins non traités est resté constant dans les groupes témoins et DMSO sans différences significatives. Cette étude a démontré une neuroprotection robuste à l'aide de DMSO dans un modèle largement utilisé et établi d'ischémie cérébrale focale permanente.⁰ L'effet neuroprotecteur du DMSO a été démontré in vivo par imagerie de diffusion et de perfusion, par notation neurologique et à l'autopsie par le volume de coloration au tétrazolium de la région infarctée. Les doses efficaces de DMSO utilisées étaient également cliniquement pertinentes et se sont avérées bien tolérées chez l'homme.

L'effet du DMSO sur le métabolisme énergétique et la fonction après une ischémie cérébrale et une réoxygénation n'avait pas été étudié en détail avant 1991. Une étude de Gilboe et ses collègues ont rapporté les effets métaboliques et fonctionnels suivants du DMSO au cours d'une période de réoxygénation de 14 minutes du cerveau ischémique du chien isolé. Les gaz du sang, l'EEG, les potentiels évoqués auditifs, le taux métabolique cérébral du glucose (CMR_{glc}) et le taux métabolique cérébral de l'oxygène (CMRO₂) ont été surveillés tout au long de l'expérience.

À la fin de l'étude, des échantillons de cerveau ont été prélevés pour mesurer les phosphates à haute énergie du tissu cérébral, la teneur en glucides et la matière

réactive à l'acide thiobarbiturique (le TBAR est un indicateur de la peroxydation lipidique). Après 60 min de réoxygénation dans les cerveaux ischémiques de 14 min non traités, les marqueurs de lésions tissulaires, y compris le lactate, l'adénosine monophosphate (AMP), la créatine (Cr), la concentration intracellulaire en ions hydrogène (H^+) et les valeurs TBAR étaient significativement plus élevées que le tissu cérébral non lésé, et les molécules énergétiques ATP, créatine phosphate (PCr), CMRglc, CMRO₂ et les valeurs de charge énergétique (EC) étaient significativement inférieures par rapport aux échantillons de contrôle cérébraux normoxiques.² Dans les cerveaux exposés au DMSO, les valeurs TBAR étaient proches des niveaux de contrôle et une récupération marquée de l'EEG et des potentiels évoqués auditifs a été observée dans les cerveaux traités avec le DMSO. La restauration des potentiels évoqués auditifs et l'EEG suggèrent que le DMSO est impliqué dans la préservation et la restauration des structures de la membrane cellulaire dans le cerveau soumis à l'ischémie.

Le traitement au DMSO a également augmenté de manière significative les valeurs d'ATP, de CMRO₂ et de PCr dans les cerveaux post-ischémiques et a réduit le lactate et la créatine nocifs par rapport aux cerveaux non traités. Ces résultats ont indiqué que le DMSO semble se rapprocher de la normalisation du métabolisme cérébral pendant la reperfusion post-ischémique, une découverte qui pourrait expliquer en partie son bénéfice suite à des agressions ischémiques du cerveau. Cet effet peut ne pas être totalement dû au piégeage des radicaux libres par le DMSO, car la réduction des radicaux libres seule après une ischémie n'améliore pas la récupération du métabolisme cérébral. Une explication plus probable de l'action neuroprotectrice du DMSO a à voir avec la restauration partielle à la normale du métabolisme énergétique des cellules cérébrales ischémiques avant que l'échec bioénergétique ne s'installe. Ce résultat est étayé par des preuves montrant l'effet du DMSO sur l'augmentation des carburants énergétiques, l'ATP et la PCr, tout en réduisant la consommation d'oxygène cellulaire et le dysfonctionnement synaptique.³ À cet égard, il a été rapporté que le DMSO augmente la latence de la dépolarisation anoxique des neurones après une ischémie cérébrale aiguë.

Il est important de souligner que lorsqu'une défaillance bioénergétique survient pour une raison quelconque, le métabolisme des cellules cérébrales diminue rapidement et la cellule entame un processus menant à la nécrose et à la mort. Lorsque l'ischémie cérébrale se produit, la source d'ATP sous forme d'oxygène et de glucose peut rapidement diminuer en raison d'un apport insuffisant du flux sanguin cérébral, un processus qui conduit à l'épuisement ou à l'arrêt de la phosphorylation oxydative. La phosphorylation oxydative est la voie métabolique dans les mitochondries des cellules cérébrales où se déroule le cycle de l'acide citrique, où les enzymes et l'énergie sont libérées par l'oxydation des nutriments pour générer de l'ATP. L'ATP est la molécule qui fournit l'énergie aux cellules et permet le fonctionnement du métabolisme cellulaire. Une fois que les mitochondries, ou le processus qui catalyse la synthèse de l'ATP, sont irréversiblement endommagées, comme cela peut arriver dans

un accident vasculaire cérébral ischémique, aucun agent ou intervention neuroprotecteur ne peut inverser la mort neuronale. Ce qui est important à propos de ce concept simple, c'est l'impression erronée que certains chercheurs distillent à partir d'études où une lésion mortelle est créée, une mort neuronale irréversible est obtenue, un traitement par un agent neuroprotecteur putatif est administré, un échec à inverser la mort neuronale et ses conséquences est observé, et une conclusion sur l'échec de l'agent est supposée.

Dans des circonstances inhabituelles, l'agent neuroprotecteur ne peut qu'empêcher la lésion cérébrale de s'étendre ou potentiellement protéger les cellules cérébrales blessées de la mort, comme cela peut être le cas dans la pénombre ischémique où les neurones peuvent rester en sommeil jusqu'à la renaissance ou la mort.

Un exemple en est l'efficacité relative du tPA, le seul traitement approuvé par la FDA pour l'AVC ischémique. Des études ont montré que dans la fenêtre de temps de 3 à 4 heures et demie où le tPA est le plus efficace, 2 % des patients reviennent à la normale spontanément sans traitement, tandis que 13 % supplémentaires reviennent essentiellement à la normale s'ils sont traités par le tPA.⁴ Cette découverte indique que même lorsqu'une partie du cerveau est encore considérée comme récupérable après un AVC ischémique aigu, les chances de ramener le patient à un état de pré-occlusion après le meilleur traitement disponible à l'heure actuelle sont en effet limitées. Le préjudice potentiel de la thrombolyse du tPA est une autre considération du potentiel de neuroprotection par un agent pharmacologique. On s'est également beaucoup inquiété du fait que le tPA puisse nuire aux patients. Par exemple, le pourcentage de patients qui développent des hémorragies intracérébrales symptomatiques a été rapporté augmenté par le traitement par tPA de 0, % chez les patients traités par placebo à 6,4 % chez les patients traités par tPA.

C'est peut-être la raison pour laquelle certaines expériences testant la capacité potentielle du DMSO dans diverses lésions du cerveau et de la moelle épinière montrent un succès partiel ou incomplet dans la prévention ou l'inversion des dommages causés par la lésion. Le succès et le bénéfice de tels traitements doivent être évalués en fonction de la gravité de la blessure, du bénéfice relatif d'un placebo ou de l'absence de traitement et de la sécurité de l'agent expérimental. En ce sens, la capacité du DMSO à empêcher la peroxydation lipidique et à augmenter les phosphates à haute énergie tels que l'ATP et le PCr face au tissu cérébral susceptible d'une défaillance bioénergétique constitue une avancée spectaculaire dans le domaine de la neuroprotection qui nécessite une exploration plus approfondie.

L'examen d'une autre propriété du DMSO qui semble être à la base de l'action des thrombolytiques comme le tPA, l'acide acétylsalicylique (aspirine) et le bisulfate de clopidogrel (Plavix) est leur action dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, une condition qui résulte généralement d'une ischémie cérébrale prolongée. De nombreuses études ont montré que la thrombose du cerveau est la principale cause d'accident vasculaire cérébral. Une thrombose cérébrale peut survenir lorsqu'un caillot

sanguin bloque partiellement ou complètement un vaisseau cérébral. Le caillot ou le thrombus est causé par une activation inappropriée du processus hémostatique dans un vaisseau cérébral non blessé ou légèrement blessé par l'agrégation de plaquettes qui forment un bouchon plaquettaire. Le caillot peut adhérer à la paroi du vaisseau et entraver ou couper complètement le flux sanguin cérébral, entraînant la mort des tissus. Le traitement de la thrombose cérébrale peut être initié dès que le diagnostic est confirmé. Celles-ci consistent à utiliser des thrombolytiques tels que le tPA, le clopidogrel et l'aspirine pour briser le caillot constitué de plaquettes majoritairement agrégées. Des anticoagulants (anticoagulants) peuvent être administrés après la désagrégation plaquettaire pour empêcher la formation de caillots supplémentaires.

Il a été démontré que le DMSO administré à raison de 2 g/kg 6 h après un accident vasculaire cérébral embolique prévient la thrombose chez les chiens bâtards soumis à une embolie introduite dans le MCA. On a observé que les animaux traités au DMSO avaient un comportement normal et aucun déficit neurologique après l'embolisation expérimentale. En revanche, trois des neuf animaux témoins sont morts après embolisation, montrant des infarctus importants du thalamus, de la capsule interne et du cortex piriforme, tandis que les survivants présentaient une hémiparésie contralatérale et une altération de la conscience. Les auteurs de cette étude ont postulé que les actions positives du DMSO dans la période post-ischémique pouvaient être dues à son action en tant que désagrégateur plaquettaire. Cette idée semblait raisonnable car des études antérieures avaient montré que des agents, tels que le méthohexital et dans ce cas le DMSO, sont capables de protéger la membrane endothéliale dans les vaisseaux sanguins ischémiques, permettant ainsi à la prostacycline d'être libérée des cellules endothéliales au site de l'ischémie pour inhiber les plaquettes. agrégation. Cette notion est à la base de l'utilisation du tPA pour dissoudre les caillots des vaisseaux cérébraux constitués d'agrégats plaquettaires et de clopidogrel ou d'aspirine afin d'empêcher une nouvelle agrégation plaquettaire.

L'hypothèse selon laquelle le DMSO pourrait fonctionner comme un désagrégateur plaquettaire a été confirmée dans une étude ultérieure sur des rats dont les artères carotides avaient été obstruées.

Dujovny et son équipe ont examiné expérimentalement des artères carotides occluses en utilisant la microscopie électronique à balayage et observé dans ces vaisseaux des dépôts importants de plaquettes, d'amas de globules rouges, de fibrine et un aplatissement endothélial chez des animaux témoins non traités. Les animaux traités avec du DMSO intraveineux (2 g/kg) administré 1 h avant l'occlusion carotidienne ont révélé une conservation endothéliale et aucune agglutination de plaquettes ou de fibrine.

Les résultats de Dujovny et al. ont suggéré que l'action bénéfique du DMSO dans les traumatismes cérébraux expérimentaux et l'ischémie cérébrale pourrait être due, au moins en partie, aux effets protecteurs du DMSO sur la microcirculation en diminuant l'agrégation plaquettaire et en empêchant ainsi l'évolution d'une lésion de reperfusion

post-ischémique.

Cet effet sur les plaquettes du DMSO semble tout à fait plausible dans la mesure où le traitement actuel de la thrombose artérielle consiste à administrer des désagrégateurs plaquettaires tels que les inhibiteurs de la cyclooxygénase (aspirine), les inhibiteurs des récepteurs de l'ADP (clopidogrel, ticlopidine), les inhibiteurs de la recapture de l'adénosine (dipyridamole), PDE les inhibiteurs (cilostazol) et les antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa qui peuvent bloquer le récepteur plaquettaire du fibrinogène (tirofiban). À quelle classe de médicaments antiplaquettaires le DMSO pourrait appartenir reste à déterminer.

Le DMSO dans les blessures causées par les impact de projectiles au cerveau

D'un point de vue historique, l'une des créations les plus misérables introduites dans la société est l'invention du pistolet non pas pour la chasse ou le tir à la cible, mais dans le seul but de tuer des gens. Depuis les années 1970, les décès par arme à feu ont augmenté de façon spectaculaire aux États-Unis chaque année. Les statistiques indiquent qu'en 1988, il y avait environ 34 000 décès par balle aux États-Unis et beaucoup d'entre eux étaient des blessures par balles crâniennes. À titre de comparaison, les statistiques du Canada montrent 1450 décès dus à des blessures par balle à peu près au cours de la même période. Dans les grandes villes américaines, les blessures par balle à la tête sont la principale cause de tous les traumatismes cérébraux.

Les balles tirées par des armes à feu ont tendance à être classées comme à faible vitesse (<300 m/s) ou à haute vitesse (>300 m/s), mais il s'agit d'une technicité puisque les balles à haute et basse vitesse agissent de la même manière en créant leur pathologie. Les blessures causées par des impact de projectiles à haute ou basse vitesse à la tête ont tendance à créer une cavité temporaire qui produit des lésions par éclatement des tissus, y compris des vaisseaux sanguins. Lorsque les principaux vaisseaux sanguins sont endommagés et que le saignement ne peut pas être arrêté, le patient mourra probablement des suites d'une perte de sang sur le site de la blessure.

La trajectoire d'une balle à travers le cerveau a une signification majeure car elle écrase les structures le long de sa trajectoire. Les balles qui traversent le tronc cérébral ou les chambres ventriculaires où se trouve le liquide céphalo-rachidien sont particulièrement mortelles.

Les blessures par balle à la tête sont presque toujours mortelles et, dans le meilleur des cas, peuvent laisser la victime avec un handicap neurologique grave. On estime que les deux tiers des victimes d'une balle dans la tête meurent avant d'atteindre un hôpital.

Lorsqu'une balle à grande vitesse frappe la tête, le crâne se brise souvent en petits

morceaux, créant non seulement plus de blessures au cerveau, mais aussi une source d'infection. Les blessures par balle à la tête sont classées comme pénétrantes, là où la balle reste logée dans le cerveau, ou perforantes là où la balle sort du cerveau.

Si le patient avec une blessure par balle à la tête arrive à l'hôpital, un certain nombre de systèmes critiques doivent être traités si le patient veut survivre. Ceux-ci incluent le traitement d'une PIC élevée, d'une faible oxygénation, de l'hypertension, d'une baisse du débit sanguin cérébral et d'une résistance cérébrovasculaire croissante qui doivent être traitées de manière agressive si le patient veut survivre avec de bons résultats. Si un hématome est confirmé par tomodensitométrie, une craniotomie et une évacuation chirurgicale du caillot peuvent être réalisées, mais une PIC élevée peut persister. La pression élevée dans le cerveau peut répondre au traitement au mannitol, mais un effet de rebond où l'ICP revient plus haut qu'avant le traitement au mannitol est souvent observé.

Lorsque les patients sont profondément comateux et qu'il y a peu de preuves de la fonction du tronc cérébral en l'absence d'hématome intracrânien qui pourrait être à l'origine du coma, une issue fatale est presque toujours certaine.

Une étude importante a été rapportée par Brown et ses collègues de la division de neurochirurgie des hôpitaux et cliniques de l'Université de Chicago, un hôpital classé comme centre de traumatologie de niveau 1. Les centres de traumatologie sont conçus pour soigner les blessures graves telles que les accidents de voiture, les explosions et les blessures par balle.

L'étude de Brown et ses associés a été motivée par le taux horrible de décès dus à des blessures par balle à la tête observés dans de nombreuses grandes villes américaines, y compris Chicago, dans les années 1980, qui se poursuivent lamentablement à ce jour. L'objectif de l'étude était de découvrir l'utilité clinique du mannitol comme traitement pour une blessure par impact de projectile simulant une blessure par balle à la tête et de comparer cet osmolyte à des témoins non traités. De plus, comme le DMSO s'était déjà révélé efficace dans les traumatismes cérébraux des primates non humains et dans les lésions cérébrales ischémiques focales, les effets du mannitol ont également été comparés à ceux des animaux traités au DMSO.

Sept singes rhésus ont été inclus dans l'étude. Après l'anesthésie, les singes ont été surveillés pour l'ICP, le débit sanguin cérébral, la CPP, la résistance cérébrovasculaire, la pression artérielle et le taux métabolique cérébral de consommation d'oxygène, ainsi que les gaz sanguins et l'hématocrite. Un impact de projectile à plomb BB a été tiré à une vitesse de 90 m/s à travers un trou de bavure pratiqué dans l'hémisphère cérébral droit. Les animaux ont reçu soit du mannitol (0,05 g/kg, solution à 25 %), soit du DMSO (0,05 g/kg dans une solution à 50 %) en bolus intraveineux 1 h après la blessure, et ces doses ont été répétées lorsque l'ICP dépassait la pression de 20 mm Hg. Tous les paramètres ont été mesurés 1 h après le début du traitement. Les animaux ont été sacrifiés 6 h 30 après les dernières mesures. Les résultats sont résumés dans les figures 8.7 à 8.10.

L'ICP a augmenté chez tous les animaux 1 min après la blessure et a diminué de manière significative 1 h après le DMSO, atteignant les niveaux pré-blessure après 6 h.

Chez les animaux non traités, la pression artérielle moyenne a brièvement augmenté après la blessure et a diminué progressivement pendant les 6 heures suivantes jusqu'à la mort. Le DMSO a radicalement inversé le processus hypotenseur 1 h après la blessure (Figure 8.7).

Le DMSO a pu stabiliser la pression artérielle moyenne, le débit sanguin cérébral, le CPP et le taux métabolique de consommation d'oxygène 1 h après le traitement. L'ICP a également été réduite aux niveaux d'avant blessure par le DMSO.

FIGURE 8.10 Le RPC est tombé à près de la moitié des valeurs de base dans les 10 minutes suivant la blessure et a été inversé par le DMSO (triangles). Deux heures après le traitement au DMSO, les valeurs de CPP étaient revenues à la ligne de base contrairement aux animaux non traités (cercles noirs). (Adapté de Brown, FD et al., Ann. NY Acad. Sci., 1, 245, 1983.)

Le débit sanguin cérébral a augmenté de façon marquée après le DMSO (figure 8.8), et cette augmentation était parallèle à celles observées pour le taux métabolique cérébral d'oxygène (figure 8.9) et le CPP (figure 8.10) par rapport à des diminutions significatives chez les animaux non traités.

La CPP est la différence entre la pression artérielle moyenne et la PIC et représente le gradient de pression vasculaire à travers les lits cérébraux. Il est maintenant bien reconnu qu'un faible débit sanguin cérébral et une PPC sont potentiellement nocifs chez les patients ayant subi un traumatisme cérébral et sont associés à de mauvais résultats.

Ce qui est moins clair, c'est si la modification du débit sanguin cérébral ou de la RPC entraînera une amélioration clinique. L'étude de Brown et al. suggère que le cerveau traumatisé nécessite une PPC normale avant qu'un débit sanguin cérébral adéquat et un métabolisme de l'oxygène satisfaisant puissent être atteints. Cette réflexion est désormais soutenue par les travaux des chercheurs de la Brain Trauma Foundation.

En ce qui concerne la capacité du DMSO à stabiliser la pression artérielle moyenne après une blessure par impact de projectile, plusieurs études ont documenté que le traumatisme cérébral s'aggrave chez les patients qui subissent des épisodes d'hypotension dans les premières heures après la blessure.

DMSO comparé au mannitol dans les blessures par impact de projectile

Sur la base des résultats positifs obtenus avec le DMSO par rapport à l'absence de traitement après une blessure par impact de projectile au cerveau, une autre étude a été conçue par Brown et ses collègues. Cette étude a comparé le DMSO au traitement standard des traumatismes cérébraux, le mannitol, à la suite d'une blessure par impact de projectile au cerveau. Alors que le mannitol s'est avéré meilleur que l'absence de traitement pour chaque paramètre mesuré, le CPP, la pression artérielle moyenne, le débit sanguin cérébral et le métabolisme de l'oxygène ont indiqué que le DMSO était largement supérieur au traitement au mannitol. La conclusion des auteurs à partir de ces résultats était que cette différence indiquait que le DMSO est un agent plus efficace que le mannitol dans leur modèle de blessure et peut être due à de nombreux facteurs incalculables, y compris la capacité du DMSO à maintenir un bon débit cardiaque après une ischémie cardiaque, un problème souvent observé compliquant un traumatisme cérébral.

DMSO dans la recherche sur le vieillissement

L'espérance de vie humaine moyenne aux États-Unis est passée de 50 à 78 ans chez les hommes et 80 ans chez les femmes au cours des 100 dernières années. Selon les projections du US Census Bureau, d'ici 2050, un Américain sur cinq aura 65 ans ou plus, et au moins 400 000 auront 100 ans ou plus. Certains futuristes pensent que des changements encore plus radicaux sont à venir, notamment des traitements médicaux qui pourraient ralentir, arrêter ou inverser le processus de vieillissement et permettre aux humains de rester en bonne santé et productifs jusqu'à l'âge de 120 ans ou plus.

La recherche sur le vieillissement est maintenant au centre de milliers de laboratoires qui incluent des études sur la télomérase, les cellules souches, l'énergie et la formation de radicaux oxygénés. De plus, la manipulation des mécanismes cellulaires et moléculaires qui prolongent la durée de vie, tels que la prévention des dommages à l'ADN et le génie génétique, ainsi que les objectifs de mode de vie, impliquant une alimentation saine, de l'exercice et une évaluation des risques de maladie, est un mécanisme important pour prolonger la vie en bonne santé.

Le vieillissement est un processus complexe régi par diverses voies moléculaires et événements biochimiques, et il n'est pas trop surprenant que la durée de vie soit le résultat d'une variété de processus intégrés. C'est cette diversité de processus qui fait qu'il est difficile de comprendre le vieillissement exclusivement en termes de mécanismes moléculaires ou génétiques. Alors qu'une approche de recherche pour étudier la longévité peut se concentrer sur l'identification des processus biochimiques et biophysiques spécifiques du vieillissement, une autre approche devrait promouvoir la compréhension des phénotypes du vieillissement et de leur variabilité.

La plupart des recherches sur l'allongement de la durée de vie se font actuellement à l'aide d'un ver rond appelé *Caenorhabditis elegans*. Ce nématode est un organisme non infectieux, non pathogène et non parasite. *C. elegans* est un nématode transparent d'environ 1 mm de long qui est devenu un organisme modèle pour la recherche sur le vieillissement. *C. elegans* est un organisme très primitif qui partage néanmoins un grand nombre des activités biologiques essentielles qui sont au cœur de la biologie humaine. Aussi simple que soit cet organisme, il possède un système nerveux qui ne contient que 302 neurones et environ 7000 synapses, alors que le cerveau humain compte environ 100 milliards de neurones et probablement mille fois plus de synapses.

Son système nerveux simple semble lui permettre d'exprimer un comportement et même un apprentissage rudimentaire.

Une autre caractéristique utile de *C. elegans* est sa transparence, un détail qui permet l'étude de la différenciation cellulaire et du développement cellulaire, caractéristiques importantes dans l'étude du vieillissement.

Le prix Nobel de physiologie ou médecine a été décerné en 2002 à Sydney Brenner, Robert Horvitz et John Sulston, pour leurs découvertes concernant la régulation génétique du développement des organes et la mort cellulaire programmée (apoptose) et la contribution significative d'organismes expérimentaux tels que *C. elegans*. Ces travaux ont beaucoup contribué à notre compréhension de la physiologie et de la physiopathologie humaines.

C. elegans peut être utilisé pour tester des composés pouvant avoir un effet sur le vieillissement et la longévité. L'utilisation de *C. elegans* est une approche utile pour étudier la longévité car le ver a une durée de vie conventionnelle rapide d'environ 14 à 20 jours, est de petite taille, est facile à entretenir en laboratoire et possède une puissante boîte à outils génétique où la manipulation du génome en ajoutant, en supprimant ou en modifiant des gènes spécifiques déjà connus pour allonger la durée de vie peut être réalisé par des procédures relativement routinières. Le ver peut être congelé à -80°C et conservé pendant 10 ans avec une bonne survie.

Le DMSO a été utilisé dans plusieurs études en tant que solvant pour des composés rapportés comme prolongeant la durée de vie de *C. elegans*, mais il n'a pas été déterminé dans ces études si le DMSO était inerte ou jouait un rôle dans le prolongement de la durée de vie.

En supposant que le DMSO était inerte, les auteurs n'ont pas remarqué de fonction positive du DMSO sur la durée de vie de *C. elegans*.

Cependant, il a été récemment rapporté que le DMSO lui-même prolonge la durée de vie de *C. elegans*. Une étude de Wang et al. a révélé que le DMSO prolonge la durée de vie de *C. elegans* de manière dose-dépendante. La durée de vie moyenne de *C. elegans* a augmenté avec le traitement au DMSO de 15% et 23% à des doses allant de 0,01% à 2% et a atteint un maximum à 0,5%. A des concentrations de 5%, le DMSO a diminué la durée de vie moyenne de *C. elegans*, indiquant que le DMSO est

toxique à cette concentration. Cette étude a également tenté de clarifier le mécanisme sous-jacent du DMSO pour augmenter l'extension de la durée de vie chez ce nématode modèle. Plusieurs essais ont suggéré que le DMSO augmente la durée de vie de *C. elegans* en modulant l'expression des gènes. Ces essais ont indiqué que le DMSO modulait l'expression des gènes dans la voie de signalisation de l'insuline/IGF-1 (Wang). L'analyse génétique a suggéré que le DMSO ne fonctionnait pas par le biais d'une restriction alimentaire ou d'une résistance thermique puisqu'il n'y a pas eu d'extension de la vie par le DMSO pendant le stress thermique de cet organisme.

La découverte des propriétés anti-vieillessement du DMSO à partir de l'étude de Wang et al. fournit une bonne base pour essayer le DMSO dans d'autres modèles de vieillissement afin de détailler plus précisément son rôle dans la prolongation de la vie..

DMSO dans la démence expérimentale

La démence est le terme utilisé pour un groupe de symptômes causés par des troubles qui affectent la fonction cérébrale et, en tant que telle, n'est pas une maladie spécifique. La démence se caractérise par une détérioration progressive des fonctions intellectuelles et une incapacité à effectuer les activités quotidiennes. La perte de mémoire est un symptôme précoce et courant de la démence.

La MA et la VaD sont les deux formes de démence les plus courantes chez les personnes âgées. Bien que traditionnellement considérées comme des pathologies distinctes, des preuves solides indiquent que la MA et la VaD partagent des mécanismes pathogènes communs, notamment les facteurs de risque vasculaire, l'histopathologie, les signes cliniques, les critères de diagnostic et l'approche thérapeutique. La MA est un trouble insidieux qui ravage progressivement le cerveau, entraînant une perte synaptique et neuronale, détruisant finalement la mémoire, l'intellect et la dignité humaine dans le processus.

La MA commence lentement en impliquant des parties du cerveau qui contrôlent la pensée, la planification, le langage et la mémoire. Les personnes atteintes de la MA peuvent avoir du mal à se souvenir des événements récents ou des noms de personnes qu'elles connaissent.

Au fil du temps, les symptômes de la MA s'aggravent. Les gens peuvent ne pas reconnaître les membres de la famille ou avoir du mal à parler, lire ou écrire. Ils peuvent oublier comment se brosser les dents ou se peigner les cheveux. Plus tard, ils peuvent devenir anxieux ou agressifs.

La MA commence généralement après 60 ans. Le risque augmente avec l'âge. Aucun traitement ne peut arrêter la maladie. On estime que la MA affecte 5 millions et demi de personnes aux États-Unis et passera à 14 millions d'ici 2050.

Bien que l'on ne sache pas actuellement ce qui cause la MA, on spéculé depuis un

certain temps que des dépôts anormaux de protéines appelées Abeta forment des plaques amyloïdes et produisent des enchevêtrements neurofibrillaires dans tout le cerveau. On pense que cette accumulation de plaques et d'enchevêtrements provoque une neurodégénérescence massive et arrête la communication entre les neurones, entraînant ainsi une perte de la fonction cognitive et éventuellement une démence.

Cependant, un changement conceptuel dans notre compréhension de la démence s'est produit en 1993, lorsque de la Torre et Mussivand ont proposé que la MA sporadique était un trouble vasculaire avec des conséquences neurodégénératives plutôt que l'inverse. Cette proposition était étayée par de solides données épidémiologiques, pathologiques, pharmacothérapeutiques et de neuroimagerie, qui expliquaient collectivement comment les événements métaboliques, inflammatoires, hémodynamiques et physiopathologiques observés pour se développer de manière préclinique dans la MA sont associés à une crise d'énergie cérébrale secondaire à une hypoperfusion cérébrale chronique. La diminution du flux sanguin vers le cerveau semble résulter de la présence d'un ou plusieurs des deux douzaines de facteurs de risque vasculaire décrits. Ces facteurs de risque comprennent l'athérosclérose, la dyslipidémie, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et les accidents vasculaires cérébraux, qui affectent tous couramment les personnes âgées qui sont plus vulnérables aux dommages causés par ces conditions au cours du vieillissement avancé.

Il n'est pas surprenant que de nombreux modèles animaux aient été créés pour étudier cette démence dévastatrice. Les modèles animaux utilisés servent principalement à tester et à cribler une pharmacothérapie potentielle visant à arrêter, ralentir ou inverser le processus pathologique qui commence au début de la MA. Les modèles de MA incluent des souris transgéniques qui produisent des niveaux anormalement élevés de peptides Abeta, animaux dont le système cholinergique peut être manipulé, animaux atteints d'amnésie induite, souris knock-out pour tau, animaux présentant des lésions des sites liés à la mémoire, et même le nématode *C. elegans*.

Un modèle de démence chez le rat a été développé et utilisé pour étudier la capacité du DMSO combiné avec l'intermédiaire glycolytique FDP.

Ce modèle était unique en ce sens que la plupart des autres modèles précédemment utilisés induisaient une ischémie cérébrale en endommageant le cerveau avec des produits chimiques cytotoxiques, une congélation à froid ou des lésions électrolytiques focales. L'occlusion bilatérale temporaire ou transitoire de l'artère carotide commune (occlusion à 2 vaisseaux [2-VO]) n'a pas lésé directement le cerveau, permettant à la place un processus où l'hypoperfusion cérébrale chronique et son effet sur la production de troubles de la mémoire ont lieu. Ce processus pathologique et progressif imite une sténose ou une occlusion sévère de l'artère carotide humaine, qui, sur une période prolongée, entraîne une légère déficience cognitive, le précurseur préclinique de la MA.

Des rats plus âgés de 14 mois ont été soumis soit à une occlusion bilatérale

permanente de l'artère carotide (2-VO) (Figure 8.11) soit à une occlusion fictive où une intervention chirurgicale mais aucune occlusion n'a été effectuée. Après la récupération chirurgicale, les rats ont été testés pour la fonction de mémoire visuospatiale toutes les 2 semaines pour un total de six séances. Au cours de la semaine 14 après la chirurgie, quatre rats du groupe 2-VO qui, dans les essais précédents, avaient montré une altération persistante et sévère de la mémoire visuospatiale ont été sélectionnés pour recevoir une pharmacothérapie DMSO + FDP. Ces quatre rats ont reçu une fois par jour, une solution combinée à 28% composée de DMSO-FDP (250:130 mg/kg) par voie intrapéritonéale pendant sept jours consécutifs.

Des rats 2-VO non traités qui ne présentaient que des déficits modérés de la mémoire visuospatiale et des témoins fictifs qui n'avaient pas de troubles de la mémoire ont reçu un volume équivalent du véhicule, du dextrose à 5 % par voie intrapéritonéale pendant 7 jours. La semaine 15, après 7 jours de traitements quotidiens, tous les rats ont été retestés dans un labyrinthe aquatique pour la fonction de mémoire. Après cette session de test, tous les traitements ont été interrompus pendant 3 semaines supplémentaires et les rats ont été testés à nouveau dans le labyrinthe aquatique aux semaines 16 et 18. Les résultats ont montré qu'après 14 semaines de 2-VO, les rats ayant reçu du DMSO + FDP présentaient une amélioration de 54 % de leur tâche de mémoire visuospatiale, qui a presque atteint les témoins qui n'avaient pas d'occlusion de l'artère carotide (Figure 8.12). De plus, lorsque le traitement par DMSO + FDP a été interrompu, l'amélioration marquée de la mémoire observée aux semaines 15 et 16 a régressé jusqu'au niveau presque antérieur au traitement. (Figure 8.12).

L'analyse microscopique et densitométrique post-mortem des sections de cerveau colorées pour les neurones et les fibres axonales n'a montré qu'une légère perte de neurones de l'hippocampe chez les rats avec 2-VO quel que soit le traitement, et une augmentation de la densité gliale n'a été observée que chez les animaux 2-VO non traités.

Les résultats de cette étude impliquent que le DMSO + FDP est un traitement efficace pour améliorer les troubles de la mémoire visuospatiale induits par une ischémie sévère chez les rats vieillissants. L'effet du DMSO + FDP sur l'amélioration de la mémoire visuospatiale et sa perte partielle après l'arrêt du traitement à la semaine 16 suggère une cause et un effet du médicament. Il suggère également que pour maintenir l'amélioration de la mémoire pendant l'ischémie cérébrale induite, cette association médicamenteuse doit être maintenue. Des études ont suggéré que de 2 à 3 ans avant le début des symptômes cliniques de la démence, à un stade appelé déficience cognitive légère, des changements se produisent déjà dans le ralentissement des compétences visuospatiales des patients, impliquant des tâches accélérées qui nécessitent la coordination de la représentation oculaire et visuelle nécessaire à la fonction normale de la mémoire à court terme.

Étant donné que le déficit de la mémoire visuospatiale est l'un des signes les plus

précoces de la MA imminente au stade de la déficience cognitive légère, le DMSO + FDP pourrait avoir une valeur interventionnelle dans la prévention des troubles irréversibles de la mémoire chez les patients à haut risque de développer la MA.

La confirmation de l'étude DMSO-FDP a été rapportée en utilisant le modèle d'hypoperfusion cérébrale de l'occlusion bilatérale de l'artère carotide (2-VO) pour tester le DMSO sans FDP chez les rats. Le DMSO à des doses de 0,25 ml administré par voie intrapéritonéale pendant 5 jours consécutifs, 11 semaines après la 2-VO, a permis d'améliorer l'apprentissage de la mémoire spatiale par rapport aux animaux 2-VO non traités dont la capacité de mémorisation était nettement moins bonne. En outre, l'examen microscopique de cerveaux de rats a montré que la 2-VO sans traitement postopératoire induisait une perte neuronale hippocampique et corticale chez les animaux non traités, mais on a observé que chez les rats traités au DMSO, cette perte de neurones était significativement réduite. Une étude intéressante utilisant des souris Lurcher a été récemment rapportée par Markvartova et ses collègues. Les souris mutantes Lurcher représentent l'un des modèles murins fréquemment utilisés pour la dégénérescence olivocérébelleuse. Elle est causée par une mutation du gène codant pour la sous-unité du récepteur du glutamate $\delta 2$.

Les souris Lurcher souffrent d'une dégénérescence presque complète des cellules de Purkinje cérébelleuses après la naissance et développent une diminution de la densité des neurones granulaires, stellaires, olivaires inférieurs et des cellules en panier, mais des changements légers dans les noyaux cérébelleux profonds.

Avec la perturbation presque totale du traitement des signaux cérébellocorticaux, la perte des cellules de Purkinje rend la marche progressivement plus difficile pour les Lurchers hétérozygotes et clairement anormale à 30 jours postnatals. Les Lurchers homozygotes meurent à la naissance.

Une autre caractéristique des souris Lurcher est le lien entre une pathologie cérébelleuse et une activité physique pouvant influencer la potentialisation à long terme (LTP) dans la région hippocampique.

La LTP est largement considérée comme l'un des principaux mécanismes cellulaires qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire.

Dans ce contexte, le DMSO s'est avéré atténuer la détérioration liée à l'âge de certaines fonctions cognitives, y compris les capacités d'apprentissage spatial chez les souris Lurcher traitées âgées de 21 jours.

Les animaux ont été testés dans un labyrinthe aquatique conçu pour mesurer leur capacité d'apprentissage et de mémoire à court terme. Avant chaque essai de mémoire, les souris ont reçu soit une solution saline (pas de traitement) soit du DMSO administré par voie intrapéritonéale 30 min avant l'expérience à une dose de 4 L/g de poids corporel. Les souris Lurcher ont montré des déficits de navigation spatiale et de mémoire spatiale par rapport aux souris sauvages normales. Chez les souris Lurcher traitées au DMSO, une amélioration substantielle a été observée dans la capacité

d'apprentissage et de mémoire par rapport aux souris Lurcher ayant reçu une solution saline.

Le mécanisme possible de cette amélioration n'a pas été discuté par les auteurs. Il est possible que le DMSO ait conféré une certaine utilité aux souris Lurcher par sa capacité à protéger des mutations de perte de fonction comme celle qui se produit dans la neurodégénérescence olivocérébelleuse. Le mécanisme dommageable pourrait impliquer une attaque du repliement normal des protéines et conduire à leur dégradation, un processus qui s'est avéré inhibé par le DMSO avec l'aide des mécanismes de contre-attaque de défense du neurone.

De plus, le DMSO est également capable de minimiser la formation d'attaques sucre/base induites par l'hydroxyle qui sont connues pour se former à proximité des dommages à l'ADN lors des cassures de l'ADN double brin. Ces mécanismes n'ont pas été étudiés en détail et aucune conclusion définitive ne peut être tirée avec certitude. Enfin, le DMSO pourrait agir comme un chaperon chimique, c'est-à-dire comme un composé de faible poids moléculaire dont la fonction est d'aider à corriger les maladies conformationnelles caractérisées par un mauvais repliement des protéines, y compris les troubles neurodégénératifs. Cette approche thérapeutique fonctionnerait en permettant aux protéines mutantes d'échapper aux systèmes de contrôle qualité de leur génotype afin que leur fonction puisse être sauvée par des agonistes dits repliés. Ces petites molécules ou agonistes de repliement comme le DMSO, le glycérol et l'eau deutérée sont osmotiquement actifs, une propriété censée stabiliser de manière non sélective les protéines mutantes pour faciliter leur repliement approprié.

DMSO dans les lésions expérimentales de la moelle épinière

La SCI fait référence à tout dommage physique qui entraîne une altération de la fonction du mouvement ou une sensation en dessous du niveau de traumatisme. La lésion de la moelle épinière est soit complète, où la fonction sensori-motrice est perdue sous le site de la lésion des deux côtés du corps, soit incomplète, où une certaine fonction demeure et une récupération complète est possible.

Le niveau de blessure est important car il détermine quelles parties du corps seront touchées. Par exemple, une blessure complète au quatrième niveau cervical de la moelle (C-4) entraînera une tétraplégie avec peu de fonction sous le cou et nécessitera un ventilateur pour respirer, alors qu'une blessure à C-7 conservera la capacité de respirer bien et étendre les bras mais il peut y avoir des difficultés à travailler les doigts avec dextérité. Les paraplégies peuvent être des blessures complètes ou incomplètes qui résultent de dommages au premier niveau thoracique de la moelle (T-1) et au-dessous et où l'utilisation des bras est conservée mais pas les jambes ou les parties du tronc.

Les principales causes de lésions de la moelle épinière sont les accidents de la route, la violence, les chutes et les sports, et le CDC estime qu'environ 11 000 lésions

de la moelle épinière se produisent chaque année, qui rejoignent une population d'environ 260 000 personnes qui ont déjà subi une lésion de la moelle épinière.

Malgré des centaines de traitements expérimentaux rapportés au cours du dernier demi-siècle sur des dizaines de modèles animaux de SCI, aucun traitement médicamenteux n'a jusqu'à présent montré d'efficacité pour inverser ou arrêter les dommages pathologiques, conduisant à la paralysie lorsqu'ils sont testés dans des essais cliniques randomisés sur l'homme. L'échec du test du DMSO pour traiter les traumatismes graves de la moelle épinière chez l'homme, comme on le verra, est un phénomène curieux compte tenu des preuves positives qui seront présentées ici.

Au lieu de cela, cliniquement, les perfusions intraveineuses de stéroïdes, qui étaient disponibles il y a 40 ans et qui ont été comparées expérimentalement au DMSO dans des expériences rigoureuses sur les animaux (voir ci-dessous), sont actuellement utilisées chez les patients par de nombreux hôpitaux après une lésion médullaire traumatique afin de réduire le gonflement aigu qui se produit généralement après une contusion grave. Cette approche est déconcertante pour beaucoup de personnes qui traitent les blessures de la colonne vertébrale. La raison en est que des preuves solides indiquent que la méthylprednisolone, le stéroïde de choix, n'est pas efficace aux doses recommandées après une lésion médullaire chez l'homme et peut en fait être nocif pour le patient. Il est intéressant de noter que les neurochirurgiens d'Amérique du Nord prescrivaient de la méthylprednisolone pour les traumatismes aigus de la moelle épinière non pas parce qu'ils étaient convaincus de l'efficacité du médicament mais par crainte d'être poursuivis pour faute professionnelle.

La recommandation de plusieurs études canadiennes était fondée sur une vaste recherche de citations portant spécifiquement sur les lésions de la moelle épinière et l'utilisation de la méthylprednisolone chez l'homme et qui, après analyses, ne soutenaient pas l'utilisation de ce médicament comme traitement standard des traumatismes de la moelle épinière. La remise en question de la méthylprednisolone en tant que traitement standard des lésions de la moelle épinière a mis en évidence la conception douteuse de l'étude et l'analyse statistique inappropriée utilisée dans l'étude originale. Suite à cette controverse, la FDA a décidé de ne pas approuver la méthylprednisolone pour les LM. La chirurgie et la décompression peuvent être nécessaires lorsque la blessure a rendu les os instables ou lorsqu'il y a une pression sur la moelle épinière ou les nerfs rachidiens par des os vertébraux cassés ou déplacés, un caillot sanguin ou un disque déplacé. Ces os peuvent bouger et causer d'autres blessures s'ils ne sont pas stabilisés.

L'utilisation du DMSO dans les SCI a été introduite par de la Torre et son groupe en 1973, à la suite d'expériences montrant les avantages considérables de ce médicament chez des singes rhésus et écureuils à la suite d'un traumatisme cérébral grave et d'une ischémie cérébrale invalidante.

Le DMSO a été utilisé dans la SCI expérimentale, mais il n'a pas été étudié dans une grande population humaine. Les résultats des expérimentations animales indiquent

que si un traumatisme grave de la moelle épinière est traité avec du DMSO intraveineux dans les 2 h, la paralysie peut être évitée. La plupart des études réalisées jusqu'à présent sont cohérentes avec cette action du DMSO.

Lorsque le DMSO a été examiné pour son action dans la SCI expérimentale et comparé à d'autres thérapies standard telles que les stéroïdes, l'HBO, le mannitol ou l'urée, les résultats ont indiqué que le DMSO était bien supérieur en ce qui concerne une récupération sensori-motrice plus rapide, une réduction des dommages neuronaux à la moelle, diminution du gonflement des tissus après un traumatisme, augmentation du retour du tonus musculaire et retour plus précoce des potentiels évoqués somatosensoriels.

Les qualités de protection et de réparation des membranes après administration de DMSO ont été décrites pour les axones et leurs gaines de myéline après un traumatisme médullaire. Un mécanisme sous-jacent de la dégénérescence neuronale à la suite d'un traumatisme de la moelle épinière est l'incapacité du tissu à se réparer face aux dommages membranaires causés par l'œdème, l'hémorragie et les molécules toxiques générées par la blessure. Le DMSO s'est avéré apporter une amélioration significative dans le rescellement de l'axolemme du cobaye après la section du cordon.

Ceci a été physiologiquement démontré en surveillant la récupération du potentiel membranaire et par l'absence d'extrusion du marqueur peroxydase de raifort (HRP) administré 60 min après la blessure. Il est difficile d'expliquer comment le DMSO peut atteindre la capacité de protection ou de réparation des membranes tissulaires, mais un mécanisme probable peut reposer sur la façon dont le DMSO peut limiter l'inflammation des tissus de la moelle épinière et la cavitation des tissus tout en augmentant le flux sanguin de la moelle épinière.

L'une des études originales sur l'utilisation du DMSO dans la SCI impliquait une paralysie permanente induite chez des chiens à la suite d'un traumatisme expérimental de la moelle épinière. Des traitements médicamenteux composés de mannitol (1 g/kg), de dexaméthasone 0,5 mg/kg), de sérum physiologique isotonique (5 ml) ou de DMSO (2,5 g/kg, solution à 40 %) ont été administrés par voie intraveineuse 1 h après le traumatisme et pendant les 3 jours après la blessure. Les chiens ont été évalués quotidiennement pendant 90 jours en ce qui concerne la fonction sensori-motrice et le contrôle de la vessie, et des soins vétérinaires post-traumatiques stricts ont été fournis pour la vessie, la douleur et l'inconfort pendant la récupération.

Les résultats de cette étude sont résumés à la figure 8.13. Essentiellement, une réponse bénéfique au traitement au DMSO a été observée chez 3 des 8 chiens 4 jours après la SCI, et une amélioration progressive a été notée chez ces animaux, de sorte que 5 chiens de cette série ont complètement récupéré et 1 chien a montré une capacité de marche et de course avec déficit.

En revanche, les chiens traités à la dexaméthasone ont montré une amélioration à la fin du premier et du deuxième mois avec 2 chiens montrant une récupération complète à 90 jours et 5 chiens restant incapables (Figure 8.13). Les chiens traités

avec du mannitol ou une solution saline isotonique ont montré peu ou pas d'amélioration au cours de la période d'observation de 90 jours. Lorsque les potentiels évoqués somatosensoriels ont été mesurés 4 h après le traumatisme, seuls les chiens traités au DMSO ont montré une réponse partielle, qui a ensuite été considérée comme une corrélation positive avec le pronostic d'un éventuel rétablissement complet.

Cette étude de de la Torre et son équipe indiqué deux points clés. Premièrement, il a établi que le DMSO, s'il est administré dans l'heure suivant une LME, peut protéger le tissu de la moelle en utilisant ce modèle contre la neurodégénérescence, un effet qui était évident 4 jours après le traumatisme ; et deuxièmement, le DMSO semblait supérieur à la thérapie aux stéroïdes, qui est actuellement considérée comme un traitement standard dans de nombreux centres américains qui traitent les traumatismes rachidiens. Ces résultats n'ont jamais été étendus pour explorer jusqu'à quel point l'action protectrice du DMSO peut être maintenue après une SCI. Les résultats impliquent également que si le DMSO était approuvé pour le traitement de la LM et qu'il perdait son activité neuroprotectrice après 1 h après le traumatisme, il serait opportun que les techniciens ambulanciers évaluent le patient sur le lieu de la blessure et, le cas échéant, lui administrent un bolus de DMSO par voie intraveineuse.

Étant donné que le DMSO s'est avéré supérieur à la méthylprednisolone et à des stéroïdes similaires chez les chats, les chiens, les singes et les rongeurs souffrant d'un traumatisme médullaire grave en ce qui concerne de meilleures performances motrices, des potentiels évoqués somatosensoriels améliorés et moins de dommages aux tissus de la moelle épinière, il a été avancé que substituer le DMSO à la méthylprednisolone dans le traitement de la LME humaine pourrait non seulement s'avérer neurologiquement supérieur à la méthylprednisolone, mais que le DMSO entraînerait probablement moins de complications médicales postopératoires que celles observées avec la corticothérapie. Cet argument est convaincant pour les raisons suivantes.

Il a été démontré dans plusieurs études que le DMSO améliore systématiquement les potentiels évoqués somatosensoriels après un traumatisme médullaire. Cette action n'a pas été rapportée à la suite d'un traitement aux stéroïdes en cas de traumatisme rachidien. Par exemple, il a été constaté que le DMSO administré par voie intrapéritonéale 1 h après la blessure produisait un meilleur contrôle moteur du bas des jambes des rats que la méthylprednisolone ou la naloxone 14 jours après la blessure, une constatation qui était cliniquement étayée par l'amélioration des potentiels évoqués somatosensoriels lorsque tous les traitements ont été comparés.

Des chiens victimes de traumatismes spinaux ont reçu 0,63 g/kg de DMSO par voie intraveineuse dans une solution à 40 %, 1 heure après la blessure et une fois par jour pendant les deux premiers jours postopératoires. Dans la même étude, le DMSO a été comparé à la dexaméthasone (2,2 mg/kg) aux mêmes horaires que le DMSO. Il a été rapporté que les animaux traités au DMSO avaient un score de groupe nettement supérieur à celui de la dexaméthasone ou de l'absence de traitement dans des

catégories telles que la récupération de la marche, la capacité de courir, les potentiels évoqués corticaux, et histologiquement, avec moins de cavitation, d'hyperplasie méningée et de nécrose de la moelle. Les auteurs ont conclu que même si les stéroïdes sont utilisés cliniquement pour traiter les lésions médullaires, le DMSO peut être une meilleure option de traitement comme le suggèrent leurs résultats et ceux d'autres personnes.

Le DMSO a été examiné par Gelderd et ses collègues après un traumatisme complet de la moelle épinière, où la récupération de la fonction sous le site de la lésion est peu probable. Des rats ont subi une transection complète de la moelle à T5 et après l'opération, les animaux ont été traités soit par l'OHB, soit par le DMSO, soit par les deux. Ces chercheurs ont constaté que chez les animaux recevant de l'OHB pendant 54 jours consécutifs, 3 rats sur 10 ont présenté des mouvements coordonnés des membres postérieurs et une capacité à porter du poids, tandis que les 10 animaux recevant de l'OHB + DMSO ont présenté des améliorations similaires et un certain retour sensoriel. En outre, il y avait moins de cicatrices et de formation de collagène et plus de fibres nerveuses intactes dans le traitement HBO + DMSO que dans les autres traitements.

On a observé que le DMSO abaisse le seuil de douleur neuropathique chez les rats après une pression chronique sur le nerf sciatique. Lorsque du DMSO à 2 % a été injecté par voie intrathécale deux fois par jour pendant 5 jours, les niveaux de cytochrome oxydase-2 ont augmenté dans la corne dorsale ipsilatérale à la blessure et des effets analgésiques significatifs ont été observés par rapport aux animaux non traités.

L'effet neuroprotecteur de l'administration de DMSO après un traumatisme de la moelle épinière est également observé par la capacité de ce médicament à maintenir une meilleure intégrité structurelle que d'autres agents neuroprotecteurs potentiels, y compris les stéroïdes, lorsqu'ils sont examinés par microscopie électronique. Le DMSO semble capable de détoxifier le stress oxydatif et les dommages causés par les peroxynitrites en abaissant l'activité de la peroxydase lipidique et des nitrites-nitrates en présence d'ischémie du cordon.

Le stress oxydatif est impliqué dans une multitude de troubles, notamment les traumatismes cérébraux, les accidents vasculaires cérébraux, la MA, l'athérosclérose et les maladies cardiaques, tandis que le peroxynitrite est connu pour altérer la transduction du signal cellulaire, provoquer des ruptures de brins d'ADN et modifier la structure des protéines.

Comme examiné dans ce chapitre et dans les chapitres 1, 2 et 4, il a été démontré que le DMSO joue un rôle positif dans les traumatismes cérébraux, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, la démence expérimentale, les déficits cardiaques, l'athérosclérose, les ruptures de brins d'ADN et le repliement des protéines. Il est sûr de dire que ces propriétés sont très inhabituelles pour tout médicament qui a fait l'objet d'un examen minutieux et de tests expérimentaux intenses que le DMSO a subis au

cours des 50 dernières années et qui se poursuit à ce jour. Les bioactivités spécifiques montrées par le DMSO face à la pathologie du système nerveux central ainsi que son dossier de sécurité relative devraient être un étalon-or dans la recherche pharmacothérapeutique. Ces activités ont été passées en revue dans ce chapitre et comprennent ses propriétés anti-inflammatoires, anti-ischémiques, anti-œdèmes, anticytotoxiques, protectrices membranaires et stabilisantes des canaux ioniques.

Les résultats résumés dans ce chapitre suggèrent également que le DMSO en combinaison avec un ou des agents qui fournissent une activité biologique positive qui manque dans le DMSO peut entraîner un bénéfice imprévu pour les conditions médicales réfractaires à d'autres traitements. Ceci est observé lorsque le DMSO et le FDP sont combinés en une seule solution pour traiter l'ischémie cérébrale chez les animaux ou humains. En cas d'ischémie cérébrale ou d'hypoperfusion, il y a une réduction du métabolisme énergétique aigu ou chronique qui affecte généralement Na^+ , K^+ -ATPase, une pompe biochimique qui dépend de la génération d'ATP dérivée de la glycolyse anaérobie et de la phosphorylation oxydative. Na^+ , K^+ -L'ATPase est essentielle au maintien des gradients de concentration ionique, des potentiels d'action neuronaux, de la synthèse des neurotransmetteurs et du transport axonal lent/rapide. De plus, un faible renouvellement du glucose dans le cerveau résultant d'une ischémie continue réglera négativement la glycolyse anaérobie en inhibant l'enzyme régulatrice clé contrôlant la glycolyse, la phosphofructokinase.

Le DMSO n'a aucune activité connue pour améliorer la glycolyse anaérobie ou restaurer l'activité de la voie Embden-Meyerhof pour activer la phosphorylation oxydative lorsqu'il est administré pendant des états ischémiques prolongés. D'autre part, le FDP le peut, car il s'agit d'un intermédiaire glycolytique du cycle Embden-Meyerhof qui peut stimuler la glycolyse anaérobie et augmenter la production du carburant énergétique ATP. Cependant, le FDP n'est pas connu pour augmenter le flux sanguin cérébral ou éliminer les radicaux libres pendant l'ischémie comme le peut le DMSO. Il est donc raisonnable d'associer ces deux substances pour augmenter la qualité et le potentiel du traitement dans des conditions telles que les accidents vasculaires cérébraux, les maladies coronariennes et les démences vasculaires dépendantes. Cela semble fonctionner dans un modèle de démence chez le rat comme indiqué ici, et ce n'est que spéculatif, mais intrigant, de théoriser que cette combinaison de médicaments pourrait être utile si elle était administrée comme neuroprotecteur pour prévenir ou retarder l'apparition de la MA ou de la démence vasculaire. Il est seulement hypothétique que le DMSO puisse être synergique avec de nombreux autres médicaments standard en augmentant leur efficacité et en réduisant leur dose et leurs effets secondaires.

DMSO comme solvant

Une note de prudence concerne l'utilisation du DMSO comme solvant pour tester d'autres médicaments potentiellement thérapeutiques. Le DMSO étant un excellent

solvant, il est courant de dissoudre un médicament expérimental dans du DMSO, puis de tester le composé sur un trouble donné. Cependant, même de petites doses de DMSO peuvent être actives ou synergiques lorsqu'elles sont mélangées avec d'autres agents. Un exemple en est une étude de Levine et al. qui a utilisé l'inhibiteur de métalloprotéinase matricielle GM 001 dissous dans du DMSO pour traiter des chiens ayant subi une SCI. Les chiens ont été évalués pour la récupération motrice-sensorielle à long terme à l'aide d'une échelle de Frankel modifiée et se sont avérés avoir une amélioration significative lorsque GM 001 + DMSO étaient utilisés mais pas lorsque GM 001 était utilisé seul. Ces chercheurs ont attribué l'amélioration des résultats neurologiques au DMSO et non au GM 001.

Une situation similaire s'est produite lorsqu'un inhibiteur du facteur de croissance épidermique a été dissous dans du DMSO et testé dans un modèle SCI de rongeur. Lorsque l'inhibiteur a été comparé au véhicule DMSO, la récupération de la fonction motrice et vésicale était significativement plus élevée chez les rats traités avec le DMSO par rapport à l'inhibiteur.

Dans le domaine où la politique de la science existe, il semble un dilemme éthique qu'un agent simple, peu coûteux, relativement sûr et très efficace comme le DMSO, qui semble être supérieur à la thérapie standard pour les traumatismes cérébraux, l'ischémie cérébrale, les lésions vertébrales et de nombreuses autres conditions traumatiques, n'a pas fait l'objet d'études cliniques plus méticuleuses et plus complètes pouvant déterminer les mérites de ce médicament.

Étant donné que de nombreuses bonnes thérapies à travers les temps ont languie dans l'obscurité et l'apathie jusqu'à ce qu'une redécouverte fortuite leur ait permis une seconde chance d'aider à contrôler les dommages causés par la maladie et les blessures physiques, on espère que le DMSO est l'un de ces médicaments qui échappera à cette indifférence et sera l'objet de quelques essais cliniques randomisés bien conçus qui peuvent déterminer sa place dans l'histoire de la médecine.

La structure moléculaire simple du DMSO invite également à poursuivre les recherches sur la possibilité de trouver d'autres molécules chimiquement similaires qui pourraient être encore plus puissantes et efficaces que le DMSO dans le traitement des traumatismes cérébraux et rachidiens.

Chapitre 9 : DMSO en Neuroprotection Clinique

Aperçu des lésions cérébrales traumatiques cliniques

Les traumatismes crâniens chez l'homme peuvent impliquer un traumatisme du cuir chevelu, du crâne ou du cerveau. Ils peuvent être qualifiés de légers, modérés ou graves (figure 9.1). Les traumatismes crâniens peuvent être pénétrants, lorsque le crâne est fracturé, ou fermés, lorsque le cerveau peut être blessé mais que le crâne reste intact.

Les blessures pénétrantes sont généralement causées par des accidents de voiture, des coups à la tête et des blessures par balle. Les traumatismes crâniens fermés sont principalement causés par des accidents de voiture, des actes de violence, des chutes et des traumatismes liés au sport. La gravité des traumatismes crâniens fermés va des commotions légères aux traumatismes cérébraux invalidants entraînant une incapacité totale ou la mort. Les traumatismes cérébraux concernent généralement les jeunes hommes adultes.

Les traumatismes cérébraux peuvent endommager les tissus à l'endroit de l'impact ou aux pôles opposés de l'impact en raison du mouvement soudain d'accélération-décélération du cerveau, qui agit comme une masse de gelée se déplaçant d'avant en arrière à l'intérieur du crâne. Ce type de lésion cérébrale est appelé lésion coup-contercoup parce que les dommages se produisent au site d'impact et sur le côté direct, opposé, lorsque le cerveau se déplace vers l'avant et vers l'arrière. Les symptômes d'une lésion cérébrale traumatique varient en fonction de la gravité de la lésion, de la partie du cerveau qui est touchée et du fait que la lésion est localisée à une partie du cerveau ou qu'elle est diffuse. Les symptômes peuvent aller d'un simple mal de tête sans perte de conscience (PC) à la fatigue, aux vertiges, aux nausées et aux vomissements, en passant par des troubles cognitifs graves, des changements d'humeur entraînant de la confusion, de l'agitation, des déficits moteurs et sensoriels impliquant la parole, la vision, la coordination musculaire et le coma. Les lésions cérébrales focales et diffuses sont des moyens descriptifs de classer l'étendue des dommages structurels ou fonctionnels du cerveau. Comme le terme l'indique, une lésion focale se produit à un endroit précis du cerveau (figure 9.1), tandis qu'une lésion diffuse peut toucher des régions plus étendues du cerveau (figure 9.1, flèches). Un exemple de lésion focale est un hématome épidural ou sous-dural où un caillot de sang se forme à la surface du cerveau (épidural) ou sous la membrane épidurale, généralement à la suite d'un coup porté à la tête.

Les lésions axonales diffuses peuvent faire suite à un traumatisme crânien léger ou modéré, et la récupération est souvent possible lorsque les lésions sont peu nombreuses et que la diffusivité est contenue. Les lésions axonales diffuses sont

généralement causées par une accélération-décélération de la tête, qui peut ou non entrer en contact avec un objet extérieur ; en particulier, la lésion peut résulter d'une violente secousse du cerveau. Cette secousse à l'intérieur du crâne peut faire éclater des vaisseaux sanguins et blesser gravement le tissu cérébral. L'une des conséquences des lésions diffuses est le cisaillement des trajets axonaux et de la matière blanche tissulaire qui résulte du fait que les tissus cérébraux de différentes densités glissent les uns sur les autres, un peu comme les plaques tectoniques sous la terre glissent les unes sur les autres et se heurtent pour créer des tremblements de terre. Les lésions axonales diffuses entraînent rarement la mort, mais elles peuvent être dévastatrices en tant que cause d'un état végétatif permanent et elles sont considérées comme le déterminant le plus important de la morbidité chez les patients victimes d'un traumatisme cérébral. On estime que seulement 10 % des personnes touchées par une lésion axonale diffuse grave reprennent conscience et que seul un petit pourcentage d'entre elles parviendra à une récupération quasi normale de la fonction neurologique. Une amélioration significative après un an est rare.

Les lésions axonales diffuses sont peut-être difficiles à détecter par les techniques d'imagerie, à moins que l'on ne détecte une hémorragie ventriculaire, des foyers anormaux ou de multiples hémorragies pétéchiales (figure 9.1). Ces lésions touchent fréquemment les lobes frontaux et temporaux inférieurs et le tronc cérébral, mais épargnent des dommages majeurs aux fonctions vitales de base qui contrôlent les systèmes cardiaque et respiratoire. Souvent, le diagnostic de lésion axonale diffuse est posé lorsque les symptômes du patient sont disproportionnés par rapport aux résultats de l'imagerie. Le traitement d'un traumatisme cérébral focal ou diffus vise à prendre des mesures immédiates pour réduire le gonflement à l'intérieur du cerveau et éviter des dommages secondaires et une issue fatale. Le gonflement du cerveau entraîne une augmentation dangereuse de la pression intracrânienne (PIC) car la voûte crânienne est un récipient rigide et les tissus, qui n'ont d'autre issue que de se faufiler à travers le foramen magnum, peuvent être comprimés pour diminuer rapidement la perfusion cérébrale et provoquer une ischémie et un infarctus du cerveau. L'hernie cérébrale confinée par le foramen magnum peut également exercer une pression fatale sur les régions du tronc cérébral, qui sont vitales pour la vie.

Le traumatisme cérébral peut affecter l'autorégulation cérébrale. L'autorégulation cérébrale est un mécanisme homéostatique qui maintient un niveau constant de débit sanguin cérébral (DSC) en présence de pressions de perfusion cérébrale (PPC) variables. L'autorégulation échoue lorsque la pression artérielle moyenne (PAM) tombe en dessous de 60 mmHg ou s'élève au-dessus de 150 mmHg. Lorsque l'autorégulation cérébrale échoue, les chances de survie sont considérées comme faibles. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étalon-or pour mesurer l'autorégulation cérébrale, et une recherche dans la littérature montre des divergences considérables dans les méthodes utilisées. Ce fait n'est pas surprenant étant donné que l'autorégulation cérébrale est plus un concept qu'une entité physiquement mesurable. Cependant, la surveillance de l'autorégulation cérébrale est essentielle pour guider la

thérapie et évaluer les besoins métaboliques des tissus cérébraux au moment de la crise physiologique.

Étant donné que les lésions primaires ne peuvent être contrôlées du fait qu'une lésion mécanique directe s'est déjà produite, la prévention des lésions secondaires est l'objectif principal des soins et du traitement neurologiques. Les dommages secondaires se développent en quelques heures ou parfois en quelques jours et dépendent de la capacité du traitement à inverser ou à minimiser l'altération de l'autorégulation cérébrovasculaire, le dysfonctionnement métabolique cérébral, l'œdème tissulaire, l'inflammation et l'oxygénation insuffisante du cerveau. La figure 9.2 résume l'approche clinique initiale du patient victime d'un traumatisme crânien grave, telle qu'elle est recommandée par une section conjointe sur le neurotraumatisme et les soins intensifs de l'American Association of Neurological Surgeons. L'ordre chronologique de cette approche peut varier en fonction des circonstances du traumatisme crânien. Ces lignes directrices peuvent également être utilisées pour les traumatismes crâniens modérés, voire légers, lorsque cela est jugé approprié.

La destruction étendue des tissus se propageant à partir du site primaire du traumatisme crânien est le premier stade physiopathologique caractérisant les lésions cérébrales secondaires. La destruction tissulaire étendue tue davantage de cellules cérébrales à mesure qu'elle se propage dans le tissu cérébral, principalement en raison de l'altération de la perfusion cérébrale, de l'œdème croissant et de la libération de radicaux libres cytotoxiques et de neurotransmetteurs excitateurs.

FIGURE 9.2 L'approche d'urgence du patient blessé à la tête comprend l'oxygénation pour prévenir l'hypoxémie, la réduction de la PIC élevée, la prévention d'un faible CBF qui est associé à de mauvais résultats et la prévention de la chute de la pression artérielle systolique en dessous de 90 mmHg, excluant les blessures secondaires et fournissant un traitement pour prévenir dommages secondaires. (De l'Association américaine des chirurgiens neurologiques, J. Neurotrauma, 24, S-1, 2007.)

Ce processus pathologique progressera s'il n'est pas traité et impliquera en outre la fragmentation de l'ADN cellulaire et l'inhibition de la réparation de l'ADN. Le résultat final de ce cataclysme tissulaire est l'effacement des structures vasculaires et cellulaires conduisant à une mort cellulaire nécrotique ou programmée. Le résultat clinique des dommages secondaires non contrôlés à la suite d'un traumatisme cérébral entraînera probablement une atteinte neurologique grave ou la mort.

La méthode la plus couramment utilisée pour évaluer la gravité des lésions cérébrales est le score de coma de Glasgow (GCS), une échelle neurologique qui tente de fournir un moyen objectif et fiable de quantifier le niveau de conscience d'une personne après une lésion cérébrale traumatique et une prédiction possible de l'issue.

Le GCS est utilisé principalement parce qu'il est simple et a un degré de fiabilité interobservateur relativement élevé, mais il ne doit être utilisé qu'après l'application des mesures de réanimation nécessaires.

Développé par Teasdale et Jennett, l'échelle GCS classe les patients souffrant de traumatismes crâniens légers, modérés ou graves en utilisant trois aspects de la fonction neurologique : l'ouverture des yeux, la réponse verbale et la réponse motrice. La présence ou l'absence de ces fonctions est notée à l'aide d'une échelle allant de 3 à 15, qui correspond à une blessure légère (13-15), une blessure modérée (9-12) et une blessure grave (3-8). Le GCS permet des évaluations en série des progrès des patients et peut également fournir une évaluation de la valeur d'un traitement donné. La différence entre un GCS de 3-4 et 7-8 peut signifier la différence entre un mauvais résultat permanent (3-4), une récupération potentiellement bonne et une incapacité modérée. Les patients arrivant à l'hôpital avec un GCS de 3 et des pupilles dilatées fixes bilatérales ont peu de chances de survie par rapport aux patients avec le même score GCS et des pupilles réactives.

Il a été avancé que la réponse motrice du GCS donne des taux de prédiction de résultats similaires à ceux du score GCS additionné du fait que la composante motrice est non seulement linéairement liée à la survie, mais préserve également presque toute la puissance prédictive du GCS.

L'utilisation de la composante motrice du GCS permet également d'évaluer les patients intubés sans la réponse verbale du GCS. Il apparaît alors que la meilleure réponse motrice est probablement le prédicteur le plus significatif du résultat. Outre la réponse motrice du GCS, d'autres classifications de la gravité des blessures se concentrent sur la durée de l'amnésie post-traumatique (PTA) et la durée de la LOC. Le PTA est en corrélation avec la gravité globale de la blessure et peut être évalué avec le test d'orientation et d'amnésie de Galveston (GOAT) ou le journal d'orientation (O-Log).

Les lignes directrices recommandées pour la prise en charge clinique des patients (Figure 9.2) et la GCS sont particulièrement utiles chez les patients présentant un traumatisme crânien sévère qui bénéficient clairement de soins d'urgence rapides et efficaces car la plupart des pathologies qui déterminent l'issue à long terme seront présentes dans les premières heures après un traumatisme crânien. Par conséquent, une approche concise, claire et pratique de l'évaluation et du traitement des patients présentant un traumatisme cérébral grave est nécessaire pour éviter les retards de prise en charge et minimiser les lésions cérébrales secondaires.

Dans la population générale des États-Unis, environ 1,7 million de lésions cérébrales sont signalées chaque année, entraînant plus de 52 000 décès. La majorité de ces blessures sont des bosses mineures sur la tête qui ne nécessitent aucun traitement, mais même des blessures légères à la tête peuvent entraîner une invalidité à vie ou même la mort. Au-delà des effets des blessures aiguës, de nouvelles découvertes troublantes indiquent que même des lésions cérébrales mineures peuvent

prédisposer à la neurodégénérescence et à la démence plus tard dans la vie.

Traumatisme crânien chez les enfants

Les traumatismes crâniens surviennent fréquemment chez les enfants et représentent environ 500 000 visites aux services d'urgence chaque année aux États-Unis. Près de 75 % de ces blessures sont finalement diagnostiquées comme étant de gravité légère, et la grande majorité des cas n'auront pas de séquelles neurologiques à long terme. Cependant, même des blessures légères à la tête entraîneront des lésions intracrâniennes et des conséquences à long terme. Bien qu'il soit difficile de trier les enfants atteints d'un traumatisme crânien léger par rapport à d'éventuelles lésions intracérébrales au scanner, plusieurs indices tels que le score GCS à l'admission, les déficits neurologiques focaux et les fractures détectées par radiographie du crâne se sont révélés des prédicteurs fiables de résultats positifs lorsque Le CT est effectué.

Le diagnostic de lésion cérébrale traumatique grave chez les enfants est très important car une neuroinvalidité à long terme et la mort peuvent rapidement suivre et une intervention neurochirurgicale précoce et/ou une pharmacothérapie peuvent améliorer les résultats. Les enfants qui survivent à un traumatisme crânien grave courent un risque élevé de problèmes de comportement, de fonctionnement adaptatif et de performance scolaire.

Encéphalopathie traumatique chronique

Il a été démontré que les boxeurs qui ont reçu des coups répétés à la tête pendant des années présentaient une déficience hémodynamique cérébrale affectant la perfusion cérébrale, et ces changements étaient associés à une incidence plus élevée de dysfonctionnement neurocognitif correspondant à un manque d'attention soutenue, des difficultés à se concentrer sur les tâches à accomplir, une désorientation, et ne pas se souvenir du matériel nouvellement appris par rapport à un groupe similaire sans antécédents de traumatisme cérébral. À l'origine, ce type de blessure a été décrit comme un coup de poing bu par Martland en 1927 et plus tard donné le terme plus descriptif de dementia pugilistica par Millspaugh.

La prise de conscience a été lente à venir que le même type répétitif de coups de tête chez les boxeurs pouvait également se produire chez les joueurs d'autres sports de contact tels que le football, le soccer, la crosse, le rugby et le hockey. Cette lésion cérébrale est maintenant connue sous le nom **d'encéphalopathie traumatique chronique (CTE)**. Au début, la CTE peut être asymptomatique ou commencer lentement avec des symptômes impliquant initialement des problèmes de mémoire et de concentration. Des mois et des années après la disparition des symptômes initiaux de la commotion cérébrale, de nouveaux symptômes apparaissent alors qu'une dégénérescence graduelle des fonctions cérébrales se produit avec des épisodes de désorientation, de confusion,

d'étourdissements, de graves troubles neurocognitifs et de démence.

Bien que le diagnostic précoce du TCE soit souvent difficile à établir en raison de l'absence d'hémorragie ou d'anomalies structurelles majeures sur un scanner, à l'examen macroscopique, le TCE au stade final se caractérise par l'élargissement des ventricules et l'atrophie de l'hippocampe, de l'amygdale et des cortex frontal, temporal, pariétal et entorhinal. Sur le plan histologique, on observe une perte neuronale significative et une augmentation des cellules gliales réactives, généralement accompagnées de la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires dans l'hippocampe et le cortex entorhinal, deux régions associées à l'apprentissage et à la mémoire et les principales cibles des lésions pathologiques de la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats suggèrent que les lésions cérébrales structurelles, qu'elles soient focales ou diffuses, sont les principaux responsables des changements anormaux de la perfusion cérébrale observés dans les lésions cérébrales traumatiques chroniques et le TCE, et que la quantification du DFC peut servir de marqueur précoce pour évaluer le degré d'atteinte des neurones et de leurs synapses.

Outre les mesures de la DFC par neuro-imagerie, des tests neurocognitifs destinés à évaluer l'état mental sont désormais utilisés pour compléter toute anomalie cérébrale structurelle ou physiologique chez les personnes présentant un risque de TCE. Ces tests peuvent évaluer la capacité de prise de décision, le temps de réaction, l'attention et la mémoire d'un athlète après avoir subi une commotion cérébrale ou à la suite de chocs répétés à la tête lors de la pratique d'activités sportives. L'objectif de ces mesures est d'identifier et de prévenir d'autres lésions cérébrales chez les athlètes provenant d'une activité sportive particulière avant qu'elles ne deviennent irréversibles si les coups à la tête sont poursuivis ou ignorés.

Traiter les traumatismes crâniens

L'objectif initial de la gestion d'une lésion cérébrale traumatique aiguë est de stabiliser la personne blessée afin de minimiser les complications des dommages secondaires. Cette approche suit généralement les directives cliniques décrites à la figure 9.1.

Les lésions cérébrales traumatiques légères ne nécessitent généralement aucun traitement autre que le repos et les analgésiques en vente libre pour traiter un mal de tête. Cependant, on estime que jusqu'à 3 % des traumatismes crâniens légers évoluent vers des conséquences plus graves, une évaluation minutieuse de la blessure et de son potentiel d'aggravation est donc obligatoire. La plupart des traumatismes crâniens bénins peuvent ne pas nécessiter d'hospitalisation et peuvent être surveillés de près à domicile par un gardien responsable recevant des instructions écrites pour toute aggravation persistante des symptômes initiaux ou de nouveaux symptômes.

Pour les lésions cérébrales traumatiques modérées à sévères, la règle générale est de stabiliser le patient pour minimiser les dommages secondaires tels que le

développement d'ondes de plateau. Les ondes de plateau au cours d'une lésion cérébrale traumatique sont des augmentations abruptes de la PIC au-dessus de 40 mmHg qui peuvent être dues à une diminution du CBF, du débit cardiaque et de l'oxygénation des tissus cérébraux. Ces ondes de plateau peuvent être contrôlées lorsque la RPC et l'oxygénation peuvent être rétablies chez les patients cérébrolésés.

Cela peut être fait initialement avec des fluides intraveineux (IV) pour maintenir le patient dans un état d'euvolémie ou d'hypervolémie légère. La réanimation liquidienne a remplacé l'ancienne règle de restriction liquidienne puisqu'il a été démontré que l'hypovolémie réduisait le débit cardiaque. Lorsque le débit cardiaque diminue à la suite d'un traumatisme cérébral, il y a souvent une réduction de la perfusion cérébrale qui peut entraîner une augmentation de l'œdème cérébral et de la PIC. Ainsi, la restriction hydrique est contre-indiquée chez les patients présentant une PIC élevée et un œdème cérébral. Le patient traumatisé cérébral peut également avoir besoin d'une sédation pour prévenir l'agitation ainsi que d'analgésiques au besoin.

Le traitement préféré pour l'augmentation de la PIC est actuellement l'utilisation de l'osmothérapie, telle que le mannitol et la solution saline hypertonique. Ce traitement est cependant problématique surtout lorsqu'il est prolongé pendant de longues périodes car il a été démontré qu'il favorise les anomalies électrolytiques, en particulier l'hypermnatrémie. D'autres effets indésirables après osmothérapie sont associés à une insuffisance cardiaque, une diathèse hémorragique et une phlébite. Aucun bénéfice de la réanimation de petit volume avec une solution saline hypertonique n'a été démontré chez les patients ayant subi un traumatisme crânien.

Par conséquent, chez l'adulte, les preuves sont insuffisantes pour étayer l'utilisation d'une solution saline hypertonique ou de mannitol pour la prise en charge de la PIC en raison des risques d'hypermnatrémie sévère, et la prudence a été recommandée lors de l'utilisation combinée de mannitol et de solution saline hypertonique. Un contrôle minutieux de l'équilibre hydrique, du statut électrolytique et de l'osmolarité sérique (<320 mmol/L) est obligatoire lorsque des agents hypertoniques sont utilisés.

De nombreux systèmes de soins préhospitaliers font appel à des prestataires de soins préhospitaliers de niveau avancé, convaincus que la prévention ou la correction précoce de ces agressions amélioreront les résultats pour les patients.

L'objectif principal de la gestion préhospitalière est de prévenir l'hypoxie et l'hypotension, car ces agressions systémiques sont susceptibles d'induire des lésions cérébrales secondaires. Lorsque l'état du patient a été enregistré par des ambulanciers paramédicaux formés sur les lieux de la blessure avant l'admission à l'hôpital, une saturation en oxygène inférieure à 90 % a été trouvée dans la moitié de tous les cas examinés et une hypotension était présente chez environ 25 % des patients ayant subi un traumatisme crânien.

Le traumatisme rend le cerveau plus vulnérable à ces agressions secondaires, et l'hypoxie et l'hypotension sont fortement associées à un mauvais pronostic.

Par conséquent, l'introduction d'un système préhospitalier capable de normaliser l'oxygénation et la pression artérielle a été associée à une amélioration des résultats. À notre connaissance, cependant, un seul essai contrôlé randomisé (ECR) a comparé des équipes de médecins et de non-médecins dans la gestion préhospitalière des traumatismes cérébraux. Cet ECR unique a confirmé la valeur d'un personnel paramédical qualifié capable d'effectuer une ventilation par ballon-valve-masque, d'appliquer une compression externe en cas d'hémorragie, d'intuber par voie orale sans bloc neuromusculaire adjuvant et d'établir des lignes IV pour administrer des solutions cristalloïdes ou autres.

Existe-t-il des traitements pharmacologiques maintenant disponibles en clinique qui arrêteront et inverseront la pathologie qui suit une lésion cérébrale traumatique modérée ou grave ? En un mot, non.

Cette sombre conclusion est étayée par le fait qui donne à réfléchir que les meilleurs et les pires hôpitaux des États-Unis signalent des taux de morbidité et de mortalité similaires chez les patients admis avec des lésions cérébrales traumatiques modérées à graves. Cette découverte souligne le mauvais résultat prévisible dans ce groupe de patients et l'absence d'un traitement ou d'une intervention efficace pour contrôler les séquelles catastrophiques associées à cette blessure.

Lu et al. ont mené une revue de la littérature complète des ECR chez des adultes ayant subi un traumatisme crânien au cours des 30 dernières années. Les ECR sont l'étalon-or des essais cliniques en raison de leur manière rigoureuse de déterminer s'il existe une relation de cause à effet entre le traitement et le résultat.

Lu et al. ont découvert de façon spectaculaire que sur 55 essais en phase aiguë d'interventions pour les lésions cérébrales traumatiques, 40 n'ont montré aucun effet ou des effets indésirables lorsqu'ils sont utilisés sur des patients ayant subi un traumatisme cérébral. Ces essais de phase aiguë ont été définis comme des interventions qui ont eu lieu dans les 24 heures suivant une lésion cérébrale. Les quelques essais ayant une efficacité limitée dans le traitement des patients ayant subi un traumatisme cérébral étaient non pharmacologiques et incluaient une thérapie nutritionnelle précoce, une réadaptation cognitive et une réadaptation physique. Des traitements tels que la craniotomie décompressive, l'hyperventilation, l'hypothermie thérapeutique et la pharmacothérapie osmotique ont conduit à des résultats soit inefficaces, soit mitigés.

Par exemple, la craniotomie décompressive, le traitement hyperosmotique comprenant du mannitol ou une solution saline hypertonique, et l'hypothermie ont montré des effets incohérents, certaines études rapportant des résultats positifs et d'autres rapportant des résultats négatifs ou inexistantes. L'avis de Lu de 32 ECR examinant des médicaments ciblant l'excitotoxicité neuronale tels que le magnésium, l'insuline ou les corticostéroïdes et les médicaments bloquant la peroxydation lipidique n'ont pas montré d'effet thérapeutique positif ou ont entraîné des effets indésirables. Sur les 32 ECR cliniques, seuls 3 médicaments ont montré des effets thérapeutiques

positifs pour les lésions cérébrales traumatiques aiguës, dont 1 impliquant le méthylphénidate, un agoniste de la dopamine et un psychostimulant.

Cependant, une analyse récente du registre central Cochrane de 20 ECR de lésions cérébrales traumatiques utilisant des agonistes de la dopamine, y compris le méthylphénidate, n'a montré aucune tendance à l'efficacité et à l'innocuité lorsque des mesures de la fonction cognitive et neuropsychologique étaient appliquées. Une préoccupation majeure de ces ECR était le risque élevé de biais impliqué dans chaque enquête, qui consistait principalement en un biais de déclaration de sélection et le manque d'informations pour déterminer l'efficacité de la randomisation. Cette analyse de recherche de la littérature pertinente a conclu que les agonistes de la dopamine tels que le méthylphénidate, l'amantadine et la bromocriptine ne peuvent pas être recommandés dans le cadre du régime de traitement aigu pour préserver la fonction cognitive après une lésion cérébrale traumatique.

Les deux autres médicaments jugés efficaces dans la revue de Lu et al. des traitements des traumatismes cérébraux étaient l'antagoniste des canaux calciques, la nimodipine et la progestérone, une hormone de reproduction impliquée dans la grossesse et le cycle menstruel. Les activités de la progestérone et du DMSO dans les lésions cérébrales traumatiques (TCC) sont discutées en détail dans la section « DMSO comparé à la progestérone pour les lésions cérébrales traumatiques ». Cette section comprend les deux essais cliniques les plus récents rapportés en décembre 2014, ne montrant aucun avantage pour les patients traités pour TCC à l'aide de progestérone.

Quant aux inhibiteurs calciques, Harders et al. ont rapporté une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de la nimodipine sur des patients pour traiter une hémorragie sous-arachnoïdienne secondaire à un traumatisme crânien et ont constaté que 6 mois après ce traitement, des résultats significativement moins défavorables en termes de handicap sévère, état végétatif, ou la mort a résulté par rapport à un groupe traité par placebo.

Encore une fois, cependant, une revue systématique des ECR utilisant des inhibiteurs calciques, y compris la nimodipine pour les traumatismes crâniens aigus, a montré une incertitude considérable quant à ses effets. L'utilisation de nimodipine après un traumatisme crânien a révélé une augmentation des effets indésirables subis par le groupe recevant ce traitement, une constatation qui implique que le médicament est nocif pour certains patients.

En ce qui concerne la progestérone, deux ECR, rapportés en 2007-2008, ont montré des données positives pour ce médicament. Dans le premier essai, 159 patients randomisés ont été randomisés pour recevoir de la progestérone (N = 82) ou un placebo (N = 77) dans les 8 heures suivant la blessure. Tous les patients ont été évalués après 3 et 6 mois de suivi. Une amélioration des résultats neurologiques et un taux de mortalité plus faible ont été signalés pour le groupe traité à la progestérone aux deux moments.

Le deuxième essai utilisant la progestérone était un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, composé de 100 patients adultes traumatisés cérébraux qui ont été traités dans les 11 heures suivant la blessure avec un GCS post-réanimation de 4 à 12. Après 30 jours après la blessure, seuls les patients modérément blessés (GCS 9-12) ont montré un taux de mortalité inférieur à celui du placebo et des signes possibles de bénéfice par rapport au groupe placebo. La réduction du taux de mortalité était marginalement significative lorsque le groupe de traitement était comparé au placebo. Stein et al. ont émis l'hypothèse que les mécanismes possibles de la neuroprotection de la progestérone pourraient résider dans sa capacité à réduire l'œdème cérébral et à réguler à la baisse la cascade inflammatoire associée au gonflement cérébral induit par un traumatisme.

Plus récemment, un registre spécialisé du groupe Cochrane sur les blessures a analysé 3 petits ECR portant sur 315 personnes traitées avec de la progestérone ou un placebo pour une lésion cérébrale traumatique et a conclu que la progestérone peut améliorer les résultats neurologiques des patients atteints de lésion cérébrale traumatique, mais a averti que les preuves de son efficacité restent insuffisantes. Cette analyse Cochrane a recommandé que des ECR multicentriques soient nécessaires pour examiner si un quelconque bénéfice pour les traumatismes crâniens est apporté par le traitement à la progestérone.

DMSO dans les lésions cérébrales traumatiques

Bien que l'on ait beaucoup appris au cours des 25 dernières années sur les pathologies cellulaires et moléculaires associées aux lésions cérébrales traumatiques, la recherche de traitements efficaces a été une déception historique. Cet échec à trouver un traitement efficace pour les lésions cérébrales traumatiques peut avoir plus à voir avec le choix du modèle expérimental qu'avec le choix des points finaux qui peuvent être pertinents pour la lésion humaine.

Par exemple, il existe deux défauts majeurs dans la corrélation de l'efficacité d'une thérapie pour les traumatismes cérébraux utilisant de petits animaux comme modèle de blessure. Le premier défaut est que les modèles animaux utilisés pour tester les traitements potentiels des traumatismes crâniens, tels que les rats, les chats, les lapins, les moutons, les porcs et les souris, ont tous des approvisionnements cérébrovasculaires qui sont intrinsèquement différents des humains ou des primates non humains et cette dissemblance crée une tolérance variable lorsqu'un traumatisme est appliqué à leur cerveau.

Le cerveau des primates humains et non humains est hautement organisé et n'a pas la collatéralisation des vaisseaux cérébraux trouvés chez les petits mammifères, de sorte que sa vulnérabilité aux traumatismes cérébraux ou à l'ischémie est beaucoup plus grande que celle des petits mammifères. Le deuxième défaut majeur peut être une inefficacité inhérente du traitement testé. Ces deux défauts expérimentaux peuvent

aider à expliquer pourquoi les réponses thérapeutiques dramatiques souvent signalées comme des percées dans le domaine des traumatismes crâniens utilisant de petits animaux soumis à des traumatismes crâniens plus tard s'avèrent avoir une corrélation presque nulle avec l'homologue humain.

Par conséquent, les extrapolations reliant le succès de ces thérapies dans les modèles animaux de petite taille à l'homme sont au mieux incertaines et impossibles à prévoir.

Pour compliquer les choses, une lésion cérébrale traumatique chez l'homme peut entraîner une pathologie focale due à la formation d'hématomes et d'infarctus des vaisseaux, ou une lésion diffuse impliquant un œdème de propagation, l'activation de cytokines inflammatoires, la libération de neurotransmetteurs excitateurs et une lésion axonale diffuse. Certains processus pathologiques, mais pas tous, sont faciles à créer dans un petit modèle animal, mais difficiles à évaluer cliniquement après un traumatisme après l'administration d'un traitement en raison de la variabilité et de la tolérance associées à chaque espèce animale.

De ce point de vue, le DMSO avait un net avantage lorsqu'il a été testé pour la première fois pour les lésions cérébrales traumatiques au début des années 1970, car des primates non humains étaient utilisés. Pour les raisons évoquées au chapitre 8, l'utilisation de primates non humains, dont le cerveau ressemble de très près au cerveau humain, signifie que la blessure reflétera étroitement la blessure humaine et si le traitement fonctionne chez le primate non humain, il est également susceptible de fonctionner chez l'homme. La seule mise en garde dans l'utilisation d'un primate non humain est que les lésions cérébrales traumatiques humaines sont plus complexes que les lésions contrôlées en laboratoire que subissent les singes.

Les résultats de ces études sur les lésions cérébrales ont montré que le DMSO avait un effet positif considérable sur l'ICP, le CPP, le taux métabolique cérébral d'oxygène, le CBF et la survie.

Le CPP est défini comme le gradient de pression net qui pousse le CBF à perfuser le cerveau. Il est généralement mesuré comme le MAP moins ICP ($MAP - ICP$). La CPP chez l'adulte se situe normalement entre 70 et 100 mmHg, tandis que la PIC normale varie de 5 à 15 mmHg.

Il est important que la CPP soit maintenue à des limites étroites pendant un traumatisme cérébral, car si elle est trop faible, elle peut contribuer à la fois à une ischémie cérébrale et à des lésions cérébrales irréversibles et si elle est trop élevée, elle peut augmenter la PIC et augmenter le risque de complications ou la mort. Une technique standard pour abaisser la PIC après un traumatisme cérébral chez les personnes consiste à induire une hyperventilation contrôlée afin de maintenir la $PaCO_2$ à la limite inférieure de la normale, c'est-à-dire 35-40 mmHg.

Les études de base sur l'utilisation du DMSO pour les lésions cérébrales traumatiques précédemment rapportées chez le singe a conduit à plusieurs essais

cliniques pilotes utilisant du DMSO IV sur des patients blessés à la tête. Une première étude de Waller et al. ont testé le DMSO sur 11 patients adultes présentant une PIC élevée et un score GCS de 4 à 6 à la suite d'un traumatisme cérébral ou d'une hémorragie sous-arachnoïdienne. Les 11 patients n'avaient pas répondu au traitement standard et étaient considérés comme sur le point de mourir. Le DMSO a été administré en bolus rapide par voie intraveineuse dans une solution à 40 ou 10 % à 1 g/kg. Cette dose a été répétée toutes les 6 h au besoin pour maintenir la PIC en dessous de 20 mmHg.

Chez tous les patients, le DMSO a effectivement augmenté la diurèse et réduit la PIC là où le traitement standard avait échoué. Le traitement au DMSO a montré que trois patients qui devaient mourir ont survécu avec une bonne récupération ; les huit autres patients sont décédés malgré leur normalisation initiale de l'hypertension intracrânienne, qui n'a pu être contrôlée après plusieurs jours.

La capacité du DMSO à maintenir le CPP au-dessus de 60 mmHg, comme le montrent Brown et al. après un traumatisme cérébral sévère peut expliquer le bénéfice observé dans Waller et al. résultats sur des patients atteints de PIC mortelles. Cette conclusion est étayée par une étude préliminaire montrant l'importance de maintenir le RPC pour éviter qu'il ne coule trop bas en présence d'un ICP élevé.

Les conclusions de l'étude de Waller et al. ont indiqué qu'une gestion agressive pour maintenir la RPC au-dessus de 60 mmHg peut conduire à de bons résultats neurologiques malgré la présence d'une PIC extrêmement élevée. Un tel processus peut fonctionner en abaissant la résistance cérébrovasculaire, ce qui augmentera la CBF pour fournir des régions cérébrales à faible perfusion où les cellules cérébrales pénombre intactes mais dysfonctionnelles risquant de mourir peuvent être sauvées.

Une étude de Marshall et al.⁸ a été signalé plusieurs années après que Waller et al. essai clinique utilisant le DMSO pour les traumatismes crâniens incurables et graves. Six patients réfractaires aux barbituriques et aux autres traitements standards ont reçu 10 % de DMSO par voie intraveineuse à la dose de 1 g/kg. En raison des difficultés de surcharge liquidienne reflétées par des perturbations électrolytiques et une augmentation de la pression de coin pulmonaire, le DMSO a été titré par rapport à l'ICP et réadministré en tant que solution à 20 %. On a observé que le DMSO abaissait rapidement l'ICP en dessous de 20 mmHg chez tous les patients sauf un dans un délai moyen d'une heure, trois patients répondaient après 3 à 4 heures et les autres après 12 à 18 heures. Il n'était pas clair dans ce rapport combien des six patients sont décédés lorsque la PIC n'a plus pu être contrôlée, mais il faut supposer qu'il en a résulté une faible survie. Tant à 10 % qu'à 20 % des volumes de DMSO, des troubles électrolytiques impliquant une hypernatrémie se sont développés chez tous les patients traités.

Ces chercheurs ont signalé que le DMSO était un agent rapide et efficace pour abaisser la PIC incontrôlée là où le traitement standard avait échoué, mais ils ont également été découragés de manipuler le DMSO car ils devaient utiliser des sacs IV

en plastique spéciaux et des tubulures IV qui n'étaient pas en polychlorure de vinyle. La raison de ne pas utiliser de tubes en chlorure de polyvinyle et de sacs IV est que le DMSO est connu pour lessiver ce plastique lorsqu'il entre en contact avec lui. Cependant, ce problème peut être facilement surmonté en utilisant des flacons IV de distribution en verre et des tubes IV en téflon ou des cathéters en téflon. Les problèmes d'électrolyte rencontrés dans l'étude de Marshall et al. étaient probablement dues aux volumes IV élevés donnés à des solutions à 10 % et 20 % à une concentration de 1 g/kg.

Une brève communication de Gumerlock et Neuwelt peu de temps après l'étude clinique de Marshall et al. impliquaient cinq patients atteints de traumatisme crânien fermé traités avec du DMSO IV pour une augmentation de la PIC. Une solution de DMSO à 20 % a été administrée à 100 mg/kg en bolus initial suivi de perfusions horaires répétées de 100 mg/kg diminuant progressivement à mesure que la PIC diminuait. Une réponse rapide a été observée après le bolus de DMSO et l'ICP a été réduite à des niveaux normaux en utilisant ce régime. Les conséquences de ces traitements avec le DMSO consistaient en deux résultats. Le premier résultat concernait deux enfants ayant reçu du DMSO IV. Le premier était une fillette de 1 (1/2) ans admise avec un score GCS de 7 (sévère) et un ICP de 30 mmHg. Cette patiente a reçu du DMSO pendant 84 heures après avoir été insensible au traitement au mannitol et s'est rétablie lentement sur une période de 3 semaines lorsqu'elle est sortie de l'hôpital. Ses électrolytes pendant le traitement sont restés normaux, y compris les valeurs de sodium sérique.

Le deuxième patient était un enfant de 7 ans admis avec un GCS de 5 (sévère) et une ICP de 25 mmHg. En utilisant le même régime susmentionné, le DMSO a été administré pendant 36 h et l'ICP a été contrôlée pendant cette période. Le patient s'est rétabli au bout de 8 semaines et est sorti de l'hôpital. Les électrolytes sériques sont restés normaux pendant le traitement, y compris les valeurs de sodium. Les trois patients restants étaient des adultes âgés de 17 à 52 ans qui ont été admis avec des scores GCS de 3 à 5 (grave). Deux de ces trois patients avaient des PIC supérieures à 50 mmHg. Bien que les trois patients aient initialement répondu au régime DMSO utilisé auparavant, l'ICP a échappé au contrôle et tous les trois sont décédés. Les valeurs de sodium chez ces non-répondeurs au DMSO variaient de 159 à 172 mmol/L.

Bien que le nombre de patients dans cet essai soit faible, il est intéressant de noter que l'âge et les valeurs de l'ICP peuvent avoir joué un rôle dans la réponse et le résultat final au DMSO et aux concentrations élevées de sodium sérique. La PIC très élevée observée chez les trois patients adultes du Gumerlock et du Neuwelt l'étude et le temps qu'il a fallu pour administrer le DMSO peuvent avoir déterminé l'irréversibilité de la blessure et l'incapacité du DMSO à affecter le résultat final enregistré.

Dose optimale de DMSO pour les lésions cérébrales traumatiques

Les résultats publiés par Marshall et al. et par Gumerlock et Neuwelt utilisant le DMSO dans les traumatismes crâniens humains et les résultats expérimentaux de la Torre et al. et Brown et al. utilisant des singes rhésus et par d'autres utilisant des mammifères plus petits soumis à une variété d'agressions cérébrales ont indiqué que la dose optimale de DMSO IV à administrer après un traumatisme crânien devrait être une solution à 28 % à une concentration initiale de 1 à 1,5 g/kg.

Le volume et la concentration susmentionnés de DMSO ont été théorisés afin d'éviter une surcharge liquidienne, des perturbations électrolytiques et une hémolyse importante tout en assurant une réponse plus sûre et plus efficace à l'augmentation de la PIC. Le temps d'administration du fluide DMSO se situerait également de manière optimale entre un bolus rapide et un égouttement rapide, comme suggéré à l'origine par de la Torre et al.

Le schéma posologique recommandé pour le DMSO a été adopté dans une étude préliminaire par des chercheurs turcs. Le DMSO IV a été administré en traitement de première intention à 10 patients présentant un traumatisme crânien fermé sévère par Karaça et al. en utilisant une solution à 28% à une concentration de 1,12 g/kg délivrée en goutte-à-goutte rapide. A l'admission, la PIC moyenne enregistrée était de 73 mmHg et variait de 40 à 127 mmHg.

La dose de DMSO était réduite de moitié si et quand l'ICP atteignait <20 mmHg. Le DMSO a été poursuivi pendant 10 jours ou jusqu'à ce qu'une stabilisation de l'ICP ou une récupération complète soit observée. Ces chercheurs ont signalé une baisse spectaculaire de la PIC chez tous les patients sauf trois après un traitement de 6 jours. Une amélioration neurologique et une survie ont été observées chez les sept patients restants suivis pendant 3 mois. Deux patients de cette série sont décédés et un patient a eu un mauvais pronostic neurologique.

La dose modifiée de DMSO et son application aux patients souffrant de traumatisme crânien grave peu de temps après l'admission différaient considérablement des essais précédents qui utilisaient le DMSO comme traitement de deuxième intention. Ces résultats utilisant le DMSO IV comme traitement principal pour les traumatismes crâniens fermés sévères pourraient être décrits comme dramatiques en raison de la réduction de l'incapacité permanente, du taux de survie de 75 % et de la mortalité de 25 % qui a historiquement une mortalité de 60 % à 70 % en utilisant le traitement standard.

Suite aux résultats encourageants rapportés par Karaça et al. utilisant le DMSO pour les traumatismes crâniens sévères, une deuxième étude a été rapidement entreprise par Kulah et al. travaillant dans le même hôpital et unité neurochirurgicale turcs. Ce groupe a administré du DMSO IV sous forme de bolus (50 ml d'une solution à 28 % mélangée à du dextrose à 5 %) à 10 patients avec des PIC dépassant 25 mmHg et une GCS entre 3 et 6. Une diminution marquée de l'ICP et une augmentation des CPP se sont produites dans les 10 min chez la plupart des patients après le début de l'administration du DMSO. Aucun effet rebond n'a été noté car il se produit

couramment avec le traitement au mannitol.

L'augmentation du RPC a été observée parallèlement à la baisse de l'ICP dans tous les cas. Aucun événement indésirable grave n'a été observé après les traitements au DMSO. La pression artérielle, le débit cardiaque, la pression veineuse centrale et les électrolytes n'ont pas été affectés par les perfusions de DMSO. Lorsque le CBF a été mesuré chez les patients souffrant de traumatisme crânien, une augmentation moyenne de 20 % a été observée après l'administration de DMSO. Une diurèse rapide a été notée chez la plupart des patients peu de temps après le début de chaque administration de DMSO. Le taux de mortalité avec le DMSO était de 30 % et six patients ont survécu avec un résultat neurologique bon à excellent après un suivi de 3 mois.

Classiquement, un score GCS de 3 à 6 lors de la présentation à l'unité de soins intensifs chez les patients présentant un traumatisme fermé sévère au cerveau a été reconnu comme un facteur pronostique de mauvais augure. Le taux de mortalité rapporté chez ces patients varie de 45 % à 100 %. Un mauvais pronostic neurologique est observé chez 90 % des patients avec un GCS de 3 à 6 lors d'un suivi d'un an.

Ainsi, un taux de survie de 70 % avec une bonne récupération fonctionnelle chez 60 % des patients présentant un traumatisme fermé sévère ayant reçu du DMSO IV comme rapporté par les équipes dirigées par Karaça et al. et par Kulah et al. doit être considérée comme une amélioration très significative par rapport à la thérapie standard dans la gestion des lésions cérébrales traumatiques. Il ressort clairement de ces constatations que les résultats mitigés rapportés par Waller et al., Marshall et al., et Gumerlock et Neuwelt l'utilisation du DMSO pour les traumatismes crâniens graves diffèrait de celles obtenues par Karaça et al. et par Kulah et al. qui ont également utilisé le DMSO pour des traumatismes crâniens graves similaires, mais qui ont signalé de bien meilleurs résultats et réponses au traitement. Ces différences importantes doivent être examinées de plus près.

Comparer les doses de DMSO, la durée du traitement,

et utiliser comme traitement de première ou de deuxième intention pour les lésions cérébrales traumatiques

En analysant les résultats des études sur les traumatismes crâniens graves rapportés par Waller et al., Marshall et al., Gumerlock et Neuwelt, Karaça et al., et Kulah et al. en ce qui concerne la thérapie DMSO comme discuté précédemment, plusieurs facteurs fondamentaux peuvent expliquer en partie les résultats mitigés.

Premièrement, c'est un axiome en neurochirurgie que plus tôt un patient présentant une lésion cérébrale traumatique modérée à sévère est traité avec succès pour abaisser la PIC élevée, meilleures sont les chances d'une bonne réponse et d'un

résultat favorable. Cette règle repose sur les événements physiopathologiques que les dommages secondaires peuvent rapidement introduire après un traumatisme cérébral.

Les dommages secondaires apparaissent sous la forme du syndrome des quatre H : hypotension, hypoperfusion, hypoxie et hypercapnie. Ces changements systémiques modifient le milieu cérébral local aux niveaux cellulaires et moléculaires qui impliquent la libération de cytokines inflammatoires, l'induction de flux ioniques par les acides aminés excitotoxiques, le stress oxydatif et l'échec métabolique énergétique.

Par conséquent, une thérapie efficace qui peut cibler les séquelles secondaires locales et systémiques qui augmentent rapidement après un traumatisme cérébral peut être en mesure de protéger dans une certaine mesure contre les dommages dévastateurs et la mort des cellules cérébrales et ainsi aider au rétablissement du patient traumatisé cérébral.

Dans Waller et al., Marshall et al., et Gumerlock et Neuwelt études préliminaires, beaucoup de temps précieux a été consacré à l'administration d'un traitement standard, qui n'a pas réussi à contrôler l'ICP avant l'administration du DMSO. Dans Karaça et al. et Kulah et al. études, le DMSO a été administré comme traitement de première intention aux patients gravement blessés à la tête à leur arrivée à l'hôpital. Il s'agissait d'une différence critique par rapport aux études précédentes dans la gestion des traumatismes crâniens graves à l'aide de DMSO.

Ce décalage temporel, qui variait de 8 à 24 h, explique raisonnablement les résultats mitigés rapportés dans Waller et al., Marshall et al., et Gumerlock et Neuwelt essais et les résultats plus favorables rapportés par Karaça et al. et par Kulah et al. lorsque le DMSO est administré comme agent principal dans les 6 heures suivant le traumatisme. L'autre différence importante dans la comparaison de ces essais est la concentration de DMSO et l'intervalle de temps d'administration.

La solution à 10 % à 20 % de DMSO administrée dans l'étude Marshall et al. L'essai n'a peut-être pas été efficace en raison d'une surcharge liquidienne et d'une concentration de DMSO sous-optimale, alors que dans les études de Karaça et de Kulah, la solution de DMSO à 28 % donnée a évité une surcharge liquidienne et prévenu une hémolyse et des troubles électrolytiques importants.

L'administration IV de DMSO qui s'est poursuivie jusqu'à ce que le contrôle absolu de la PIC soit atteint peut également avoir été un facteur clé dans l'obtention du meilleur taux de survie et de l'amélioration des résultats neurologiques rapportés dans les études de Karaça-Kulah.

Les deux chercheurs ont signalé que l'administration continue ou intermittente de DMSO prolongée pendant 2 à 7 jours de traitement si nécessaire empêchait généralement le retour de l'augmentation de la PIC aux niveaux d'origine observés à l'admission.

FIGURE 9.3 Le principal effet thérapeutique du DMSO vise à abaisser la PIC (??) à la suite d'un traumatisme crânien sévère (TCC). Cette action augmente le RPC (??) et CBF (??). L'augmentation du CPP-CBF peut prévenir ou diminuer les dommages secondaires impliquant une oxygénation cérébrale inadéquate, une dysautorégulation cérébrovasculaire, une altération neurométabolique, des réponses inflammatoires et une mort cellulaire excitotoxique. (D'après Werner, C. et Engelhardt, K., Br. J. Anaesth., 99, 4, 2007.)

Les données de ces deux études préliminaires indiquent qu'une gestion précoce et agressive de la RPC pour augmenter le CBF par le DMSO peut conduire à une amélioration des résultats neurologiques malgré des PIC extrêmement élevées.¹ (Figure 9.3).

Il existe deux changements hémodynamiques clés qui peuvent expliquer l'efficacité du DMSO dans le contrôle de la PIC après un traumatisme crânien : (1) la capacité d'augmenter significativement le CBF et (2) la capacité d'améliorer le CPP. Les valeurs CBF et CPP sont abaissées à la suite d'agressions cérébrales. Une thérapie CPP agressive doit être effectuée et maintenue même si des niveaux de PIC apparemment mortels peuvent être présents. Il semble donc raisonnable de corrélérer l'augmentation du CPP et du CBF par le DMSO avec la réduction de l'ICP.

Une thérapie CPP agressive doit être effectuée et maintenue même si des niveaux de PIC apparemment mortels peuvent être présents. Il semble raisonnable de corrélérer l'augmentation du CPP et du CBF par le DMSO avec la réduction de l'ICP. La raison en est que les lésions cérébrales traumatiques sont largement connues pour provoquer des changements dynamiques dans le CBF et que des agressions cérébrales secondaires ont été rapportées pour diminuer le CPP.

Chez les patients présentant un traumatisme crânien modéré ou grave, il a également été démontré que la RPC était en corrélation avec le résultat fonctionnel des patients. Cette action peut apparemment conduire à une meilleure oxygénation des tissus, un meilleur contrôle de l'autorégulation cérébrale, une réduction de l'excitotoxicité du glutamate et une stabilisation du neurométabolisme altéré et des réponses inflammatoires. Ces processus pathologiques sont schématisés à la figure 9.4, en ce qui concerne le DMSO, et un schéma général de la façon dont le DMSO peut affecter les résultats après un traumatisme crânien est résumé à la figure 9.3.

Le détail le plus important à reconnaître à propos de la thérapie DMSO dans les lésions cérébrales traumatiques est que ce médicament apparemment utile n'agit pas comme un lazaroïde miraculeux, c'est-à-dire un agent imaginaire qui peut réveiller des neurones morts. Il s'agit d'une attente irréaliste que les chercheurs supposent souvent

être l'incapacité d'un médicament à inverser les symptômes et les conséquences physiopathologiques d'un traumatisme cérébral.

FIGURE 9.4 (Voir encart de couleur.) Le diagramme montre les événements subcellulaires majeurs associés à des dommages secondaires après une lésion cérébrale traumatique primaire (TCC). Les astrocytes subissent une transformation réactive en réponse à un traumatisme crânien et libèrent des cytokines et des chimiokines cytotoxiques. Les astrocytes réactifs sont incapables d'absorber le glutamate. Le glutamate, à son tour, s'accumule dans l'espace extracellulaire sur le site de la lésion où il se lie et ouvre les récepteurs des canaux NMDA dans les neurones. Cette action du glutamate crée un afflux de calcium (Ca^{2+}) et le sodium (Na^{+}) et un efflux de potassium (K^{+}) qui entraînent la dépolarisation des neurones. Cette dyshoméostasie ionique endommage les mitochondries intracytoplasmiques qui favorisent la formation d'espèces réactives de l'oxygène, une synthèse réduite de l'ATP, une défaillance énergétique et la mort cellulaire. Des études ont montré que le DMSO est capable d'antagoniser la formation de cytokines et de chimiokines dans les tissus lésés (1), bloquer Na^{+} et Ca^{2+} afflux dans les cellules après la dépolarisation neuronale (2), prévient l'induction par le glutamate de la mort neuronale excitotoxique en supprimant les courants d'ions NMDA (3) et élimine la formation d'espèces réactives de l'oxygène et les dommages causés par ces radicaux oxydants. Voir le texte pour les détails.

Si la fonction est retrouvée après une lésion cérébrale traumatique grave avec ou sans thérapie, cela implique que les cellules cérébrales survivantes périphériques au site de la lésion ont suffisamment récupéré, soit par une intervention externe, soit par des facteurs internes inconnus. Cela signifie également qu'en cas d'intervention, l'extension des lésions des cellules cérébrales au-delà de la région pénombre bordant le noyau de la blessure a été empêchée.

Très peu d'informations sont actuellement disponibles pour expliquer la récupération des neurones pénombres, c'est-à-dire les cellules nerveuses bordant le noyau central de la lésion qui restent intacts mais non fonctionnels. Il va sans dire que les cellules cérébrales se rétablissent rarement d'elles-mêmes après une lésion du tissu neural et qu'elles sont, par définition, à risque de mort subite ou prolongée par apoptose ou nécrose.

Les astrocytes subissent une transformation réactive en réponse à une lésion

cérébrale physique par un processus appelé gliose réactive, qui peut entraver la récupération neurale. Les astrocytes, comme les autres cellules cérébrales, sont vulnérables aux espèces réactives de l'oxygène générées par les lésions cérébrales traumatiques et l'ischémie.

Des études sur le cerveau intact suggèrent que l'augmentation du glutamate extracellulaire dans le cerveau qui se produit lors d'une défaillance énergétique secondaire à un traumatisme cérébral peut être due à l'incapacité des astrocytes à absorber le glutamate extracellulaire, qui s'accumule ensuite de manière excessive sur le site de la lésion et se lie au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans les neurones où un afflux d'ions calcium et sodium et un efflux d'ions potassium entraînent la dépolarisation des neurones.⁴ Ce déséquilibre ionique endommage les mitochondries neuronales, ce qui entraîne des espèces réactives de l'oxygène cytotoxiques, des espèces azotées réactives, une perte d'ATP mitochondriale, une défaillance énergétique et la mort neuronale (Figure 9.4).

Les résultats suggèrent que l'administration de DMSO dans les lésions cérébrales traumatiques semble cibler plusieurs de ces processus physiopathologiques pour bloquer ou inverser leur activité (Figure 9.4).

Par exemple, dans le métabolisme cérébral normal, le glutamate, le neurotransmetteur exciteur le plus abondant, est absorbé par les astrocytes, qui le convertissent en glutamine et le livrent aux neurones où il est reconverti en glutamate comme source d'énergie. Tous les récepteurs du glutamate sont des canaux cationiques qui permettent l'afflux de sodium (Na^+) et du calcium (Ca^{2+}) et l'efflux de potassium (K^+) en réponse à la liaison du glutamate aux récepteurs membranaires NMDA.⁵ Dans les lésions cérébrales traumatiques, les astrocytes sont incapables d'absorber le glutamate, qui peut s'accumuler à l'extérieur des cellules cérébrales.

Ce processus excitotoxique provoque K^+ ions à sortir et Na^+ et Ca^{2+} ions pour pénétrer dans les cellules nerveuses via les canaux récepteurs NMDA situés sur la membrane neuronale, un processus pathologique conduisant à une dépolarisation neuronale, à des dommages et à une éventuelle mort des cellules neuronales (Figure 9.4). La dyshoméostasie ionique découplera la synthèse d'ATP mitochondriale, induira un stress oxydatif, des espèces réactives de l'oxygène et la mort des cellules neuronales.⁷

Le mécanisme de la mort des cellules neuronales comprend les dommages causés aux mitochondries par un taux de Ca intracellulaire excessivement élevé.²⁺, tandis que la production d'espèces réactives de l'oxygène entraînera une diminution de l'énergie ATP et une éventuelle défaillance énergétique (Figure 9.4). Une panne d'énergie perturbera les mécanismes de transport axonal et entravera la neurotransmission. La cascade ischémique excitotoxique créera également des sécrétions inflammatoires de cytokines et de chimiokines à partir des astrocytes endommagés.⁷ L'équilibre délicat du métabolisme du glutamate dans le cerveau implique que trop ou trop peu de glutamate peut être nocif. Si les niveaux de glutamate sont trop bas, des problèmes

cognitifs et comportementaux peuvent se développer, mais si les niveaux de glutamate sont trop élevés, la surstimulation des cellules nerveuses peut entraîner la mort cellulaire.

La régulation des événements subcellulaires associés aux lésions cérébrales traumatiques est donc vitale pour contrôler la cascade physiopathologique et le dysfonctionnement neurologique qui résulteront d'un traumatisme cérébral.

Il y a des rapports que DMSO est capable de bloquer Na^+ et Ca^{2+} entrée d'ions dans les cellules après une lésion tissulaire et bloquer Na^+ activation des canaux après dépolarisation neuronale. Les médicaments comme le DMSO qui empêchent l'afflux anormal de sodium dans les cellules blessées offrent une protection efficace contre Na^+ et Ca^{2+} surcharge. Cependant, il reste difficile de savoir si le DMSO est capable d'exercer cet effet dans la normalisation de la dyshoméostasie ionique dans le tissu cérébral traumatisé. Les mécanismes exercés par le DMSO sur Na^+ et Ca^{2+} les canaux doivent être approfondis dans les modèles mammifères de traumatismes

lésion cérébrale puisque les résultats de telles études pourraient produire des agents extrêmement utiles et relativement sûrs dans le traitement des neurotraumatismes.

Une autre action d'importance critique montrée par le DMSO est la prévention de l'induction par le glutamate de la mort neuronale excitotoxique par la suppression des courants ioniques NMDA (Figure 9.4). On a observé que le DMSO supprime les courants cationiques induits par le NMDA et l'excès de Ca^{2+} afflux dans les neurones hippocampiques plaqués dans les minutes qui suivent son introduction, épargnant aux cellules cérébrales la mort excitotoxique. Cette action du DMSO sur les neurones en culture n'a pas semblé impliquer de changements dans l'expression des gènes ou la traduction des protéines. Cela suggérerait plutôt un effet direct du DMSO sur les récepteurs de la membrane neuronale médiant les canaux des récepteurs du glutamate et la transmission excitatrice.

La diminution des courants ioniques NMDA par le DMSO pourrait également être affectée par l'action antioxydante du DMSO, qui est capable de moduler l'activité des récepteurs du glutamate.

Une phase importante de la lésion cérébrale traumatique est la réaction inflammatoire observée avec les traumatismes crâniens contondants. Bien que la réponse inflammatoire maximale à un traumatisme cérébral puisse évoluer après plusieurs jours, les cytokines et les chimiokines (figure 9.4) sont libérées des astrocytes, de la microglie et des cellules polymorphonucléaires dans les heures qui suivent la blessure, un processus qui conduit à l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique et à la activation médiée par le complément de la mort cellulaire.

La prévention ou le contrôle de la libération et de l'accumulation de cytokines dans l'espace extracellulaire après une lésion cérébrale, en particulier les concentrations cytotoxiques de plusieurs interleukines pro-inflammatoires importantes, telles que la

famille IL-1, IL-6 et TNF- α , peuvent sauver des vies en cas de traumatisme crânien si une thérapie spécifique peut être appliquée pour diminuer leur effet pathogène.

Dans cette veine, les actions du DMSO sur les cytokines inflammatoires ont été rapportées dans des cellules intestinales exposées à une variété de cytokines inflammatoires in vitro.

Il a été démontré que le DMSO à 0,5% diminuait significativement les niveaux d'ARNm de protéines inflammatoires, y compris IL-1 α , IL-1 β et IL-6. La famille IL-1 constitue un réseau complexe de cytokines impliquées dans l'initiation de réponses inflammatoires résultant d'une lésion tissulaire, y compris l'ischémie cérébrale et l'accident vasculaire cérébral. Ces interleukines sont devenues une cible thérapeutique qui, lorsqu'elle est neutralisée, peut entraîner une réduction durable de la gravité du traumatisme ischémique.

L'IL-6 joue un rôle majeur dans de nombreux effets indésirables du système immunitaire, et son expression s'est avérée augmenter rapidement sur les sites de lésion axonale.

En plus de supprimer la production de cytokines, il a été rapporté que le DMSO diminuait les sécrétions d'une protéine chimiotactique des macrophages-1 (MCP-1) d'une manière dose-dépendante dans les cellules intestinales des rongeurs. MCP-1 est une chimiokine majeure impliquée dans la migration des macrophages et s'est avérée jouer un rôle important dans la croissance tumorale et les métastases. Les chimiokines sont de petites protéines qui dirigent le trafic des cellules immunitaires vers les sites d'inflammation et activent la production et la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que la famille IL-1. La MCP-1 est impliquée dans l'inflammation et a été isolée des monocytes et des macrophages lors d'une réaction inflammatoire.

Il reste à voir si les actions du DMSO dans la suppression des cytokines inflammatoires et des chimiokines dans les cellules intestinales s'appliquent également à la formation et à l'accumulation de ces petites protéines dans le cerveau à la suite d'un neurotraumatisme.

Une lésion cérébrale traumatique peut entraîner un processus pathologique dynamique qui peut évoluer rapidement s'il n'est pas traité de manière agressive.

Ainsi, il semble clair d'après les découvertes collectives relatives aux lésions cérébrales traumatiques qu'une fois que des dommages secondaires apparaissent et restent incontrôlés, de vastes populations de cellules neuronales mourront et que le pronostic sera mauvais malgré les meilleurs efforts de toute thérapie réussie.

Pour ces raisons, il semble logique et approprié de mettre en œuvre de nouvelles procédures pour traiter les traumatismes crâniens modérés à graves en urgence, un peu comme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral qui nécessite une attention immédiate pour améliorer les chances de rendements décroissants. Il a été suggéré que le traitement préhospitalier peut être commencé par des ambulanciers paramédicaux qualifiés formés pour intuber les patients blessés à la tête dont les voies

respiratoires peuvent être compromises sur les lieux d'un accident.

Cependant, à moins que le patient ne soit inconscient, l'intubation peut nécessiter des agents bloquants neuromusculaires ou des médicaments anesthésiques, ce qui peut constituer un obstacle même pour le personnel ambulancier formé. Ce dilemme est un problème qui nécessite d'autres études pour être résolu car si un traitement préhospitalier rapide et approprié peut être appliqué au patient traumatisé à la tête, comme le montrent Karaça et al. et Kulah et al. Des études suggèrent qu'un succès majeur dans la prévention de mauvaises perspectives neurologiques et de décès à la suite d'un traumatisme cérébral pourrait remplacer les sombres statistiques actuellement associées à cette agression cérébrale.

Ainsi, les soins préhospitaliers de neurotraumatisme pourraient traiter le syndrome 4H, l'hypotension, l'hypoxie, l'hypoperfusion et l'hypercapnie observés chez la plupart des patients blessés à la tête et fournir une approche thérapeutique planifiée sur les lieux de l'accident pour contrer les conditions négatives qui surviennent après un traumatisme contondant au cerveau. .

DMSO dans l'hémorragie d'un anévrisme intracrânien

Les anévrismes intracrâniens sont des lésions bombées où le sang s'accumule comme un ballon en expansion en raison d'une zone faible dans la paroi d'une artère qui alimente le cerveau en sang. Bien que les anévrismes puissent survenir dans n'importe quelle artère affaiblie, les anévrismes cérébraux surviennent généralement aux points de branchement des principales artères cérébrales.

Lorsqu'un anévrisme se rompt, une hémorragie sous-arachnoïdienne se produit alors que le sang s'accumule dans l'espace sous-arachnoïdien où il comprime le cerveau. Selon la quantité de saignement, l'hémorragie intracrânienne qui en résulte peut provoquer des maux de tête soudains et sévères, des nausées, des vomissements, une raideur de la nuque, une LOC et des signes d'accident vasculaire cérébral, y compris une hémiplégie. La rupture des anévrismes intracrâniens est associée à une morbidité et une mortalité élevées si elle n'est pas traitée immédiatement. Le traitement non pharmacologique d'un anévrisme hémorragique consiste à couper le col de l'anévrisme ou à insérer une spirale à l'intérieur des anévrismes pour créer un caillot sanguin qui arrête le saignement.

Les traitements pharmacologiques sont administrés uniquement pour gérer les symptômes et comprennent des vasopresseurs et des inhibiteurs calciques qui peuvent atténuer la résistance vasculaire causée par les vaisseaux sanguins spastiques et rétrécis et améliorer le flux sanguin dans ces vaisseaux. Une fois qu'un anévrisme intracrânien a saigné, il y a de très fortes chances qu'il saigne à nouveau à moins qu'un traitement ne soit appliqué.

Le vasospasme, la réduction du flux sanguin vers le cerveau et l'hémiplégie restent les principales causes de morbidité chez les patients qui survivent à l'hémorragie sous-

arachnoïdienne initiale (Figure 9.5).

FIGURE 9.5 (Voir encart de couleur.) La rupture d'un anévrisme intracrânien, selon le type, la taille et l'emplacement, peut provoquer une hémorragie sous-arachnoïdienne entraînant une hémorragie sous-arachnoïdienne grave et vitale, une taille et une localisation, peut provoquer une hémorragie sous-arachnoïdienne entraînant des complications graves et potentiellement mortelles, notamment hémiplégie, aphasie, vasospasme régional, et gonflement du cerveau. On rapporte que le traitement par le DMSO IV des ruptures d'anévrisme chez l'homme inverse l'hémiplégie progressive, le vasospasme et le faible CBF qui en résulte, et améliore les déficits moteurs hémisphériques. (D'après Mullan, S. et al., Dimethyl sulfoxide in the management of postoperative hemiplegia, in : Wikins, RH, ed., Arterial Spasm, William & Wilkins, Baltimore, MD, 1980, pp. 646-653.)

Mullan et al. ont rapporté neuf cas de patients ayant souffert d'une hémiplégie partielle ou totale après une réparation chirurgicale d'anévrismes intracrâniens. L'utilisation du DMSO pour prendre en charge l'hémiplégie postopératoire secondaire à une hémorragie anévrismale a été justifiée par la capacité de ce médicament à améliorer l'état neurologique de singes rhésus soumis à une lésion cérébrale traumatique, à une lésion due à un impact de projectile élevé et à un accident vasculaire cérébral expérimental.

Ces rapports indiquent que le traitement au DMSO de singes rhésus soumis à diverses lésions du SNC était capable d'augmenter la CPP, le CBF et le taux métabolique de l'oxygène tout en réduisant l'œdème cérébral, l'élévation de la PIC et la mortalité significative chez tous les animaux traités par rapport aux traitements standard.

Un résumé de la façon dont les patients ont généralement répondu au traitement au DMSO après une hémorragie sous-arachnoïdienne secondaire à une rupture d'anévrisme donne un aperçu de comment et quand l'utilisation appropriée du DMSO peut aider à obtenir un résultat positif.

Cas 1 : Un homme de 61 ans a subi une hémorragie sous-arachnoïdienne et a subi un clippage de deux anévrismes situés sur l'artère cérébrale moyenne (ACM) droite et l'artère carotide interne droite sans incident. Après la chirurgie, la tension artérielle a augmenté spontanément et du mannitol a été administré toutes les 4 h. Malgré ce régime, une paralysie du côté gauche s'est développée et a continué sans amélioration. Un diagnostic de spasme artériel sévère a été posé et la décision d'utiliser le DMSO a

été prise afin d'éviter une paralysie permanente. Du DMSO à 1 g/kg en bolus a été administré toutes les 8 h au jour 1. Le débit sanguin hémisphérique droit affecté a augmenté de 20 % et l'hémisphère gauche controlatéral de 11 % environ 30 minutes après la perfusion initiale de DMSO. Après 24 h de DMSO, l'état clinique était satisfaisant et le DMSO a été poursuivi et arrêté au bout de 5 jours lorsque l'état du patient s'est beaucoup amélioré.

Au jour 6, le patient a développé une fièvre légère, une faiblesse progressive du côté gauche et une confusion. Le DMSO a été redémarré à 3 g/24 h et réduit à 1 g/24 h pendant les 3 jours suivants lorsque la force et la vigilance du côté gauche sont revenues. Au jour 9, le DMSO a été réduit à 0,5 g/kg/8 h et arrêté au jour 12. Le patient a récupéré progressivement et est sorti le jour 18.

Cas 2 : Une femme de 67 ans a été diagnostiquée avec un anévrisme MCA gauche et a choisi de le faire clipper. Après la chirurgie, elle était alerte et avait toute sa force dans ses quatre membres. Peu de temps après, elle est devenue aphasique et avait une hémiplegie droite. Du mannitol a été administré pendant les 8 heures suivantes, mais aucune amélioration n'a été observée. Le CBF était de 49 ml/100 g/min sur les deux hémisphères. Le DMSO a été commencé à raison de 0,5 g/kg et augmenté à 1 g/kg/8 h. Après 45 min, elle était alerte et la force est revenue du côté droit. Deux heures après la dose initiale de DMSO, son CBF était de 60 à droite et de 66 à gauche, une augmentation de 37% du flux sanguin dans l'hémisphère affecté. Le DMSO a été poursuivi pendant 3 jours supplémentaires à une dose de 1 g/kg par jour. Sa force motrice est revenue à des niveaux normaux dans les 12 h, et le CBF est resté à 60 ml/100 g/min jusqu'à la décharge.

Dans la même série de cas rapportés par Mullan et al., deux patients traités étaient des adultes relativement jeunes.

Cas 3 : Une femme de 25 ans a été hospitalisée avec des maux de tête sévères et une pression systolique élevée. La neuroimagerie a montré un anévrisme MCA gauche avec spasme de l'artère carotide interne. Après avoir coupé l'anévrisme sans incident et récupération postopératoire, le patient a développé une faiblesse significative du côté droit, une paralysie de la jambe droite et une dysphasie 12 jours après l'opération. Du mannitol a été administré, mais après 8 h, tous les signes se sont aggravés. 1 g/kg de DMSO a été administré au cours de la première heure. Quatre-vingt-dix minutes après le DMSO, la patiente pouvait soulever sa jambe droite du lit et le lendemain, sa dysphasie avait disparu. Le DMSO a été poursuivi et réduit à 2 g/kg/jour jusqu'à sa sortie 3 jours plus tard, alors qu'elle n'avait plus de symptômes.

Cas 4: Une femme de 28 ans a été admise avec des maux de tête atroces et une faiblesse du côté droit. Après 5 jours, elle a développé une hémiparésie et une aphasie. Une tomodensitométrie a montré du sang dans sa fissure sylvienne et après craniotomie, un anévrisme MCA a été découvert et sectionné sans incident. Des stéroïdes et du mannitol ont été administrés en cas de spasme sévère de l'artère carotide interne, mais aucune amélioration n'a été obtenue. Le DMSO a été administré

à 1 g/kg/4 h et réduit à 1 g/kg/24 h pendant les 3 jours suivants. Une récupération totale a été observée à la sortie.

Les cinq autres cas d'hémorragie anévrysmale ont été traités avec du DMSO en utilisant un régime similaire à celui des patients précédents, et tous sauf un ont eu d'excellentes récupérations. Le patient décédé avait des antécédents d'hypertension, de déficits cardiaques, de convulsions et de tabagisme important et présentait un anévrysme géant au niveau de la bifurcation de l'artère carotide interne, qui pénétrait dans l'hypothalamus et l'hémisphère droit. Malgré le succès initial du DMSO dans l'augmentation du CBF de 27 % dans l'hémisphère affecté, le patient a développé une pression artérielle systolique élevée et des convulsions, qui n'ont pas répondu au traitement, et le patient est décédé après 25 jours.

Les auteurs de cette étude ont conclu que l'on ne peut pas dire grand-chose de certain après ce mini-essai sur neuf patients, mais la rapidité d'action montrée par l'administration de DMSO pour inverser des déficits moteurs spécifiques suggère que ce médicament est étonnamment efficace pour prévenir une hémiplégie progressive presque certaine et restaurer la fonction hémisphérique aux premiers stades du traitement. Les auteurs ont également souligné que le DMSO semblait sûr aux doses utilisées et que la raison la plus probable de son effet bénéfique pourrait être sa capacité à augmenter le CBF.

Le mini-essai utilisant le DMSO pour traiter l'hémorragie intracérébrale et le spasme artériel qui s'ensuit par Mullan et al. indique qu'un bolus de DMSO ou un goutte-à-goutte très rapide à des doses de 1 g/kg/8 h dans une solution recommandée à 28% semble être un régime sûr et efficace. Au fur et à mesure que les déficits se résorbent, les doses de DMSO peuvent être réduites en fonction de l'état du patient. De plus, une hématurie due à l'hémolyse osmotique des globules rouges a été observée chez tous les patients seulement après la dose de charge initiale de DMSO. L'hématurie s'est stabilisée après les doses suivantes de DMSO. La dose de charge de DMSO n'a pas d'autres conséquences que d'abaisser l'hématocrite d'environ 25 %, une réaction temporaire qui diminue paradoxalement la viscosité du sang et la résistance vasculaire tout en augmentant le CBF.

DMSO comparé à la progestérone pour les lésions cérébrales traumatiques

Au moment d'écrire ces lignes, l'une des thérapies les plus prometteuses proposées pour lutter contre les lésions cérébrales traumatiques est la progestérone, une hormone sexuelle. En 1996, le groupe de Stein ont rapporté que l'injection sous-cutanée de progestérone (4 mg/kg) administrée 1 h après une contusion bilatérale du lobe frontal chez des rats mâles et femelles en pré-oestrus a entraîné significativement moins d'œdème cérébral chez les rats femelles par rapport aux rats mâles 24 h après la contusion cérébrale. La conclusion de cette étude a suggéré que des niveaux plus

élevés de progestérone chez les femelles en pré-oestrus étaient protecteurs après un traumatisme cérébral induit. D'autres preuves chez les rongeurs ont indiqué que la progestérone était bénéfique dans d'autres formes de neurotraumatismes, tels que les lésions cérébrales pénétrantes, amélioration des performances cognitives et lésion de la moelle épinière.

Des rapports d'amélioration des résultats neurologiques et de diminution des infarctus corticaux après l'induction d'un AVC chez le rat ont indiqué un effet bénéfique après la progestérone, qu'elle ait été administrée avant ou après la blessure. Curieusement, une étude a rapporté l'utilisation de progestérone dissoute dans 10 % de DMSO pour l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO) chez le rat et a montré une amélioration significative de la réduction du volume de l'infarctus lorsque la combinaison progestérone-DMSO était comparée à une solution saline de progestérone. Les mêmes auteurs ont utilisé 10 % de DMSO comme véhicule pour la 5'-désoxy-5-iodotubercidine (5'd-5IT), un inhibiteur de l'adénosine kinase dans un modèle MCAO de rat, et a trouvé des résultats similaires, c'est-à-dire un volume d'infarctus plus petit et des déficits neurologiques réduits avec le DMSO-5'd-5IT par rapport à l'absence de traitement. Des scores neurologiques améliorés ont été observés dans les deux groupes de rats DMSO-5'd-5IT, avec le MCAO et le DMSO administrés seuls. En 2007, Wright et al. ont rapporté une étude contrôlée randomisée de phase II comparant la progestérone à un placebo chez 100 patients (77:23) atteints d'un traumatisme crânien. La principale mesure du bénéfice était la mortalité à 30 jours chez les patients dont le GCS variait de 4 (sévère) à 12 (léger). Trente jours après la blessure, les patients ayant subi un traumatisme crânien grave recevant de la progestérone avaient un taux de mortalité inférieur à celui du groupe placebo, mais en raison du petit nombre de patients inclus dans l'étude, ces différences n'ont pas atteint des niveaux significatifs. Deux études cliniques plus petites sur la progestérone ont suivi. Malgré les nombreux rapports discutant des avantages du traitement à la progestérone dans diverses blessures du SNC chez les rongeurs, cette hormone n'a été utilisée que dans trois petites études humaines sur les lésions cérébrales traumatiques.

Les trois études ont inclus 315 patients, dont 180 ont reçu de la progestérone (tableau 9.1). Deux études portant sur 215 patients ont été réalisées en Chine et une aux États-Unis avec 100 patients. Les trois études ont rapporté les résultats de la progestérone sur la mortalité par rapport au placebo après un traumatisme crânien. Le protocole général pour l'administration de progestérone était de 0,71 mg/kg en perfusion IV pendant la première heure et de 0,5 mg/kg pendant les 11 heures suivantes. La progestérone 0,5 mg/kg a été poursuivie toutes les 12 h pendant 3 jours. Les patients ont été répartis en fonction de leur GCS, qui allait de 4 à 8, traumatisme grave, à 9 à 12, traumatisme modéré.

Les résultats de ces études n'ont signalé aucune différence entre la progestérone et le placebo pour la PIC ou la RPC. Un taux de mortalité amélioré pour la progestérone après 30 jours ou -mois· un suivi a été observé. Paradoxalement, l'incapacité chez les patients américains survivants a été jugée meilleure après le placebo par rapport à la

progestérone, un détail qui a été attribué à un taux de survie légèrement plus élevé dans le groupe progestérone.

Cependant, l'incapacité a été signalée comme étant moindre chez les patients traités à la progestérone par rapport aux témoins après des mois de suivi dans les essais chinois utilisant un score de mesure indépendant de la fonction modifié. La raison de cette disparité peut être une dose légèrement plus élevée de progestérone utilisée dans les essais chinois.

Aucune des trois études n'a rapporté les effets de la progestérone sur le CBF, la résistance cérébrovasculaire ou le taux métabolique cérébral d'oxygène (tableau 9.1).

Une analyse de données Cochrane des trois essais sur la progestérone ont conclu que les preuves semblaient insuffisantes pour recommander le médicament pour les lésions cérébrales traumatiques isolées et que d'autres ECR multicentriques étaient nécessaires.

On ne sait pas comment la progestérone est capable d'abaisser la PIC élevée et de réduire l'œdème cérébral, bien que ses actions neurostéroïdiennes et anti-inflammatoires puissent jouer un rôle important.

Une comparaison des effets cliniques de l'utilisation des traitements à la progestérone par rapport aux traitements au DMSO dans les lésions cérébrales traumatiques graves est résumée dans le tableau 9.1. Dans ce résumé, on voit que bien que la progestérone réduise la mortalité et les résultats neurologiques, elle le fait sans augmenter la RPC et, par inférence, la CBF. Il s'agit d'une curieuse tournure car l'augmentation de la RPC pour optimiser l'administration du CBF est devenue une méthode standard pour réduire la cascade pathologique des blessures secondaires après une lésion cérébrale traumatique. La cascade de dommages secondaires implique fondamentalement le développement d'une ischémie, d'une hypoxie et d'un dysfonctionnement de l'énergie neuronale, qui sont devenus les principaux déterminants de l'issue des lésions cérébrales secondaires.

Par conséquent, des preuves considérables indiquent maintenant que le maintien d'un CBF adéquat améliorera l'apport d'oxygène et de substrats énergétiques qui sont abaissés pendant la période d'ischémie et d'hypoxie qui suit une lésion cérébrale traumatique modérée à grave. – Cet objectif clinique est devenu une norme de pratique pour les soins neurocritiques lors de l'utilisation d'interventions thérapeutiques après un traumatisme cérébral. Il s'ensuit que la gestion du RPC et du CBF peut avoir un effet bénéfique sur la réduction de la PIC après une lésion cérébrale et pourrait également affecter les changements moléculaires qui favorisent le Ca^{2+} et Na^{+} afflux cellulaire, instabilité de la membrane neuronale, excitotoxicité du glutamate et dysfonctionnement mitochondrial qui sont connus pour progresser après une lésion du tissu cérébral (voir figures 8.3 et 9.4).

Contrairement à la thérapie à la progestérone, le DMSO améliore la CPP, la CBF et la résistance cérébrovasculaire tout en augmentant la disponibilité de l'oxygène pour

le tissu ischémique. Ces actions du DMSO peuvent limiter les dommages causés par un traumatisme crânien grave, une hémorragie intracrânienne et un vasospasme secondaire à une rupture d'anévrisme chez les patients humains. De plus, la pathologie cellulaire et moléculaire résultant d'un traumatisme cérébral est également ciblée par le DMSO et peut aider à expliquer l'augmentation significative de la survie et la réduction de la morbidité après un traumatisme crânien sévère.

Le DMSO et la progestérone sont de puissants agents anti-inflammatoires, mais seul le DMSO est réputé bloquer l'excitotoxicité du glutamate après un traumatisme du tissu cérébral et stabiliser l'influx de Na^+ et de Ca^{2+} dans les cellules nerveuses, ce qui peut déstabiliser les membranes neuronales et provoquer la mort cellulaire.

Puisque les données cliniques indiquent que le traitement au DMSO et à la progestérone réussit à réduire la mortalité et à améliorer les résultats neurologiques après un traumatisme cérébral grave, il semblerait raisonnable de comparer davantage ces deux médicaments dans le cadre d'ECR multicentriques afin d'évaluer la valeur de chacun d'entre eux dans le cas d'une maladie mortelle pour laquelle il n'existe aucune intervention efficace à l'heure actuelle. Un tel ECR permettrait d'établir la sécurité et l'efficacité de chaque composé et pourrait fournir le premier traitement efficace disponible pour les lésions du cerveau et de la moelle épinière.

En outre, nous ne saurions trop insister sur le fait qu'un ECR portant sur le DMSO et la progestérone pourrait déboucher sur une percée médicale majeure en matière de prévention de la mortalité et de la charge psychosociale subie par les patients traumatisés et leurs soignants. Un médicament capable de limiter les dommages causés par un traumatisme cérébral serait également rentable, compte tenu des milliards de dollars dépensés dans le monde pour les lésions cérébrales traumatiques, en particulier pour les survivants qui ont des besoins spéciaux et des soins constants.

Cependant, le 25 décembre 2014, au moment où ce livre était sous presse, deux essais cliniques multicentriques de phase III en double aveugle utilisant la progestérone ont été réalisés sur des patients souffrant de TBI modéré à sévère. Ces essais n'ont démontré aucun bénéfice clinique significatif ni aucune amélioration fonctionnelle suite à l'administration de progestérone par rapport au placebo chez les patients traités pour un TBI.

DMSO + fructose-1, -Disphosphate (FDP) pour l'AVC ischémique

L'AVC est la troisième cause de décès et d'invalidité grave aux États-Unis. Au milieu des années 1990, un grand espoir a été créé lorsque l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour être utilisé comme agent IV dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Ce médicament est un anticoagulant qui agit en catalysant la conversion du plasminogène en plasmine qui brise les caillots. Le tPA est le seul médicament

actuellement autorisé par la FDA pour le traitement de l'AVC ischémique aigu.

Malgré près d'une décennie d'utilisation après l'approbation de la FDA, le tPA est largement sous-utilisé et il est rapporté qu'aux États-Unis, environ 1% à 7% des patients potentiellement éligibles reçoivent réellement cette thérapie. Les principales raisons de la sous-utilisation du tPA sont la fenêtre de traitement serrée de 3 heures requise pour assurer l'efficacité chez les patients ayant subi un AVC ischémique et, également, la peur d'induire une hémorragie cérébrale. Lorsque l'on calcule le temps de retard souvent impliqué pour atteindre un hôpital après un AVC ischémique aigu et le temps nécessaire pour exclure un AVC hémorragique avec un scanner, cette fenêtre de traitement de 3 heures peut être difficile à atteindre.

On estime que l'AVC ischémique frappe environ 75 % des personnes de plus de 55 ans. Les patients âgés ayant subi un AVC sont également plus susceptibles de souffrir d'un handicap neurologique et d'événements indésirables liés au traitement médicamenteux à la suite d'une agression cérébrovasculaire. En partie pour ces raisons, les patients âgés sont rarement inclus dans les grands essais cliniques randomisés sur l'AVC impliquant un traitement médicamenteux expérimental.

La pathobiologie associée à l'AVC ischémique n'est pas différente de celle observée dans les lésions cérébrales traumatiques, car elle implique de nombreux processus, y compris une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, afflux dans les cellules, excitotoxicité du glutamate, perte de l'homéostasie des ions cellulaires, dommages cellulaires induits par les radicaux libres, cytotoxicité induite par les cytokines, activation du complément, gliose réactive, défaillance énergétique et infiltration de leucocytes à travers une barrière hémato-encéphalique altérée.

Comme pour les lésions cérébrales traumatiques, la gestion précoce de l'AVC ischémique met l'accent sur la restauration du CBF dans le noyau ischémique et la région environnante comme objectif principal qui peut prévenir d'autres lésions tissulaires et éventuellement inverser une partie ou la totalité de la fonction hémisphérique perdue.

La région bordant le noyau de l'AVC s'appelle la pénombre ischémique, une zone englobant jusqu'à la moitié du volume total de la lésion au cours des premiers stades de l'AVC. La région pénombre représente donc une population neuronale de cellules cérébrales dysfonctionnelles mais structurellement non endommagées, qui peuvent être récupérées via une thérapie post-AVC. Malheureusement, aucune thérapie de ce type n'a encore été approuvée pour le sauvetage des neurones pénombres, bien que des études sur des singes rhésus aient montré la faisabilité du sauvetage neuronal après un AVC expérimental utilisant le DMSO.

La justification de l'utilisation du DMSO-FDP combiné sur les patients ayant subi un AVC ischémique est basée sur des données cliniques et expérimentales indiquant les propriétés bénéfiques du DMSO ou du FDP en monothérapie après une ischémie cérébrale et cardiaque. Étant donné que ni le DMSO ni le FDP seuls ne sont capables de cibler les anomalies métaboliques et physiologiques multifactorielles observées

expérimentalement chez l'animal ou cliniquement chez l'homme, il a été considéré que leur utilisation combinée pourrait améliorer la neuroprotection après un AVC ischémique. Aucun des deux médicaments n'avait été utilisé auparavant pour l'AVC ischémique humain.

Dans des études antérieures, le DMSO a montré un certain nombre d'activités biologiques qui pourraient être utiles dans le traitement de l'AVC embolique. Il s'agit notamment d'agir comme un puissant piègeur de radicaux libres, bloquer l'excitotoxicité du glutamate, suppression de l'activité du facteur tissulaire, prévenir la migration des muscles lisses vasculaires au cours de l'ischémie cardiaque, inhibant la formation de thrombine, bloquer l'activation des canaux sodiques, désagrégation des plaquettes dans les microvaisseaux cérébraux, et stabiliser les membranes cellulaires.

De plus, le DMSO a la capacité d'augmenter le CBF lorsqu'il est administré pour une variété d'agressions vasculaires. Il a également été rapporté que le DMSO améliore les résultats neurologiques et fonctionnels après un AVC chez les animaux, y compris les primates non humains. Contrairement au FDP, cependant, le DMSO n'agit pas comme substrat pour la glycolyse aérobie, ni ne réduit l'acidose cellulaire induite par l'ischémie, ni n'augmente directement la synthèse de la molécule porteuse d'énergie ATP, au cours de l'ischémie tissulaire.

Ce sont des activités biologiques que le FDP est capable de réaliser en tant qu'intermédiaire glycolytique de substrat énergétique. Au cours de la glycolyse anaérobie, le FDP est capable d'augmenter le rendement en ATP net deux fois plus que le glucose sur une base par mole. Il a été démontré que le FDP réduit les effets nocifs de l'acidose cellulaire favorisée par la production d'acide lactique après une ischémie cérébrale et pour diminuer les effets de l'hypoxie ischémique cérébrale. Ces activités montrées par FDP sont hautement souhaitables dans la lutte contre l'AVC ischémique.

Étant donné que les résultats expérimentaux antérieurs utilisant une combinaison de DMSO et de FDP ont montré des résultats bénéfiques marqués lorsque ce traitement a été appliqué pour les traumatismes crâniens fermés et pour l'hypoperfusion cérébrale induite chez les rongeurs, cette combinaison bi-médicamenteuse a été sélectionnée comme traitement de l'AVC humain par Karaça et al.

Un total de 16 patients souffrant d'infarctus cérébral aigu et subaigu ont été sélectionnés pour recevoir du DMSO-FDP ou un traitement standard. Les patients étaient âgés de 45 à 92 ans avec un âge médian de 65 ans. Onze patients ont reçu du DMSO-FDP IV (DMSO 50 mg/kg dans une solution à 28 %, FDP 200 mg/kg) mélangé à du dextrose à 5 % deux fois par jour pendant une moyenne de 12 jours. Cinq patients ont reçu un traitement standard composé de fluides, d'oxygène et d'agents osmotiques lorsque cela était indiqué.

L'innocuité et la tolérance au DMSO-FDP ont été évaluées en enregistrant tout effet indésirable clinique du traitement médicamenteux, par IRM et par des données de

laboratoire. L'efficacité du médicament DMSO-FDP a été évaluée par une réduction de la taille de l'infarctus à l'aide de l'IRM, ainsi que par tout effet de masse, déplacement de la ligne médiane ou étendue de l'œdème, et par des preuves angiographiques par résonance magnétique d'une amélioration de la perfusion dans les vaisseaux affectés.

Une évaluation neurologique et médicale a été réalisée sur chaque patient immédiatement avant, pendant et après les traitements et s'est poursuivie après 7, 30 et 90 jours après le DMSO-FDP et les traitements standard. Tous les 11 patients traités au DMSO-FDP, sauf un, ont été suivis pendant 3 mois après leur sortie de l'hôpital. L'évaluation neurologique incluait la fonction sensori-motrice et le niveau de conscience des patients. Une échelle de Rankin modifiée a été utilisée pour prédire les résultats, et une échelle d'évaluation en cinq points adaptée de Tazaki et al. a été utilisée pour évaluer la récupération neurologique.

Tous les patients ont été évalués selon leur condition de vie quotidienne comme suit : (1) nettement améliorée, (2) améliorée, (3) légèrement améliorée, (4) aucun changement et (5) détériorée ou décédée. Aucun décès n'a pu être attribué à un quelconque traitement dans cette série de patients.

FIGURE 9.6 (a) IRM coronale pondérée en T2 de l'infarctus du territoire de l'artère cérébrale postérieure (ACP) avant le traitement. Des modifications de la substance blanche sont observées avec un effet de masse latérale sur le ventricule latéral, une atteinte du thalamus gauche et un œdème généralisé impliquant le tronc cérébral (flèches). (b) Après 11 jours d'administration quotidienne de DMSO-FDP IV, une réduction spectaculaire de l'œdème et une intensité du signal plus faible sont observées avec une amélioration apparente de la substance grise et de l'atteinte thalamique (flèche). (D'après Karaça, M. et al., *Neurol. Res.*, 24(1), 73, 2002.)

Graphique 9.6 montre l'IRM d'un patient de 63 ans qui avait subi un grand infarctus du territoire de l'artère cérébrale postérieure gauche 8 h avant le traitement. Après 11 jours de perfusions de DMSO-FDP deux fois par jour, l'IRM a montré une réduction spectaculaire de l'œdème et une réduction apparente de l'atteinte thalamique et une intensité de signal plus faible dans la matière grise.¹⁷⁰

Une angiographie par résonance magnétique est présentée à la figure 9.7 d'un patient de 80 ans qui a reçu un diagnostic d'infarctus du MCA droit qui a entraîné un léger effet de masse et un hématome volumineux affectant le territoire des noyaux gris centraux. Ce patient a été traité avec du DMSO-FDP deux fois par jour après 48 h après l'AVC et a montré une amélioration de la perfusion dans le territoire MCA et une diminution de l'atteinte des noyaux gris centraux.

FIGURE 9.7 Vue sagittale de l'angiographie par résonance magnétique du territoire de l'artère carotide interne. Un infarctus du MCA droit avec effet de masse léger, gros hématome et déplacement de la ligne médiane impliquant les noyaux gris centraux avant le traitement est observé (a) chez un patient de 80 ans 48 h avant le traitement par DMSO-FDP. (b) Huit jours de perfusions de DMSO-FDP deux fois par jour n'ont révélé aucun changement dans la taille de l'hématome, mais il est apparu une augmentation de la perfusion du territoire ischémique du MCA, une augmentation du flux sanguin du MCA (flèche) et une diminution de l'atteinte des noyaux gris centraux. (D'après Karaça, M. et al., *Neurol. Res.*, 24(1), 73, 2002.)

L'évaluation neurologique des 11 patients traités par DMSO-FDP a montré que 7 des 11 patients présentaient un handicap modéré ou négligeable (score neurologique, 1–2) après un suivi de 3 mois. Chez les patients traités de manière standard à 3 mois après l'AVC, l'un des cinq traités présentait une incapacité modérée (score neurologique, 3) et les autres présentaient des résultats médiocres (score neurologique, 3-4).

La réduction neurologique des déficits chez les patients traités par DMSO-FDP comprenait une amélioration significative de la sensation, de la force motrice, une fonction corticale plus élevée (parole, vigilance et compréhension) et la déambulation dans les suivis effectués à 30 et 90 jours après la sortie de l'hôpital. Une amélioration motrice significative a été enregistrée chez 54% des patients 1 mois après avoir reçu du DMSO-FDP. Cela était particulièrement évident chez les trois sujets traités dans les 12 heures suivant l'apparition de leurs symptômes d'AVC.

En comparaison, seulement 20 % des patients ont présenté une amélioration motrice mineure un mois après l'AVC lorsque le traitement standard a été administré. Le fait que 5 des 11 patients traités par DMSO-FDP ont amélioré leur état neurologique même lorsque le traitement a été administré 12 h après l'apparition de leurs symptômes d'AVC suggère que la thérapie DMSO-FDP peut fournir une action neuroprotectrice aux neurones pénombres dysfonctionnels mais survivants en augmentant le CBF. Cette conclusion est étayée par des résultats expérimentaux qui montrent que la restauration du CBF après 2 semaines d'ischémie cérébrale chronique chez les rongeurs peut sauver les neurones dysfonctionnels des dommages progressifs et, en même temps, inverser l'astrocytose réactive et préserver la fonction cognitive de la détérioration, vraisemblablement en empêchant l'excitotoxicité du glutamate et les changements pathobiologiques qui s'ensuivent. De plus, étant donné que l'âge moyen des sept patients atteignant un statut nettement amélioré ou modérément amélioré était de 63 ans, il est raisonnable de supposer que le traitement bi-médicamenteux est sûr et

efficace chez les sujets âgés.

En résumé, l'administration de DMSO-FDP à des sujets principalement âgés a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée deux fois par jour pendant une moyenne de 12 jours, après un AVC ischémique. De plus, le DMSO-FDP pourrait avoir fourni une neuroprotection à certains des patients de ce petit groupe de population au cours d'un suivi de 3 mois. Bien que cette étude préliminaire du traitement DMSO-FDP pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus et subaigus ait examiné une population relativement petite, il a été prouvé que le double traitement était plus efficace en tant que neuroprotecteur que le traitement standard pendant la période de récupération suivant un AVC ischémique.

Bien qu'aucune conclusion définitive ne puisse être tirée de ces résultats d'observation, l'impression préliminaire sur l'utilisation du DMSO-FDP pour l'AVC ischémique est que la combinaison de deux médicaments peut avoir amélioré la récupération des déficits neurologiques chez la majorité des patients traités. Cet effet du DMSO chez les sujets âgés après un AVC n'a été rapporté pour aucun autre traitement.

La découverte remarquable de cette étude est que les patients âgés qui sont connus pour être les plus vulnérables aux lésions d'accident vasculaire cérébral ischémique et plus réfractaires au traitement que les patients plus jeunes ont bien répondu au traitement DMSO-FDP IV sans effets indésirables majeurs et ont révélé un bénéfice apparent pour les résultats neurologiques considérablement au-delà de la fenêtre d'opportunité de 3 h offerte par la thérapie tPA. Les preuves collectives de neuroimagerie recueillies auprès des 11 patients traités pour un AVC ischémique avec du DMSO-FDP indiquent une amélioration apparente de la perfusion cérébrale dans les régions cérébrales touchées.

Les résultats du DMSO-FDP signalent également la nécessité d'un ECR sur une population plus large pour tester la valeur de cette combinaison de médicaments dans un cadre plus contrôlé.

4eme de couverture : Chimie

Diméthylsulfoxyde (DMSO) en traumatologie et maladie

Isolé pour la première fois en tant que composé chimique par un chimiste russe en 1866, le diméthylsulfoxyde (DMSO) s'est avéré être un solvant presque parfait pendant des décennies avant que ses remarquables activités biologiques et médicales ne soient découvertes. Le DMSO est l'un des agents les plus prodigieux jamais sortis du monde du développement de médicaments. Son large éventail d'actions biologiques impliquant des plantes, des animaux et des humains a conduit à la publication de dizaines de milliers d'articles dans la littérature scientifique.

Diméthylsulfoxyde (DMSO) dans les traumatismes et les maladies examine les principales utilisations cliniques du DMSO chez l'homme, étayées par des preuves de base dérivées d'expériences sur des animaux, y compris ses effets sur des troubles tels que l'arthrose, la cystite interstitielle, les changements inflammatoires gastro-intestinaux, la sclérodermie, la détresse respiratoire, la myasthénie grave, les maladies cardiaques, les lésions cérébrales traumatiques, et la maladie d'Alzheimer.

Les effets du DMSO sur la douleur, le cancer, les accidents vasculaires cérébraux et les lésions de la moelle épinière sont également discutés. Le livre explore comment sa structure chimique est capable de réagir et de désactiver les molécules toxiques générées par les dommages à l'ADN, la formation de radicaux libres, l'inflammation, l'oxydation et l'infection. Pour la première fois, les données collectives sur les actions biologiques, chimiques et médicales du DMSO sont présentées et analysées à partir de la littérature scientifique publiée.

Clairement écrit, le livre incorpore des descriptions scientifiques faciles à comprendre qui plaisent à la fois aux professionnels de la santé et aux millions de personnes dans le monde qui ont utilisé le DMSO pour un assortiment de maladies en tant que médicament prescriptif ou hors AMM.