L’AVC

entre 2 chaises



EPFL

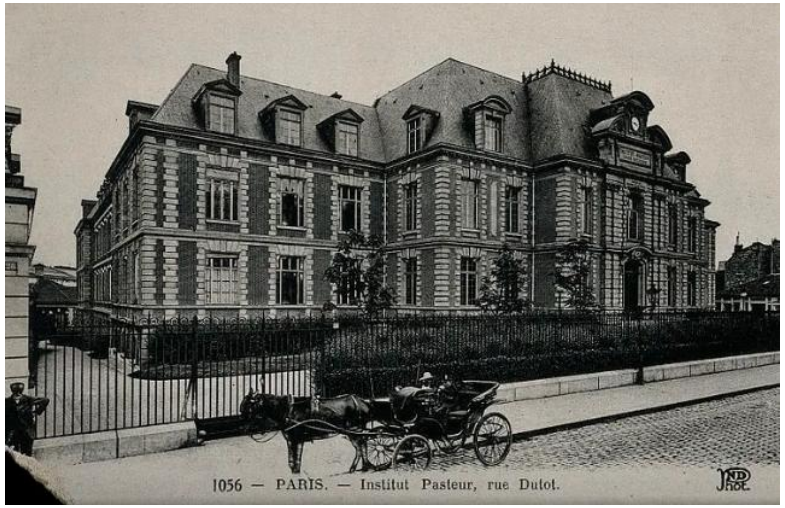
1979-1980

Unil.

1980-1986

INSTITUT Pasteur

dkfz. GERMAN CANCER RESEARCH CENTER IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION

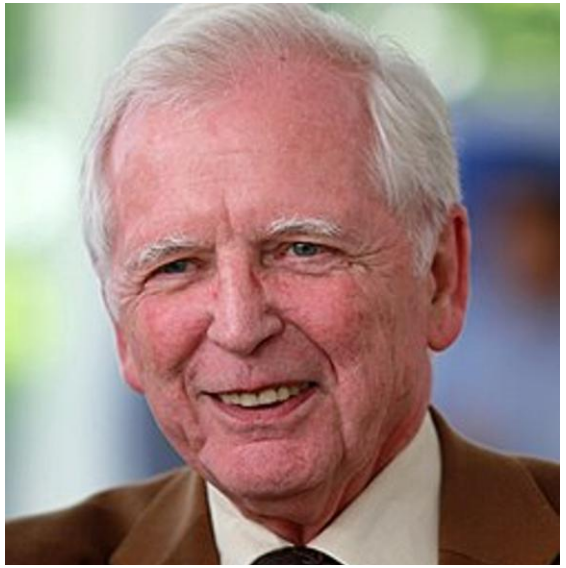


1987

DKFZ- Virologie tumorale appliquée

1987-1989

- Clonage et séquençage – à la main du virus- du virus de papillome humain HPV41
- Thèse de doctorat de médecine s.c.l. Université Karl-Ruprecht de Heidelberg

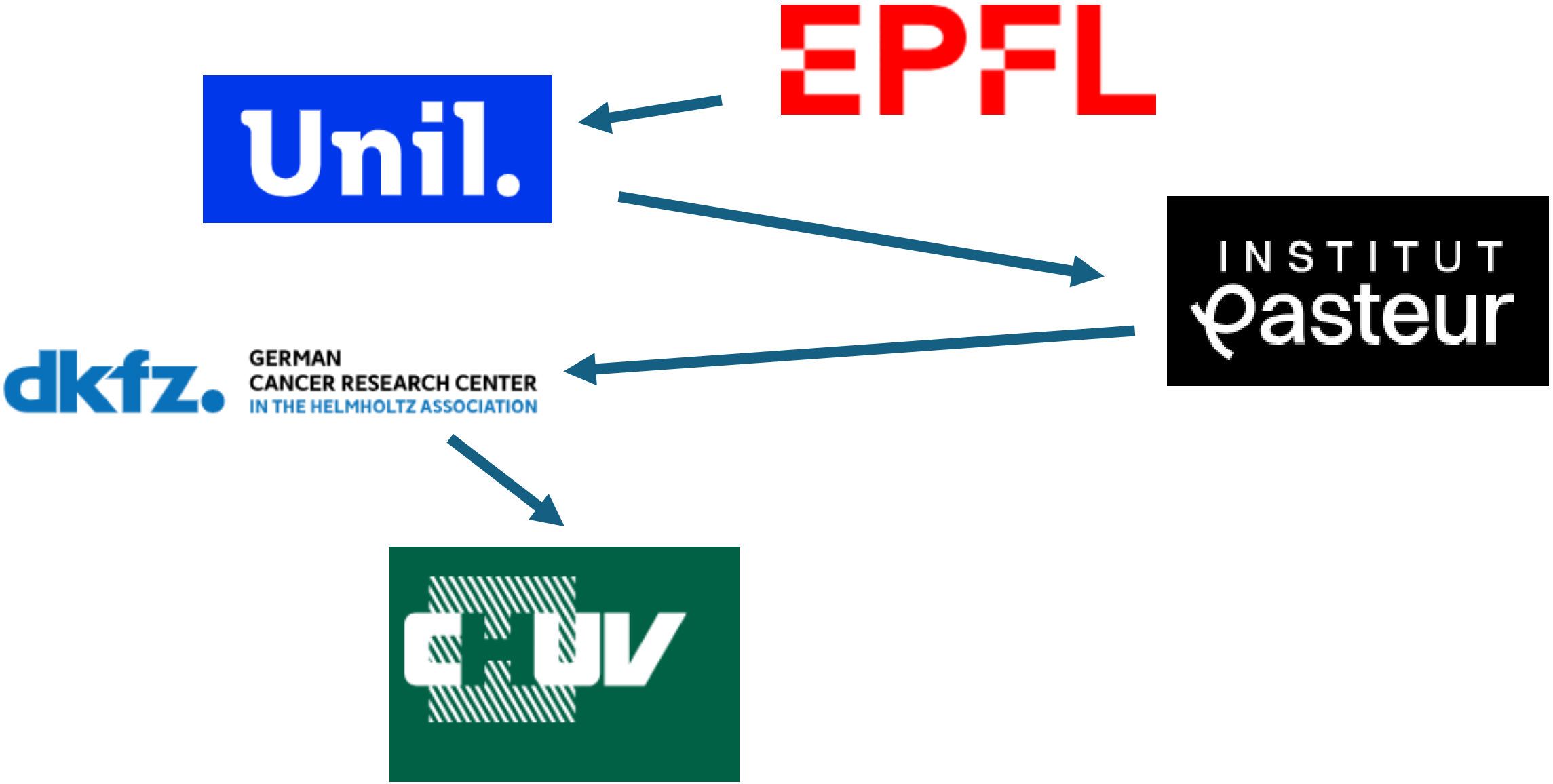


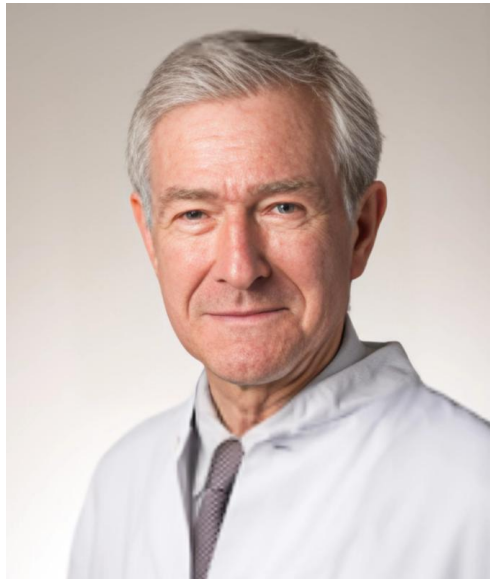
Harald zur Hausen

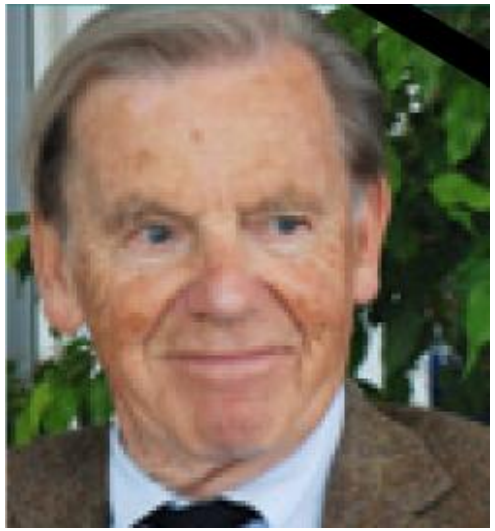
Prix Nobel de médecine 2008



dkfz. GERMAN CANCER RESEARCH CENTER IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION


EPFL
Unil.
INSTITUT
Pasteur
dkfz.
GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION
dkfz









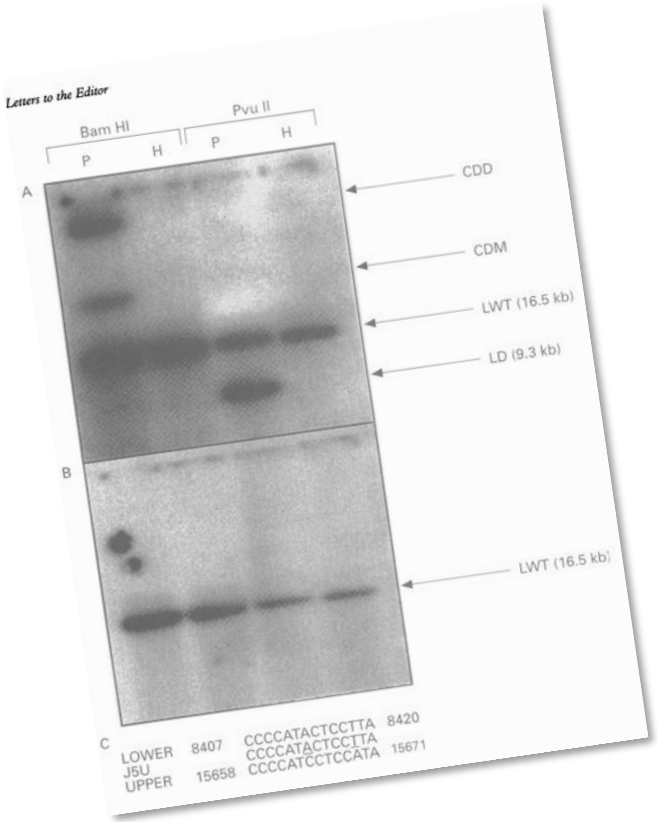
Service de neurologie du CHUV











Pr Jo Ghika
Dr Bernard Nater
Dr Philippe Vuadens



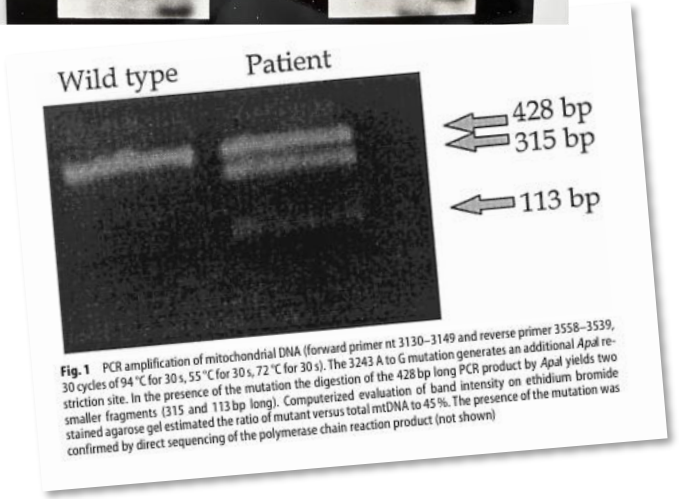


Fig. 1 PCR amplification of mitochondrial DNA (forward primer nt 3130–3149 and reverse primer 3558–3539, 30 cycles of 94 °C for 30 s, 55 °C for 30 s, 72 °C for 30 s). The 3243 A to G mutation generates an additional *Apa*I restriction site. In the presence of the mutation the digestion of the 428 bp long PCR product by *Apa*I yields two smaller fragments (315 and 113 bp long). Computerized evaluation of band intensity on ethidium bromide stained agarose gel estimated the ratio of mutant versus total mtDNA to 45 %. The presence of the mutation was confirmed by direct sequencing of the polymerase chain reaction product (not shown)



Borruat & al, Rev Neurol 1994; Hirt & al, JNNP 1996, J Neurol 2001

Service de neurologie du CHUV







Accident vasculaire cérébral (AVC)

- Ischémique ou hémorragique
- Sur occlusion d’une artère alimentant le cerveau
- À cette époque, pas de traitement disponible en phase aiguë



EPFL



Unil.

INSTITUT Pasteur

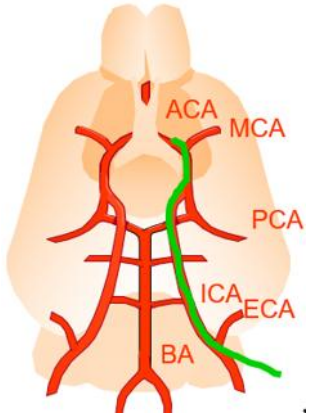
dkfz. GERMAN CANCER RESEARCH CENTER IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION

UV

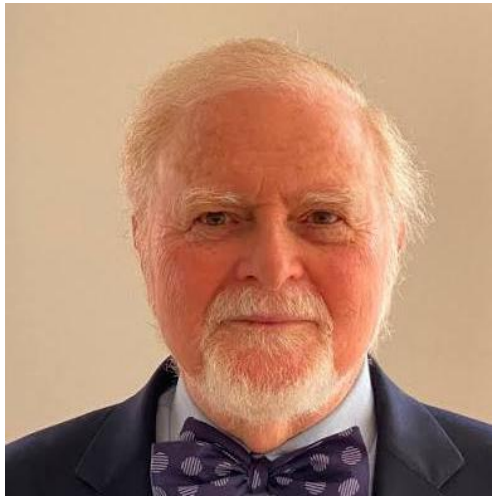
MGH 1811

HARVARD UNIVERSITY

1997-1999





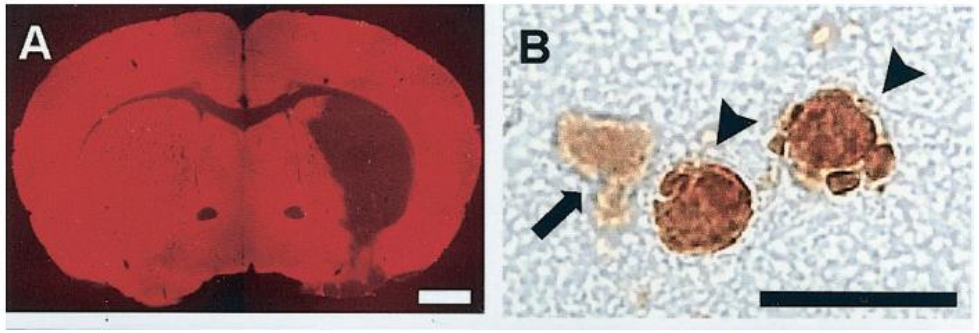


MGH 1811

HARVARD UNIVERSITY

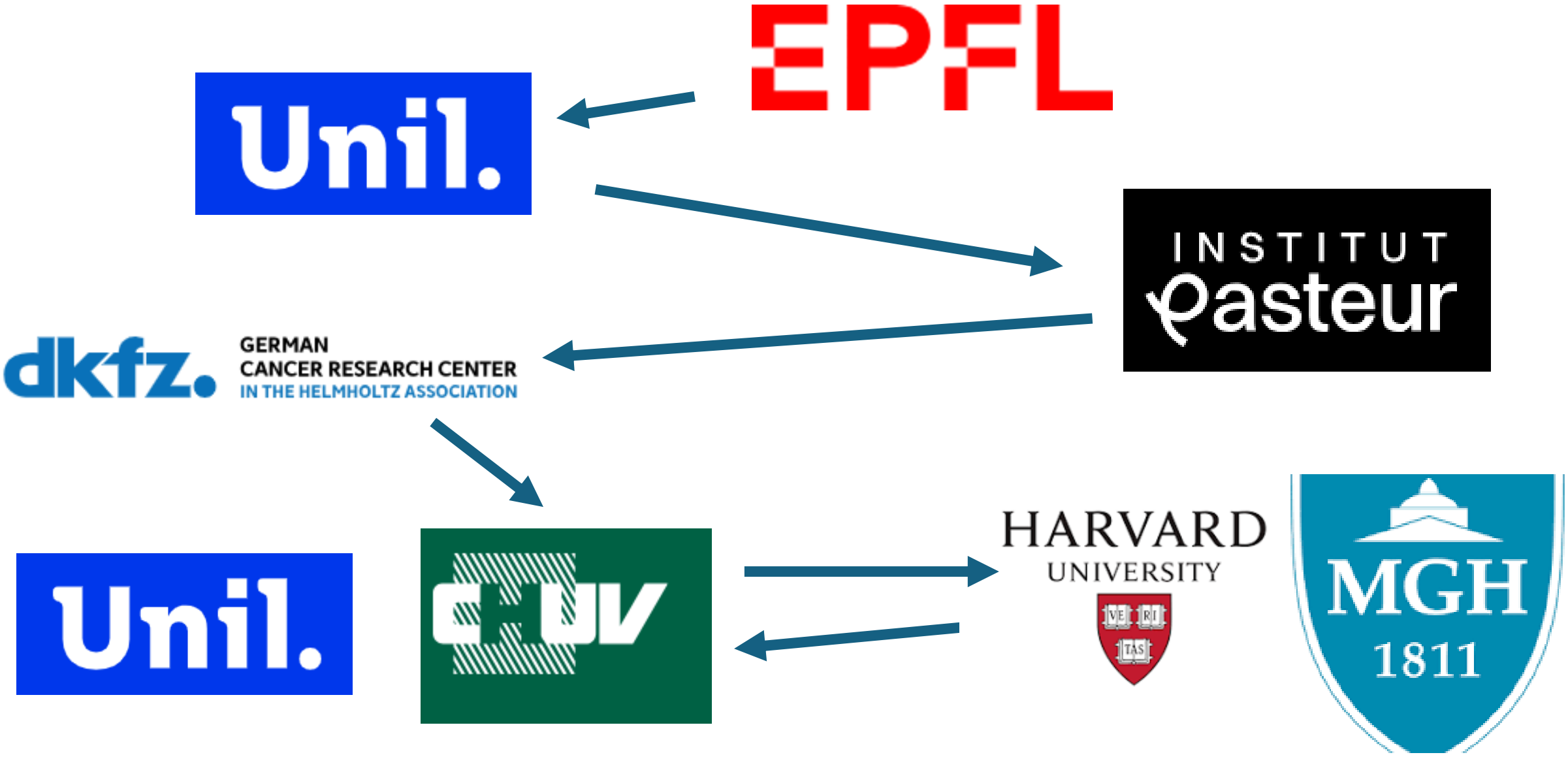
Mike A. Moskowitz

J. Neurosci., July 15, 2001, 21(14):5045–5053 5047



SAMW ASSM
Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Académie Suisse des Sciences Médicales
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche
Swiss Academy of Medical Sciences

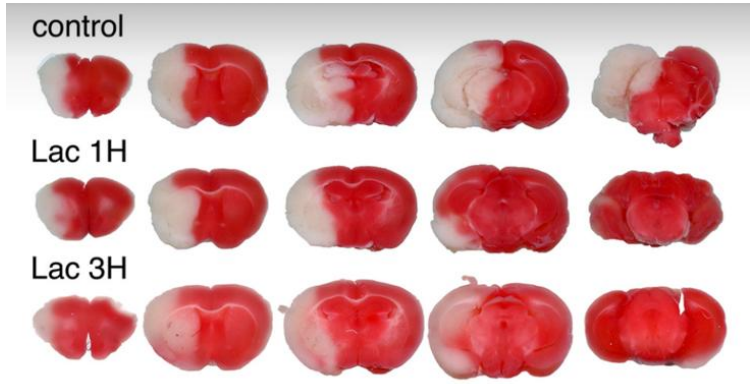
Swiss National Science Foundation


EPFL
Unil.
INSTITUT
Pasteur
dkfz.
GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION
Unil.
HARVARD
UNIVERSITY
MGH
1811



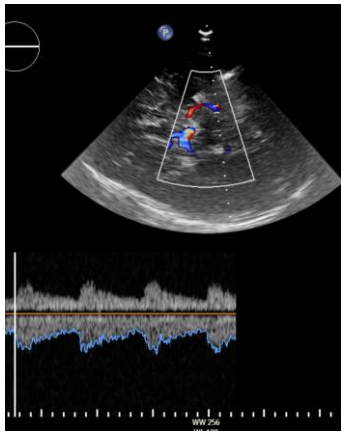



CERVEAU+ANGIO
Radiologie, CHUV

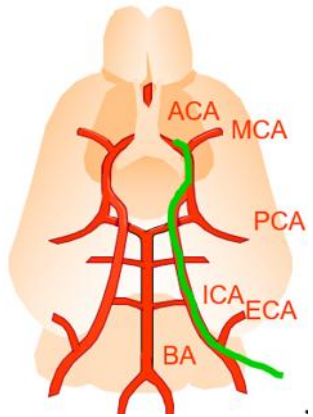

control
Lac 1H
Lac 3H



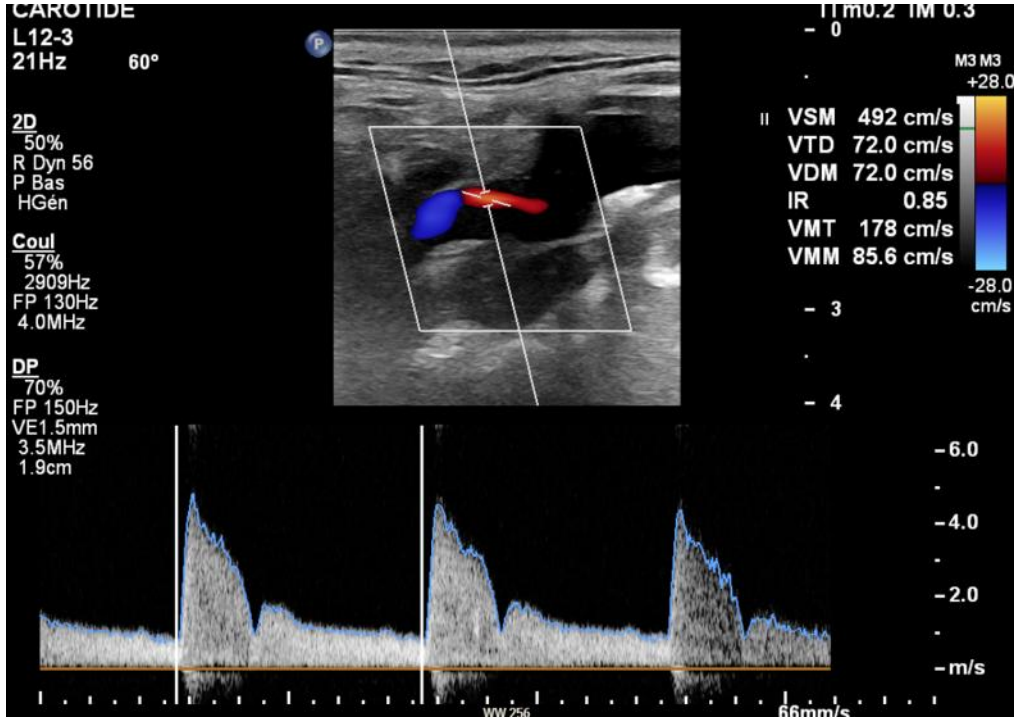







ACA
MCA
PCA
ICA
ECA
BA







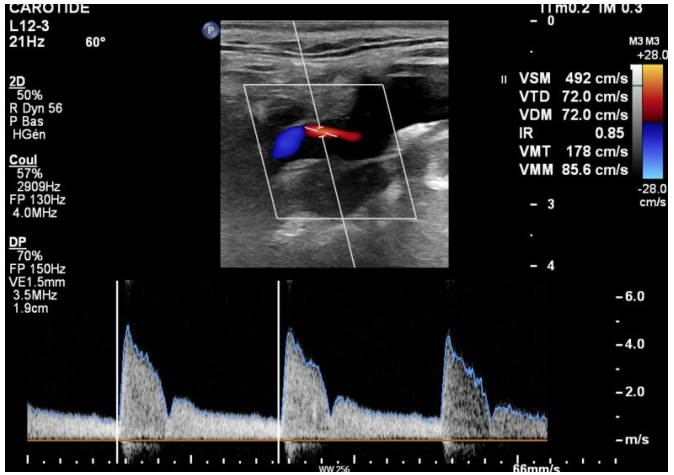


Dr Gérald Devuyst

Neurosonologie

souvent appelée «Doppler»

- Outil diagnostic aux mains des neurologues
- Filière de formation des médecins en Neurologie FMH & Neurophysiologie clinique SGKN
- Equipe de technicien-nes / infirmières très compétent-es et dynamiques
- Environ 2000 patients par an



Equipe Doppler

- **Davide Strambo**
- **Friedrich Medlin**
- Bogdan Draganski

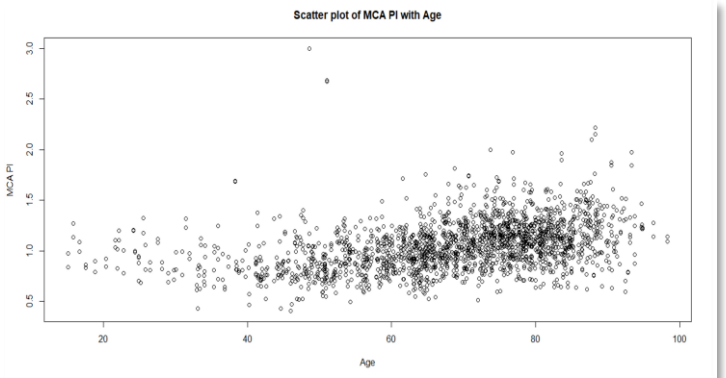
- **Daniel Andrade**
- **Marina Lopes**
- **Gloria Puddu**
- **Maria Ribeiro Cepa**
- **Alessandrina Podleacov**
- **Jassa Jovanovic**
- **Anaïs Cajander**
- Patricia Beaujouan
- Clara Rodriguez
- Sylviane Carruzzo
- Karin Nater
- Elsa Dosi
- Giulia Barbera
- Diana Ortolani

- **Caroline Hall**
- Guillaume Thévoz
- Rosalie Pitteloud
- Jonathan Wasser
- Iain McGurgan
- Thomas Baumgartner
- Hélène Fenter
- Awa Traoré
- Leonardo Caranzano
- Errikos Maslias
- Beatrice Pizzarotti
- Pamela Correia
- Ivo Meyer
- Andria Tziakouri

- Paolo Salvioni
- Nicola Marchi
- Alex Vicino
- Vanessa Guido
- Dragana Viceic
- Olivier Bill
- Tiago Moreira
- Philippe Olivier
- Julien Morier...

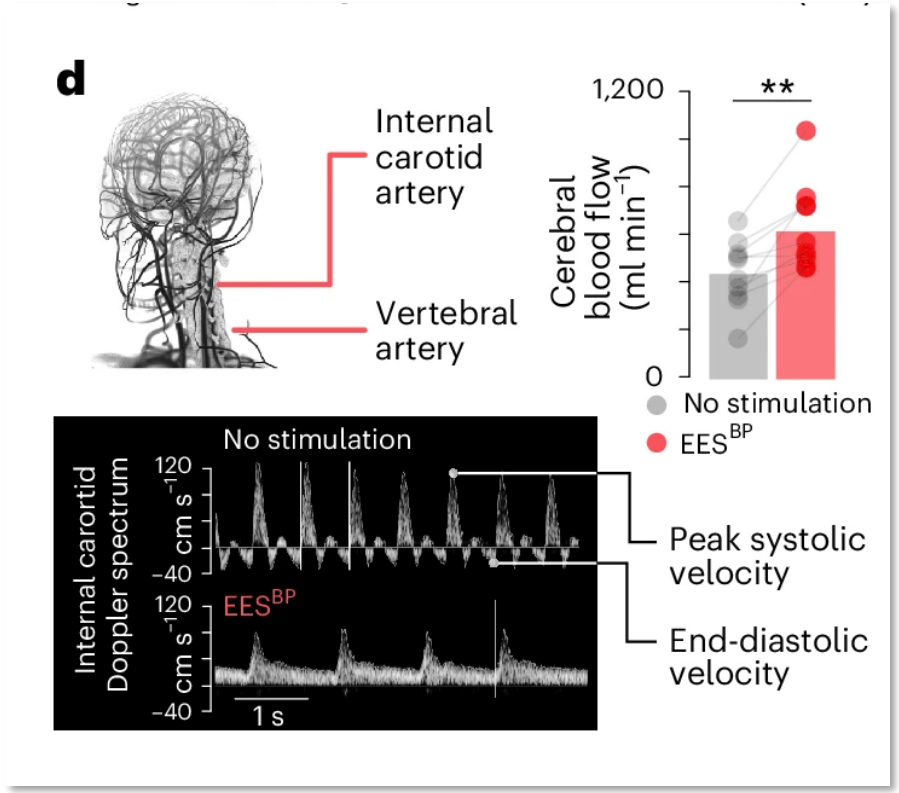
Activité principalement clinique

- Patients de neurologie surtout, mais aussi
  - Soins intensifs, Neurochirurgie, Pédiatrie
- Mais aussi activité de recherche !
  - analyses rétrospectives des données sur des milliers de patients
  - Participations à des projets menés par la
    - Neurorestore (NCH)
    - Cardiologie
    - Radiologie CIBM
    - Centre du sommeil



Age	MCA PI
50	0.94
60	1.00
70	1.06
80	1.12
90	1.18

Bill & al, Sci Rep 2020



Philips & al, Nat Med 2025

Service de neurologie du CHUV

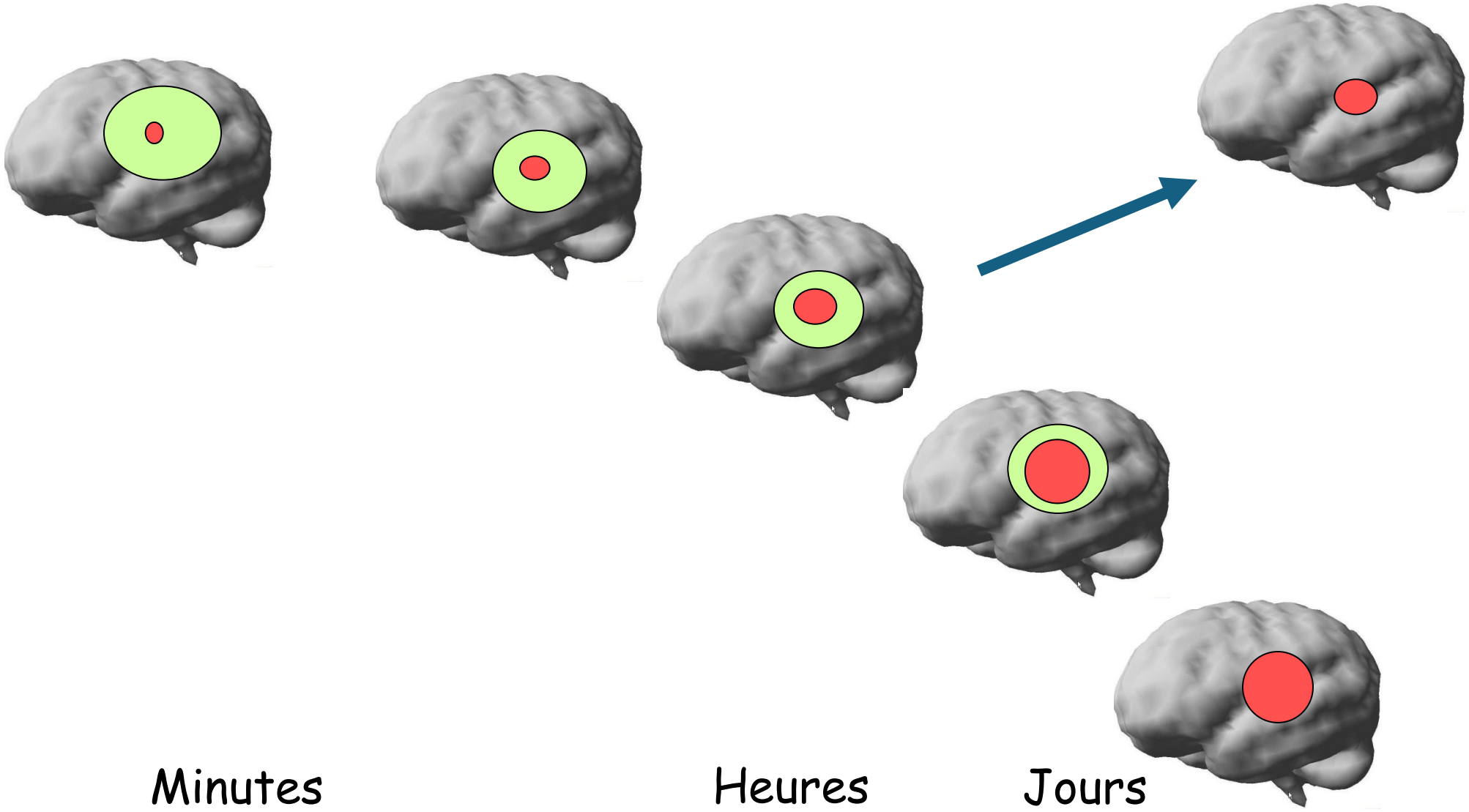









Labo cérébrovasculaire



Traitement en urgence: rétablir la perfusion sanguine





The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333 DECEMBER 14, 1995

TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE rt-PA STROKE STUDY GROUP*

Abstract *Background.* Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke has been approached cautiously because there were high rates of intracerebral hemorrhage in early clinical trials. We performed a randomized, dou-

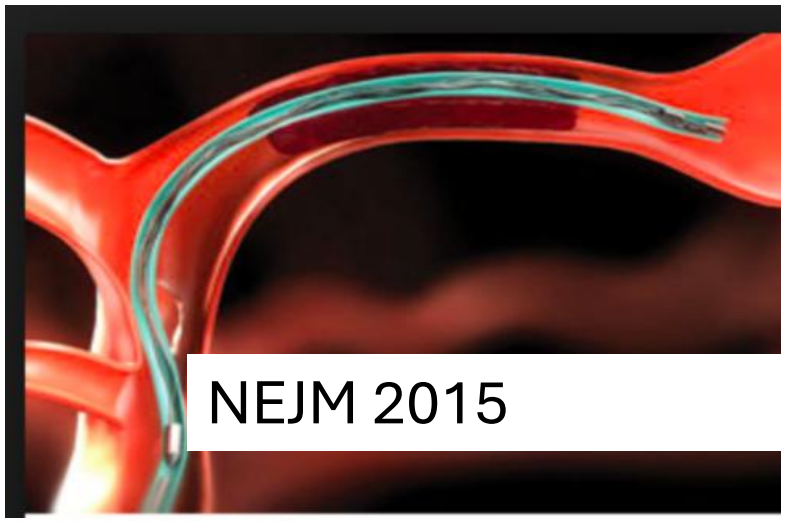
the percentages of patients with neurologic improvement at 24 hours, although a benefit was observed for the t-PA group at three months for all four outcome measures. In part 2, the long-term clinical benefit of t-PA predicted by

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 25, 2008 VOL. 359 NO. 13

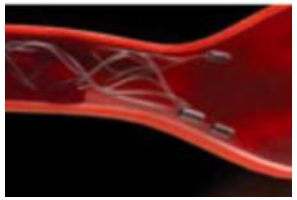
Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke

Werner Hacke, M.D., Markku Kaste, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Miroslav Brozman, M.D., Antoni Dávalos, M.D., Donata Guidetti, M.D., Vincent Larrue, M.D., Kennedy R. Lees, M.D., Zakaria Medeghri, M.D., Thomas Machnig, M.D., Dietmar Schneider, M.D., Rüdiger von Kummer, M.D., Nils Wahlgren, M.D., and Danilo Toni, M.D., for the ECASS Investigators*



NEJM 2015

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke

M. Goyal, A.M. Demchuk, B.K. Menon, T.G. Jovin, R.A. Willinsky, B.L. Sapkot, W.J. Montanera, A.Y. Poppe, K.J. Rycl, D. Williams, O.Y. Bang, B.W. Ba, C.A. Holmstedt, B. Jankowitz, M. K, S.-I. Sohn, R.H. Swartz, P.A. Barber, A. Weill, S. Subramaniam, A.P. , T.T. Sajobi, and M.D. Hill fo



Trait
dés

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection

B.C.V. Campbell, P.J. Mitchell, T.J. Kleinig, H.M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R.J. Dowling, M.W. Parsons, T.J. Oxley, T.Y. Wu, M. Brooks, M.A. Simpson, F. Miteff, C.R. Levi, M. Krause, T.J. Harrington, K.C. Faulder, B.S. Steinfort, M. Priglinger, T. Ang, R. Scroop, P.A. Barber, B. McGuinness, T. Wijeratne, T.G. Phan, W. Chong, R.V. Chandra, C.F. Bladin, M. Badve, H. Rice, L. de Villiers, H. Ma, P.M. Desmond, G.A. Donnan, and S.M. Davis for the EXTEND-IA Investigators*

ABSTRACT

UNIL | Université de Lausanne

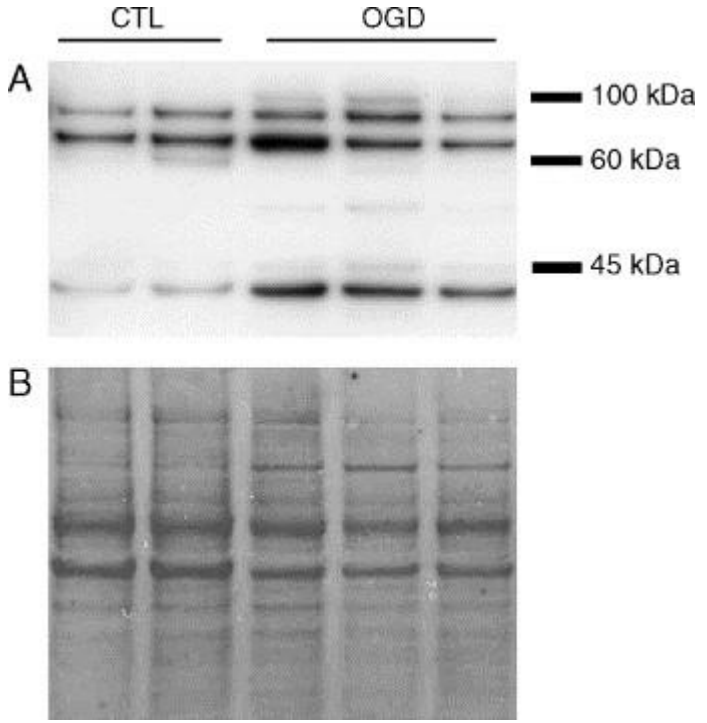
Stroke Lab

1999-2026 (?)

- Neuroprotection et la récupération après AVC
- Différents thèmes traités
  - Thrombine
  - Aquaporines
  - D-JNKI1 / XG102
  - AVC et inflammation
  - Cavéolines
  - Lactate
  - Métabolites intestinaux et dissémination bactérienne

Thrombine

- Premier subside FNS, collaboation Denis Monard (FMI, Bâle), souris transgénique (prothrombine, PN1ko, etc.)
- Protéase impliquée dans la mort neuronale ischémique, activation par le Xa, via le récepteur PAR1
- Agent de préconditionnement

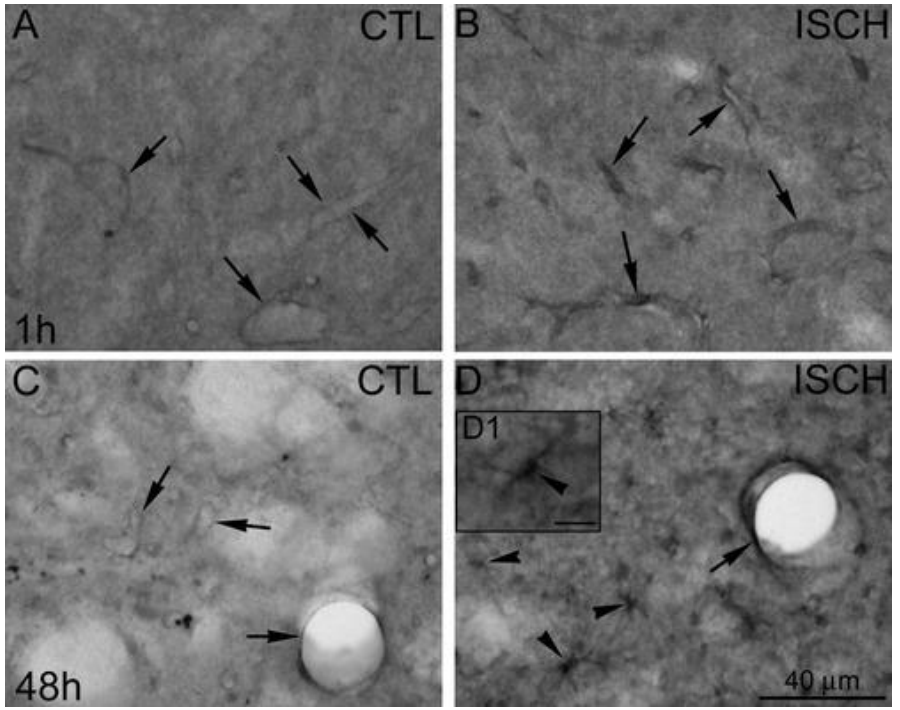




De Castro & al 2006, Thevenet & al, 2009; Granziera & al 2007, Price & al 2010, Mirante & al 2013

Aquaporines

- Sujet de thèse de Jérôme Badaut
- AQP9 & AVC
- AQP4, AVC, rôle dans l'oedème
- Préconditionnement à la thrombine

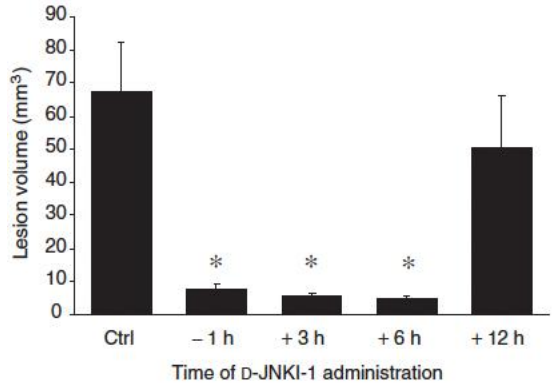


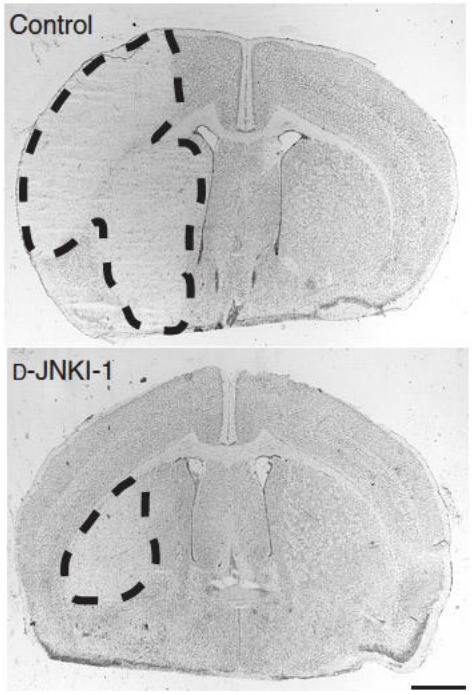


Badaut & al 2001, De Castro Ribeiro & al 2006; Hirt & al, 2009; Hirt & al 2018; Hirt & al 2017; Filchenko & al, 2020

DJNKI1-XG102

- Peptide inhibant JNK, inventé par Chrisophe Bonny
- Très performant dans l'AVC ischémique murin, améliore taille de la lésion et comportement
- Bénéfique dans modèle d'hémorragie intracérébrale
- Partenariat avec la startup Xigen



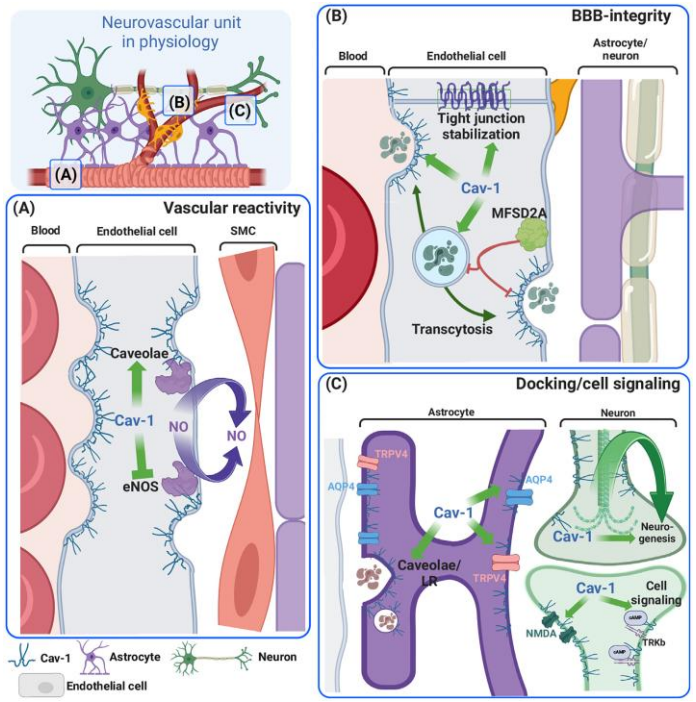




Borsello & al, Nature Med 2003; Hirt & al, 2004, Wiegler & al 2008; Michel-Monigadon & al 2010, Benakis & al 2009, 2012

Cavéolines & AVC

- Molécules impliquées dans la formation de cavéoles et dans la transcytose (transport vésiculaire à travers l'endothélium)
- Leur absence rend les souris plus vulnérables aux AVC





Blochet & al 2020; Filchenko & al 2020, Badaut & al, TINS 2024

Métabolites intestinaux et barrières après AVC

Biota Brain Barrier

neuron

UNIL | Université de Lausanne
Faculté de biologie et de médecine

Département des Neurosciences Cliniques

Investigating the Neuroprotective and Blood-Brain Barrier-Preserving Potential of Gut Microbiota-Derived Metabolites in a Mouse Model of Ischemic Stroke

Thèse de doctorat en Neurosciences

présentée à la

Faculté de biologie et de médecine
de l'Université de Lausanne

par

Seyedeh Maryam MOUSAVI

Docteure en médecine vétérinaire, diplômée de l'Université Azad de Kazerun, Iran

Jury

Prof. Jean-Yves CHATTON, Président
Prof. Lorenz HIRT, Directeur de thèse
Prof. Sunsanne WEGENER, Experte
Prof. Caroline POT, Experte
Dr. Julien PUYAL, Expert

Thèse n° XXX

Lausanne
(2026)

Programme doctoral interuniversitaire en Neurosciences des Universités de Lausanne et Genève

LEMANIC NEURO SCIENCE DOCTORAL SCHOOL

UNIL | Université de Lausanne

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Urolithin A et récupération après AVC

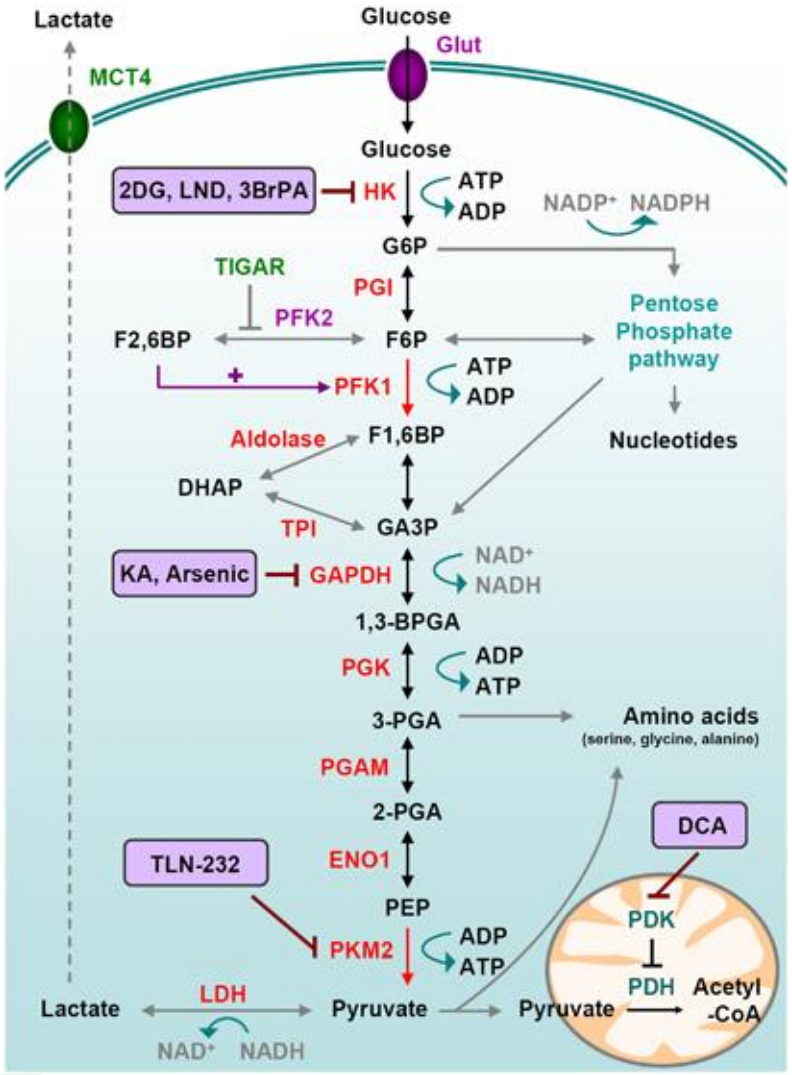
Défense publique
Grand Auditoire
Bugnon 9
7 Décembre 2026
16h30





CHUV

Unil.



Métabolisme cérébral

- Cerveau humain adulte: 2% du poids corporel. Consomme 20% de oxygène et des apports caloriques.
- Substrat énergétique principal: glucose

Hypothèse du «Lactate Shuttle»

- Mouvements de lactate intra- et intercellulaire
- Lactate formé and utilisé en continu dans les conditions tant aérobie qu'anaérobie
- Produit dans les sites à fort taux of glycolyse and glucogénolyse
- Peut être transporté jusque dans des sites à distance tels que le cœur ou le muscle squelettique, comme précurseur pour la gluconéogenèse ou comme substrat d'oxydation
- Impliqué dans la signalisation Redox, l'expression de gène et la contrôle de la lipolyse

***Brooks** & al, The lactate Shuttle, Proc Life Sci 1985*

Métabolisme cérébral et Lactate

Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization

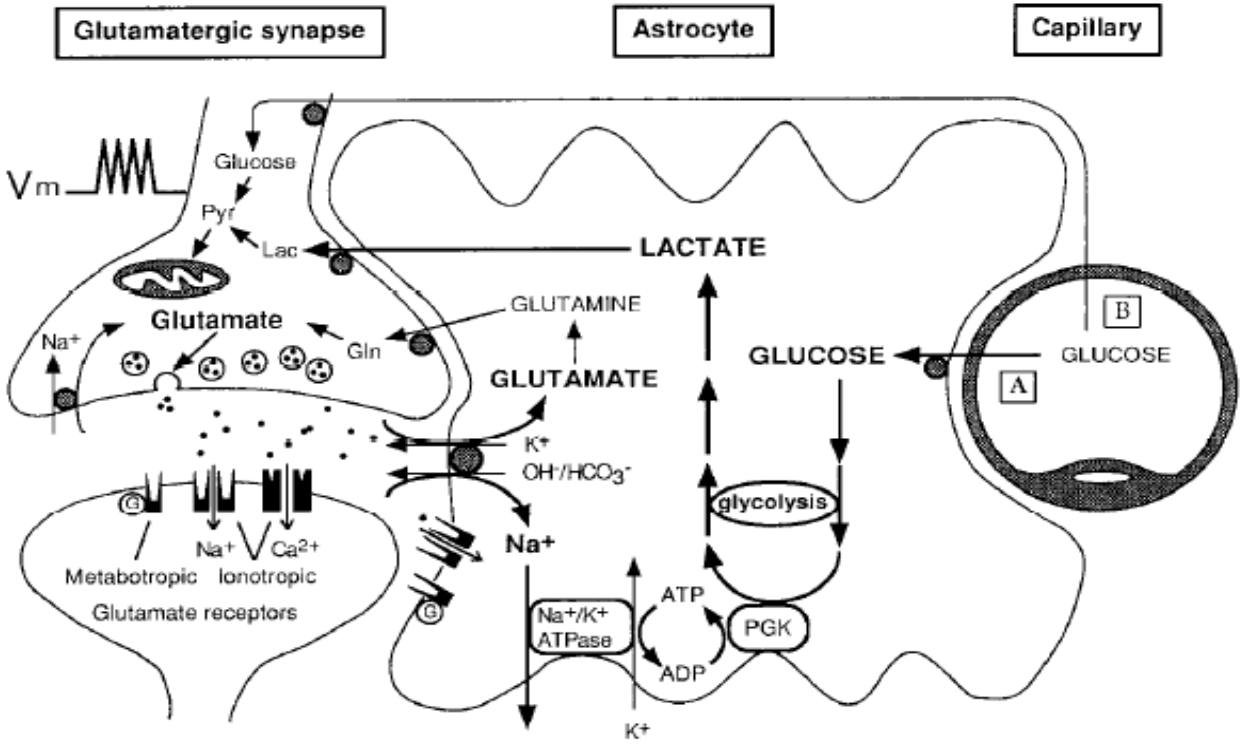
(glutamate transporter/Na^+/K^+-ATPase/2-deoxyglucose/positron-emission tomography/magnetic resonance imaging)

LUC PELLERIN AND PIERRE J. MAGISTRETTI

Institut de Physiologie, Université de Lausanne, CH-1005 Lausanne, Switzerland

Pellerin & Magistretti, PNAS. 1994.





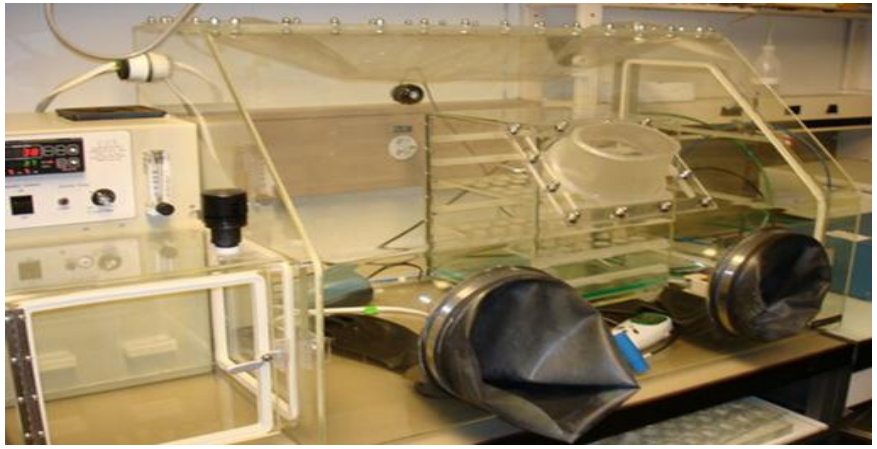
Modèle d'AVC in vitro : culture de tranches d'hippocampe
Privation d'oxygène et de glucose

Rattons âgés de 12j



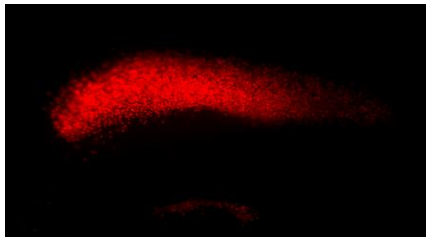


Chambre à hypoxie



30 min de privation d' oxygène et de glucose (OGD)

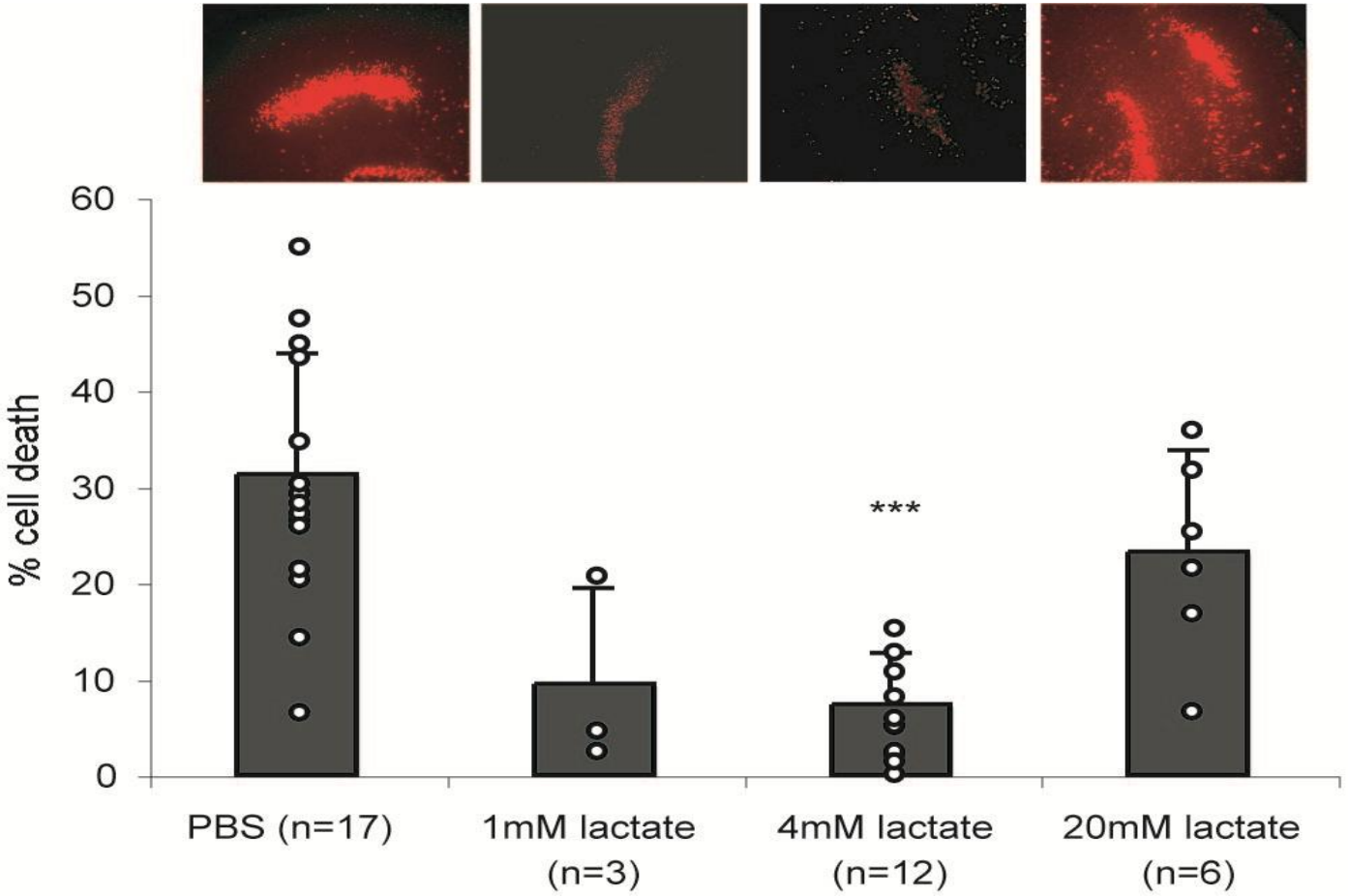
Mort neuronale dans CA1
Absorption de iodure de propidium après 48h



Badaut & al 2005

Lactate & ischémie cérébrale *in vitro*

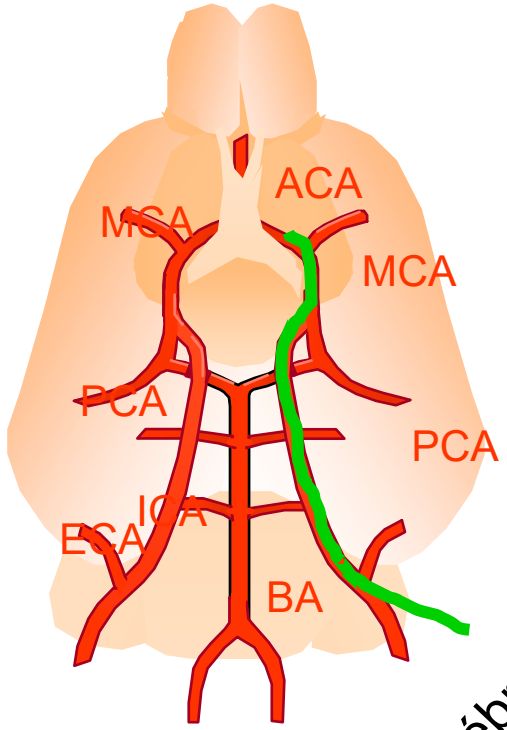
In vitro, administraton de lactate ou solution contrôle lors de la reperfusion

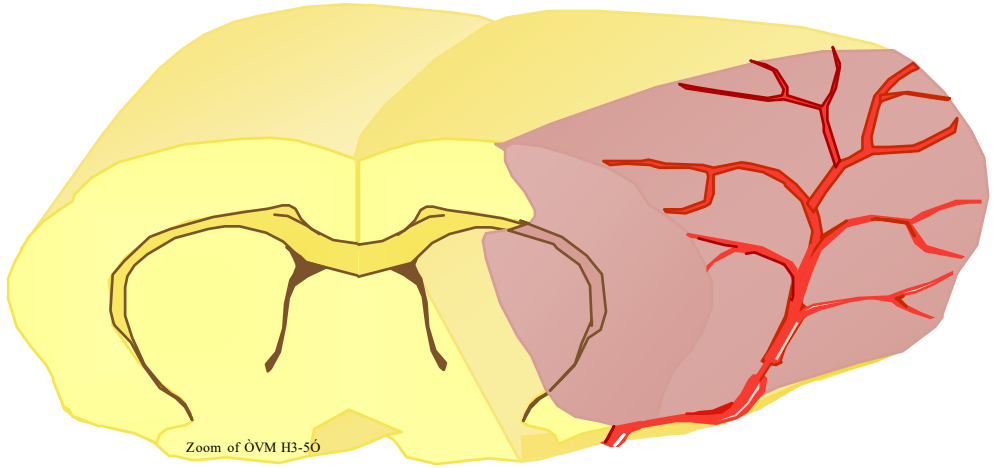


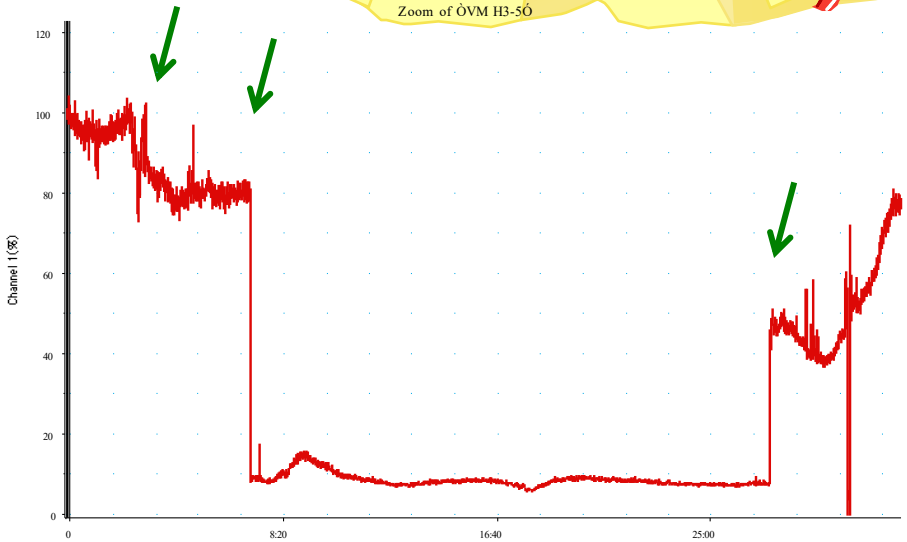


Berthet & al, JCBFM 2009

Occlusion de l’artère cérébrale moyenne (MCAO) chez la souris

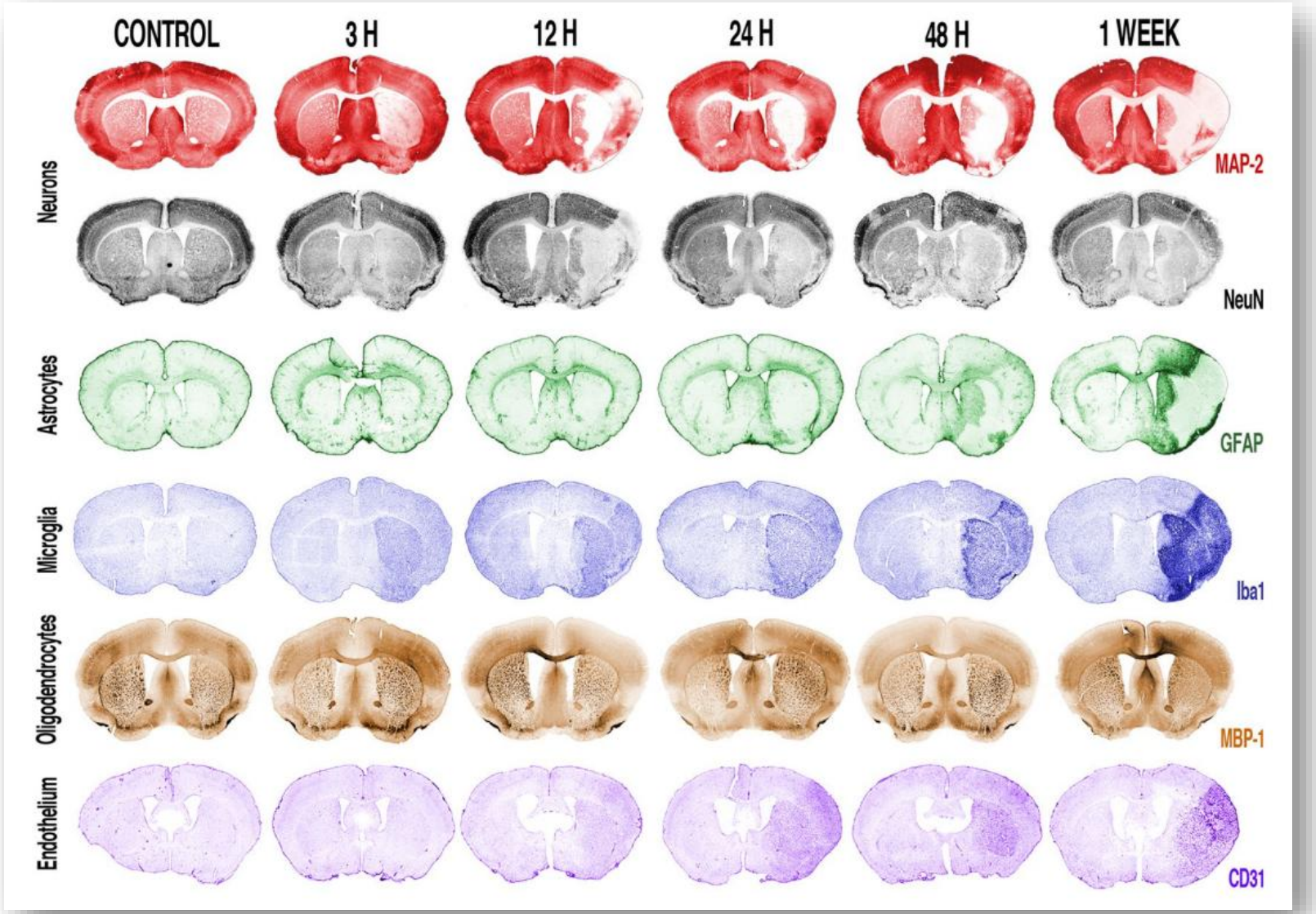






Flux sanguin cérébral

Mike O'Neill, Lilly



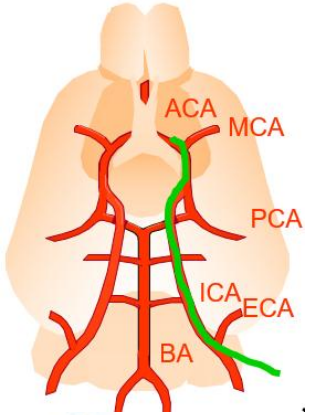
30-minutes MCAO



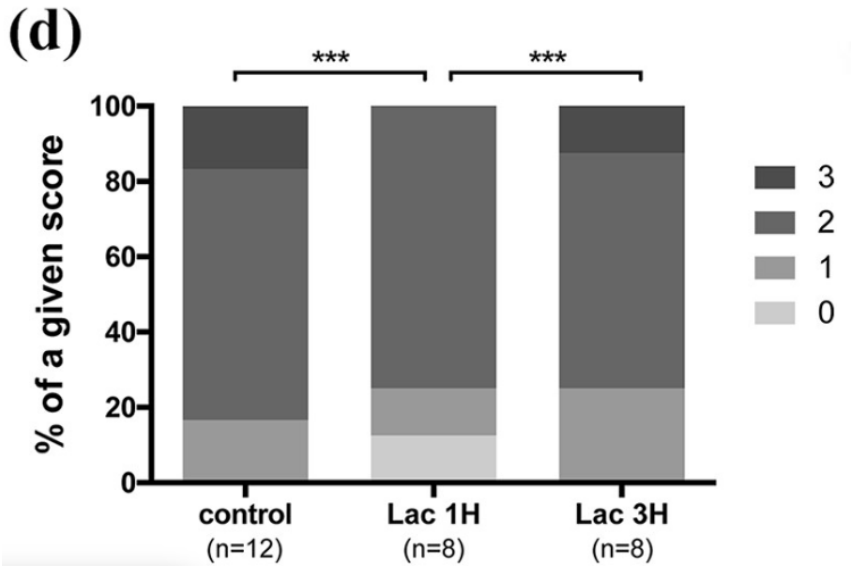
Buscemi & al, Sci Rep 2019

Lactate et récuperation après AVC ischémique

- Administration de Lactate après occlusion de l'artère cérébrale moyenne améliore la recuperation et atténue la taille de la lesion cérébrale, chez la souris
- Administraton iv ou icv, différents degré de sévérité, à court ou long terme









Buscemi & al, 2020
Berthet & al, 2009; Berthet & al 2012; Castillo & al 2015

Hypoxie-ischémie chez le jeune rat

- 7-day-old rats
- Carotid artery ligation & hypoxia chamber (8% O2, 92% N2) for 2h



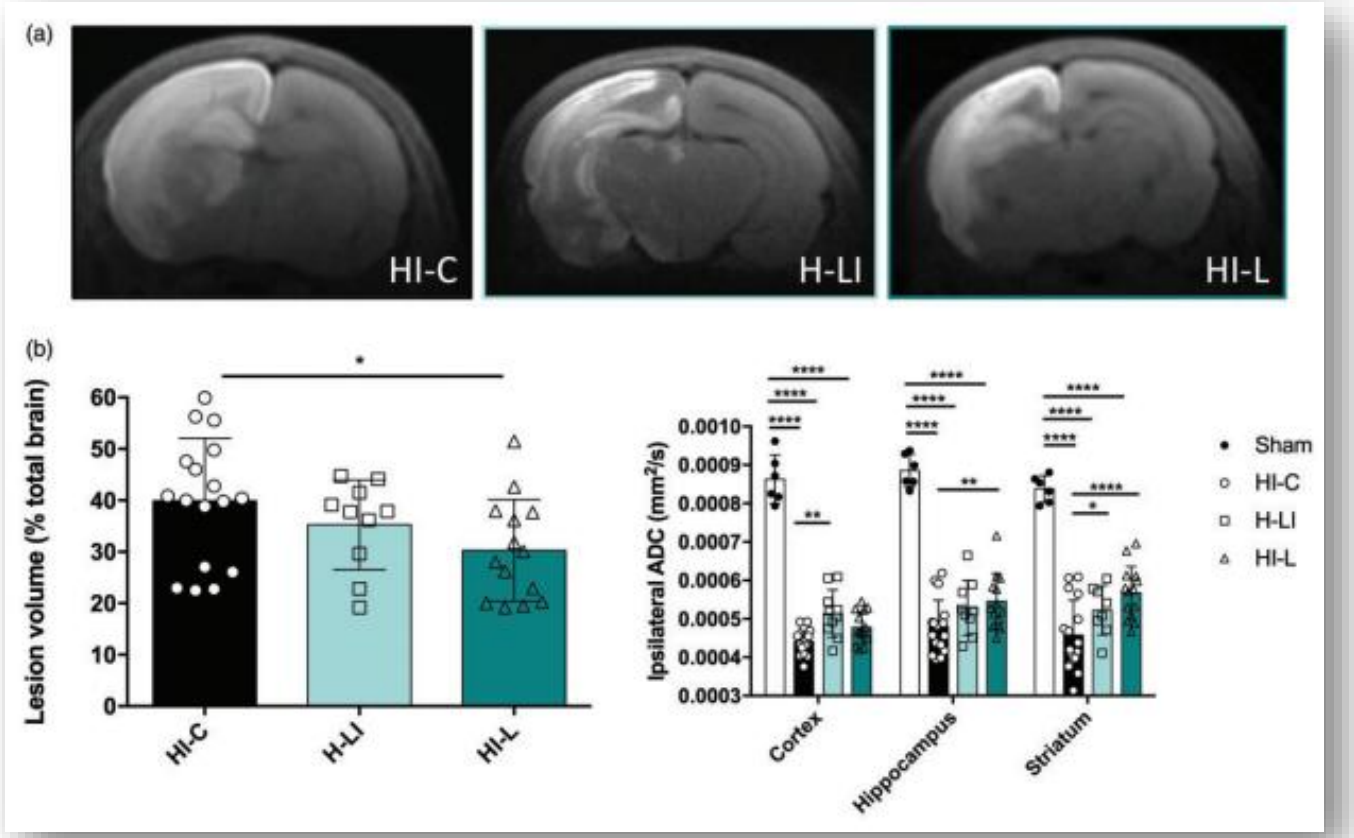
Original Article

JCBFM

Neuroprotective role of lactate in rat neonatal hypoxia-ischemia

Hélène Roumes[1], Ursule Dumont[1], Stéphane Sanchez[1], Leslie Mazuel[1], Jordy Blanc[1], Gérard Raffard[1], Jean-François Chateil[1], Luc Pellerin[1,2] and Anne-Karine Bouzier-Sore[1]

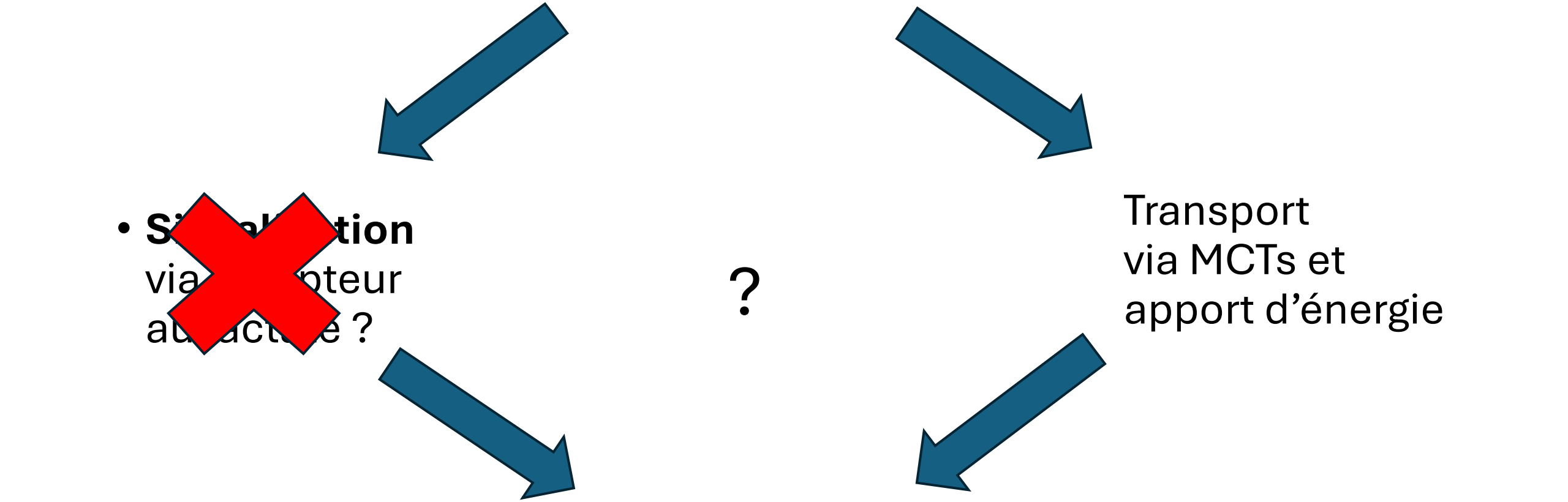
Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism
2021, Vol. 41(2) 342-358
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0271678X20908355
journals.sagepub.com/home/jcbfm
SAGE



Roumes & al, JCBFM 2021

Lactate

administration après ischémie cérébrale chez la souris



Administration de lactate marqué au ^{13}C après AVC ischémique chez la souris

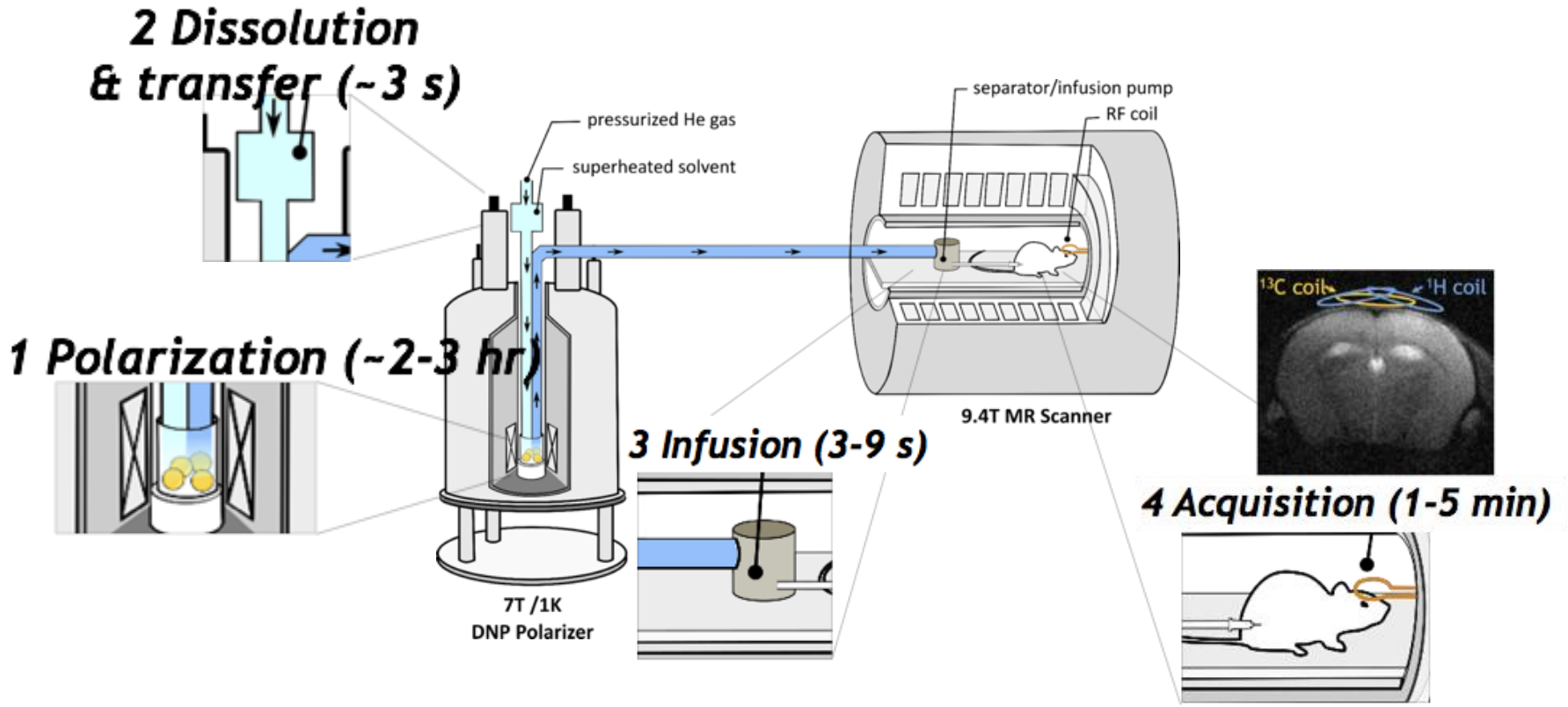
- Qu'advient-il du lactate injecté?
- Hyperpolarisation du traceur, détection par spectroscopie par resonance magnétique
- Signal magnétique augmenté 1000x
- Détection de lactate administé à doses thérapeutiques

Collaboration Thanh Le, Mor Mishkovsky, Jean-Noel Hyacinthe, Arnaud Comment, CIBM, EPFL



Polarisation dynamique nucléaire

Esquisse de l'équipment: polariseur DNP 7T couplé à IRM 9.4T (LIFMET, EPFL)



Mishkovsky et al. Anal Biochem (2016)

Sort du lactate exogène HP-^{13}C-lactate & MRS

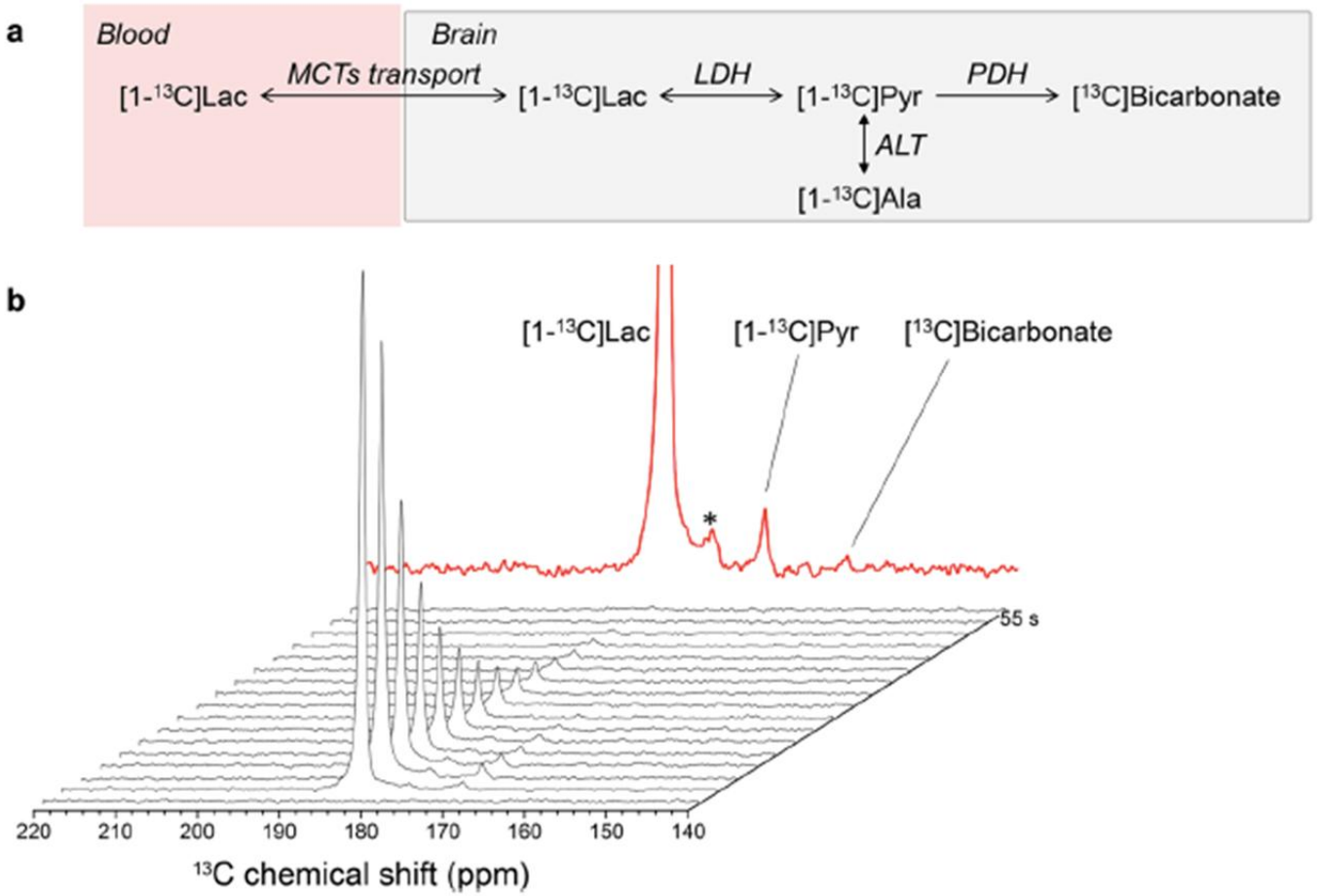
- Le lactate exogène administré iv atteint très rapidement le cerveau ou il est métabolisé en pyruvate



Swiss National Science Foundation

FN 310030_170155



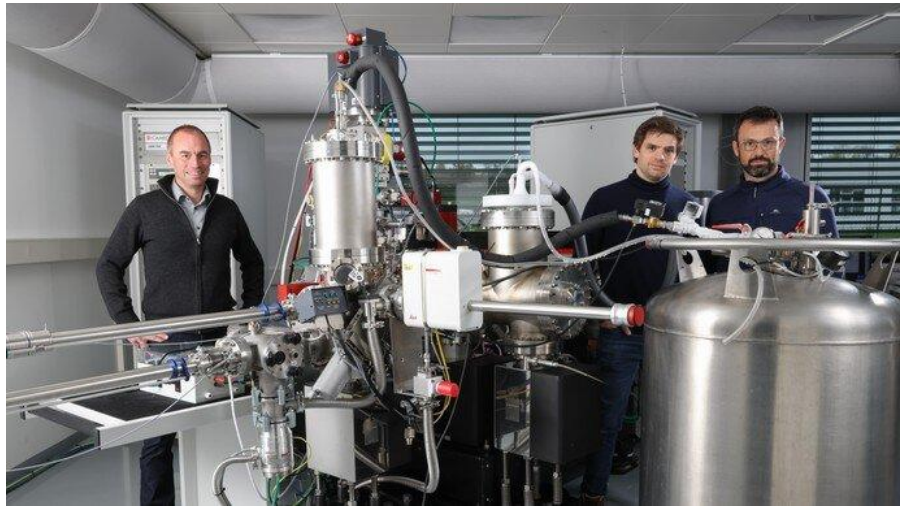


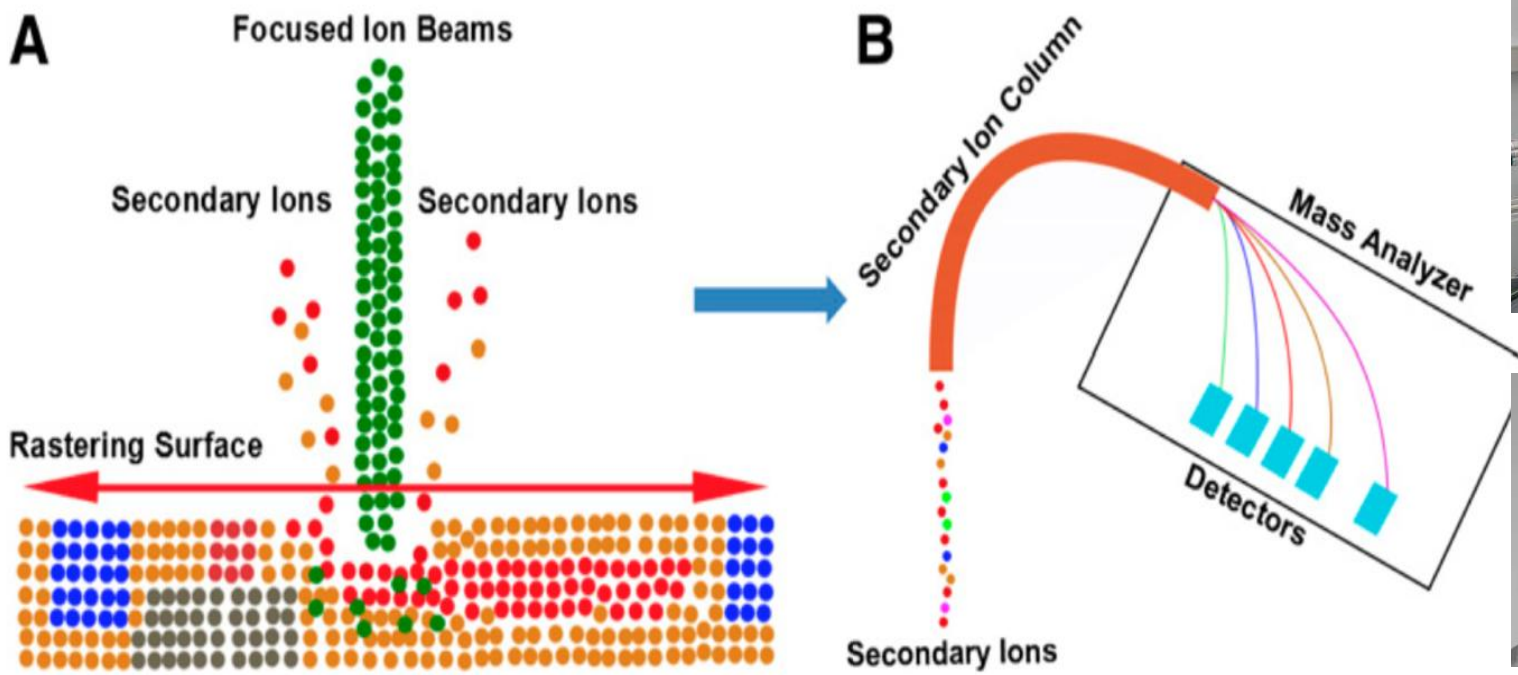
- Spectroscopie 13C en temps réél 30 min MCAO, 2H reperfusion

UNIL | Université de Lausanne

Microscopie électronique et NanoSIMS

nanoscale secondary ion mass spectrometry







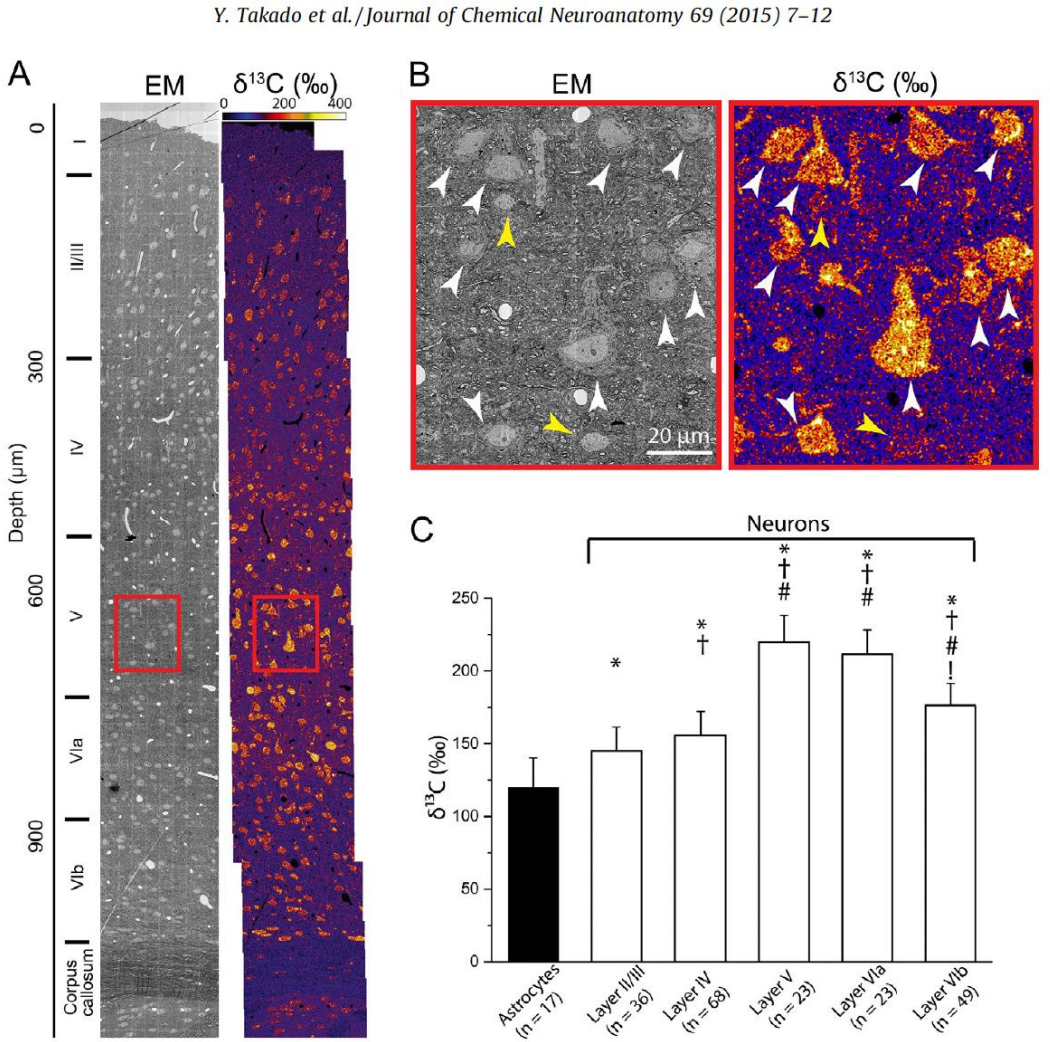


Collaboration Pr Anders Meibom UNIL/EPFL and Dr Graham Knott, EPFL, Chrystel Genoud UNIL

Injection de ^{13}C- glucose à des souris saines

- Marquage neuronal surtout
- Marquage du cytoplasme astrocytaire

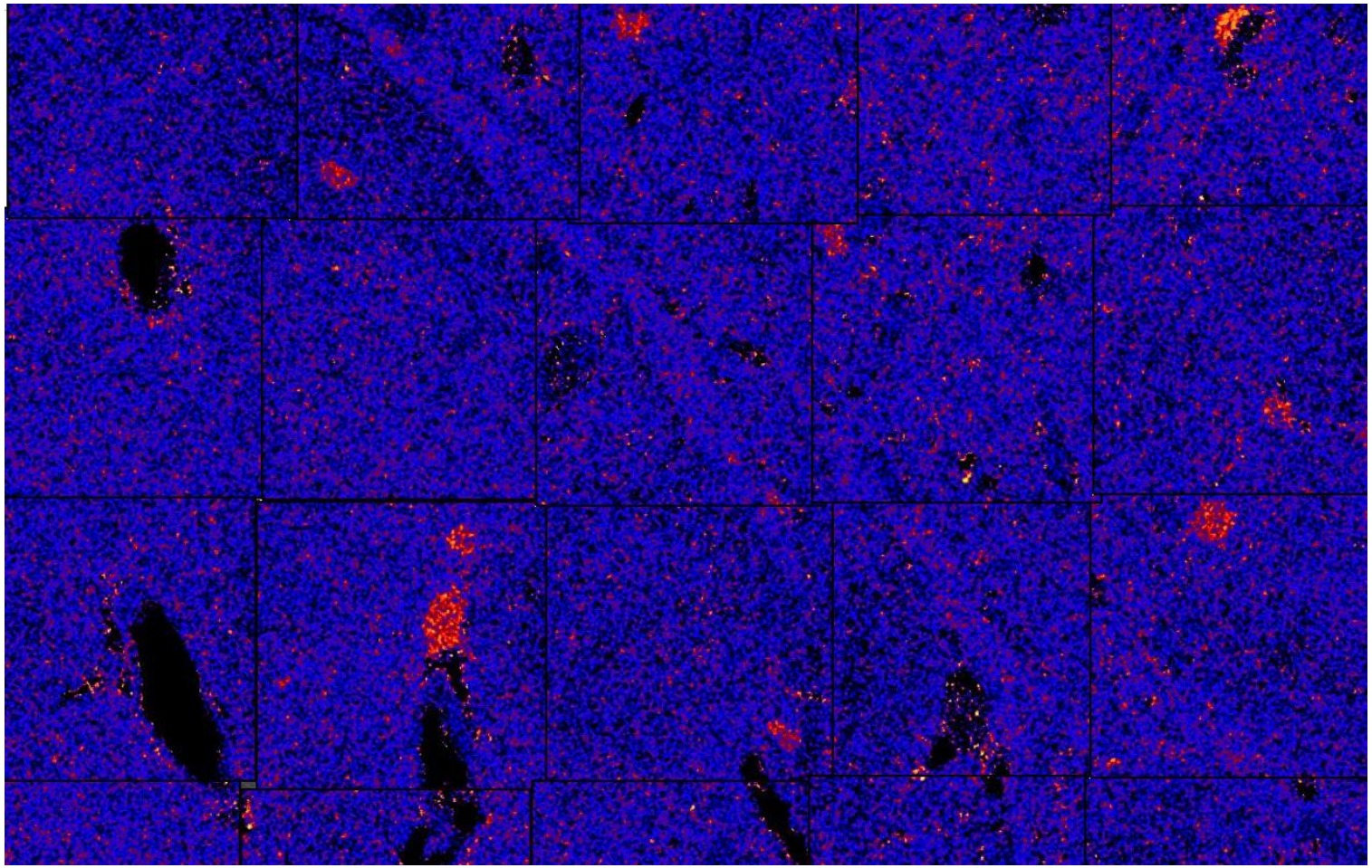
Takado & al, 2015a

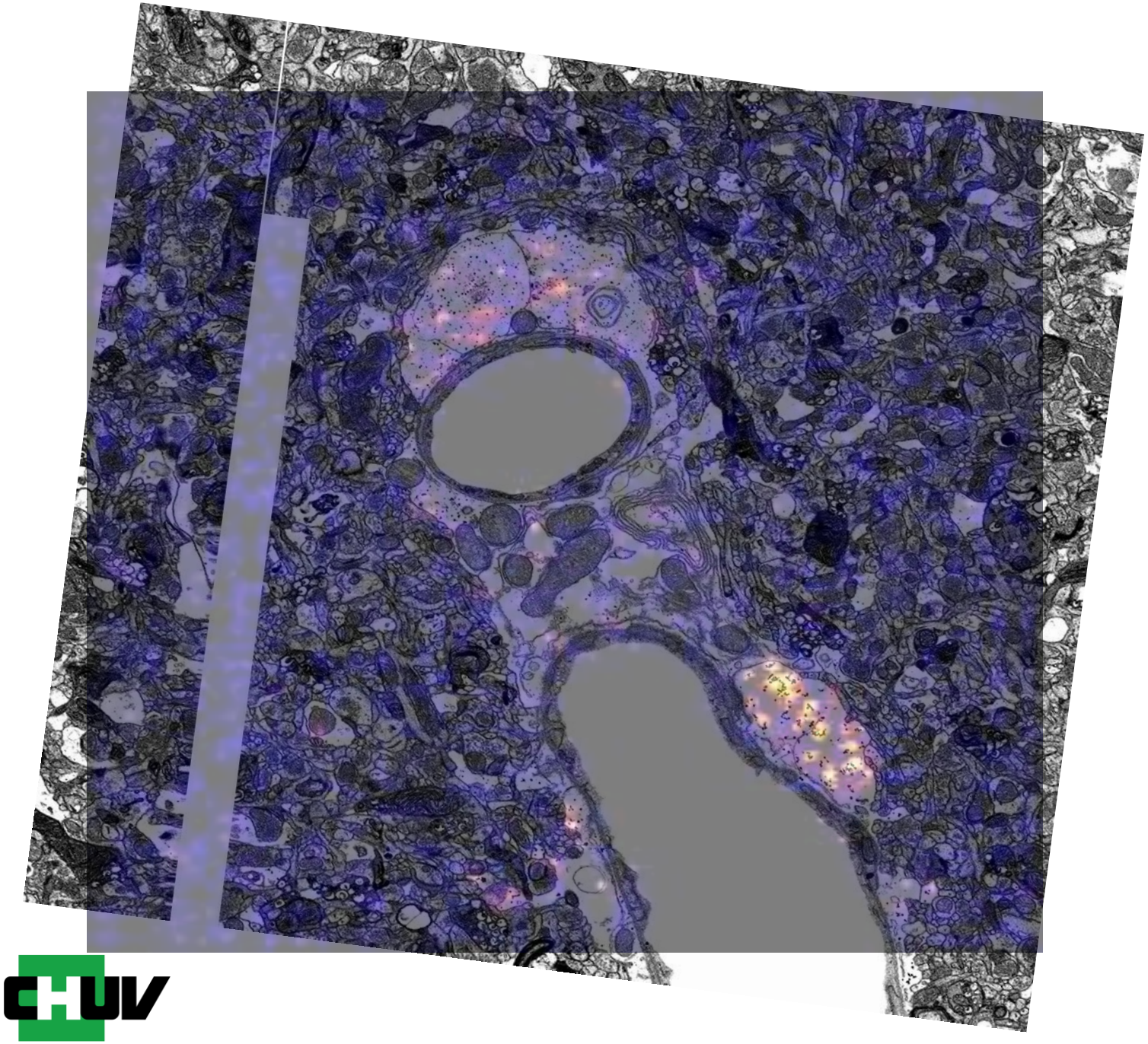


^{13}C-Lactate –administration après MCAO, chez la souris

Swiss National Science Foundation

FN 310030_212233





Lara Buscemi
Yunchang Chen
Anders Meibom
Graham Knott
Christelle Genoud
Stéphane Escrig

Swiss National Science Foundation

FN 310030_212233

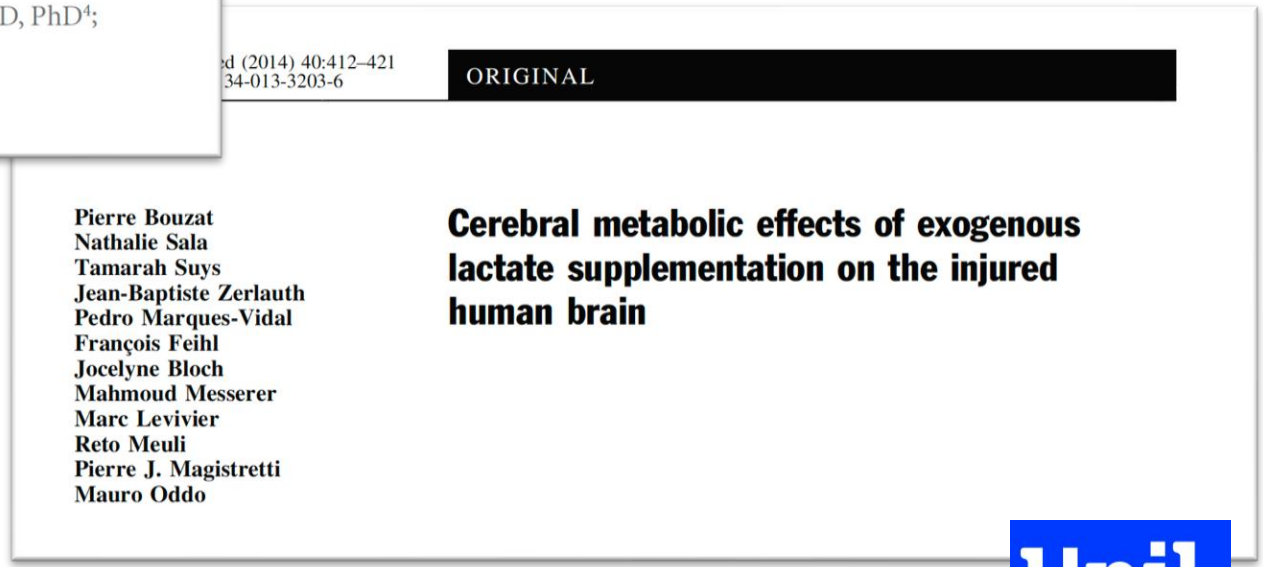
Lactate in clinical trials



Neurologic Critical Care

Hypertonic Lactate to Improve Cerebral Perfusion and Glucose Availability After Acute Brain Injury*

Laurent Carteron, MD[1,2,3]; Daria Solari, MD[1,2]; Camille Patet, MD[1,2]; Hervé Quintard, MD, PhD[4]; John-Paul Miroz, RN[1,2]; Jocelyne Bloch, MD[5]; Roy T. Daniel, MD[5]; Lorenz Hirt, MD[6]; Philippe Eckert, MD[1]; Pierre J. Magistretti, MD, PhD[7,8,9]; Mauro Oddo, MD[1,2]



d (2014) 40:412–421
34-013-3203-6

ORIGINAL

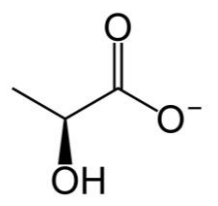
Pierre Bouzat
Nathalie Sala
Tamarah Suys
Jean-Baptiste Zerlauth
Pedro Marques-Vidal
François Feihl
Jocelyne Bloch
Mahmoud Messerer
Marc Levivier
Reto Meuli
Pierre J. Magistretti
Mauro Oddo

Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain

Exploration of the effect of lactate administration after acute ischemic stroke in humans (LacAVC) – A randomized Phase IIA clinical study

Alexander Salerno, Vincent Dunet, Davide Strambo, Jean-Daniel Rouvé, Jean-Baptiste Ledoux, Guillaume Thévoz, Manuela Buehrer, Patrik Michel, Melanie Price, Lorenz Hirt

Fondation Biaggi
Fondation CHUV Eva Zurbrügg



LacAVC en résumé

- Cet essai de phase IIa montre que :
- l'administration de lactate chez les patients avec AVC ischémique aigu est réalisable
- elle semble sûre dans le cadre de ce petit essai de phase IIa
- le lactate atteint le cerveau
- Les groupes n'étaient pas équilibrés en termes d'âge et de gravité de l'AVC : plus âgés et plus sévères randomisés dans le groupe « lactate »
- Pas d' effet significatif sur l'évolution de la lésion ou les résultats cliniques. Il s'agit d'une étude exploratoire portant sur un petit échantillon.
- Cet essai jette les bases d'un essai de phase IIb à plus grande échelle visant à étudier l'effet sur l'issue de l'AVC
- La spectroscopie par résonance magnétique met en évidence une augmentation de la concentration en lactate au cœur de la lésion ischémique aiguë
- Cet essai a permis d'établir un lien entre notre laboratoire expérimental et l'équipe clinique spécialisée dans les AVC

Salerno & al, Revision 1 submitted

Remerciements LacAVC

Alexander Salerno

Vincent Dunet

Davide Strambo

Jean-Daniel Rouvé

Jean-Baptiste Ledoux

Guillaume Thévoz

Manuela Buehrer

Aline Voide

Patrik Michel

Melanie Price

Monitoring: Laurène Cagnon, CRC

Safety: Andrea Rossetti, Patric Hagman, Olivier Boulat, Olivier Braissant

Fondation Biaggi de Blasys

Eva Zurbrügg & Fondation CHUV

Fonds national suisse

Stroke lab, DNC, CHUV

Lara Buscemi

Maryam Mousavi

Julia Castillo Gonzalez

Former members

Melanie Price

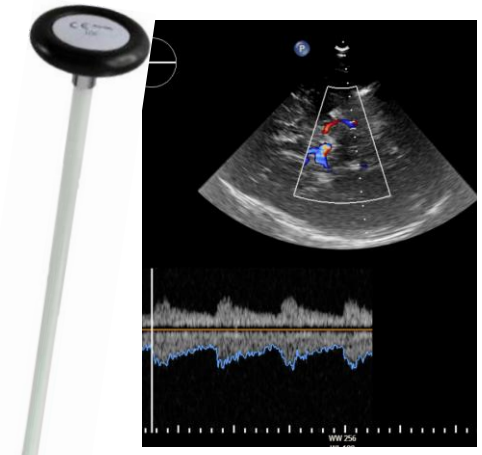
Junchang Chen

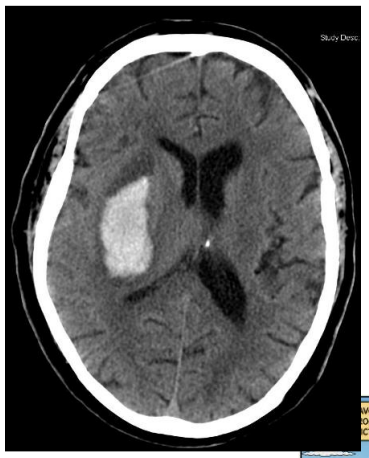
Camille Blochet

Ximena Castillo Tovar

Carole Berthet





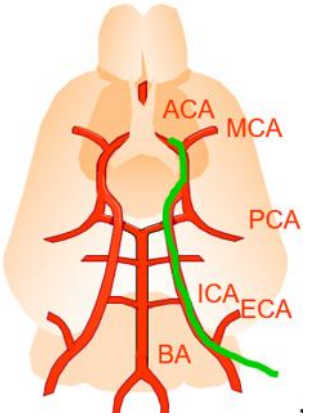


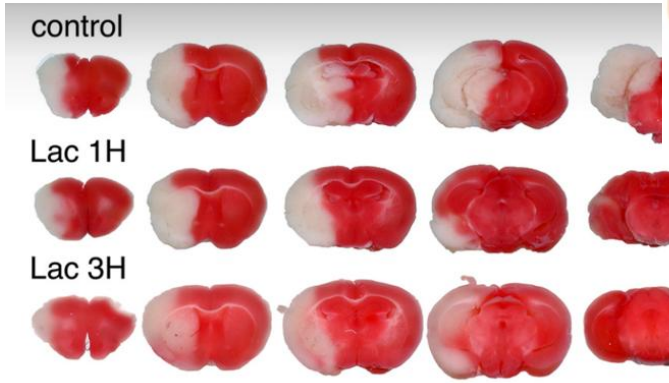

Radiologie, CHUV








ACA
MCA
PCA
ICA
ECA
BA


control
Lac 1H
Lac 3H







RECHERCHE DOPPLER

NLG
Gérald Devuyst
Céline Odier
Tiago Moreira
Olivier Bill
Ivo Meyer
Thomas Baumgartner
Leonardo Caranzano
Patrik Michel
Karin Diserens
Bogdan Draganski
Friedrich Medlin
Davide Strambo

Centre du sommeil
Raphaël Heinzer
José Haba-Rubio

Neurorestore- NCH
Nicolas Hankov
Jocelyne Bloch

Cardiologie
Patrizio Pascale
Mattia Pagnoni

CIBM CHUV
Ruud van Heeswik
Isabel Monton Quesada

HUG
Roman Sztajzel

Stroke Lab

Lara Buscemi
Julia Castillo Gonzalez
S. Maryam Mousavi

Anciens membres
Melanie Price
Camille Blochet
Sabrina Gehri
Irina Filchenko
Junchang Chen
Ximena Castillo
Corinne Benakis
Delphine Michel
Carole Berthet
Karine Wiegler
Jonathan Thevenet
Osvaldo Mirante
Marlies de Castro
Cristina Granziera

DNF
Jean-Yves Chatton
Francesca Binda
Vanessa Ginet
Julien Puyal
Paola Bezzi
Tiziana Borsello
Peter Clarke

Institut de Physiologie /DSB
Pierre J. Magistretti
Igor Allaman
Jean-Marie Petit
Luc Pellerin
Katio Rosafio
Rosa Paolicelli

CIBM EPFL
Rolf Gruetter
Hongxia Lei
Thanh Le
Jean-Noël Hyacinthe
Mor Mishkovsky
Mattia Lepore

ISD-LMU -Munich
Corinne Benakis
Mujeeb Adedokun

La Timone, Marseille
Laurent Suissa
Emilie Doche

CNRS, Chizé
Jérôme Badaut

UC Riverside
Andy Obenaus

XIGEN
Christophe Bonny
Didier Coquoz

NCH
Jean-François Brunet

Sabanci univ., Istanbul
Nur Mustafaoglu
Sumeyra Ozmen

NLG
Patrik Michel, Davide Strambo, François Fenter, Sandra Dos Santos, Manuela Buehrer, Guillaume Thévoz
Caroline Pot

Sources de financement

2 x KTI/CTI
DIE FÖRDERAGENTUR FÜR INNOVATION
THE INNOVATION PROMOTION AGENCY

8 x **Fondation Biaggi de Blasys**

Eva Zurbrügg & Fondation CHUV

7 x Swiss National Science Foundation

2 x NOVARTIS | The Novartis Foundation

5 x Swiss Heart Foundation
Fighting against Heart Disease and Stroke

Biota Brain Barrier

neuron

REMERCIEMENTS

- Le département des neurosciences fondamentales
- Le service de Neurologie
  - Cadres
  - Assistants et CDC
  - Personnel soignant
  - L’Equipe Doppler
  - Personnel administratif
    - Lucie Perez, Lieve van Looy, Nanou M’Buyi, Sara Da Fonte
- Le CHUV et l’UNIL