

■ Physiopathologie de l'ischémie cérébrale : de la pathologie des vaisseaux aux mécanismes cellulaires...

D. Deplanque*, R. Bordet*

A la différence de l'ischémie myocardique, dont l'athérome représente la principale voire l'unique cause, la pathologie ischémique cérébrale résulte de mécanismes vasculaires variés (1). Au-delà des mécanismes impliqués dans le processus d'occlusion artérielle et d'altération du débit sanguin cérébral, les travaux de ces dernières années ont permis de mieux appréhender l'extrême diversité des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu. Dans le cadre du développement de la thrombolyse, il convient par ailleurs de garder à l'esprit les effets potentiellement délétères de la reperfusion, notamment sur la barrière hémato-encéphalique et les capacités fonctionnelles des vaisseaux dont l'altération pourrait contribuer à l'aggravation des lésions du tissu cérébral.

MÉCANISMES VASCULAIRES

Débit sanguin cérébral normal et débit sanguin cérébral pathologique

Le débit sanguin cérébral est en moyenne de 50 ml/mn/100 g de tissu cérébral chez l'adulte. En situation physiologique, ce débit varie parallèlement à l'état de dilatation ou de contraction des artères cérébrales. Les capacités de vasorelaxation ou de vasoconstriction de ces artères diffèrent selon l'âge et l'existence ou non de pathologies comme le diabète et l'hypertension artérielle (HTA). Elles dépendent par ailleurs de nombreux mécanismes, au nombre desquels la libération de molécules vasodilatatrices comme le NO ou vasoconstrictrices comme l'endothéline,

ou encore de l'activation de canaux potassiques situés au sein des cellules musculaires lisses vasculaires tels que le Kir 2.1, canal notamment impliqué dans le couplage entre le métabolisme et le débit sanguin cérébral (2). Ainsi, l'infarctus cérébral est la résultante de la diminution puis de l'arrêt de la perfusion du tissu cérébral et du dépassement des capacités de ces systèmes de suppléance. À l'échelon individuel, la gravité de l'expression clinique d'une occlusion artérielle sera donc fortement dépendante de la qualité des réseaux anastomotiques d'une part et, d'autre, part des capacités d'autorégulation du débit sanguin cérébral.

De tels mécanismes de protection sont mis en œuvre dès que le débit sanguin cérébral est inférieur à 50 ml/mn/100 g de tissu cérébral. Si ce débit atteint des valeurs de l'ordre de 20 ml/mn/100 g de tissu cérébral, le métabolisme cellulaire est altéré ; des symptômes neurologiques peuvent alors apparaître, et des anomalies des tracés électro-encéphalographiques et des potentiels évoqués ainsi que des anomalies en IRM sont constatées. Entre 15 et 20 ml/mn/100 g de tissu, la zone d'oligémie maximale tolérée est atteinte. On parle alors de zone de pénombre ischémique (voir l'article de N. Nighoghossian, p. 20). À l'électro-encéphalogramme, on note un silence électrique complet, réversible à condition que le flux artériel soit rétabli. En IRM, les données récentes de la littérature suggèrent que la différence entre les anomalies observées sur les séquences de diffusion et celles observées sur les séquences de perfusion pourrait être représentative de cette zone de pénombre et constituer un marqueur intéressant pour les candidats à la thrombolyse. En revanche, si cet état d'oligémie se prolonge plus de quelques dizaines de minutes, on passe au stade de nécrose tissulaire. La nécrose survient aussi lorsque le débit sanguin cérébral est maintenu plus de 3 minutes à moins de 10 ml/mn/100 g de tissu cérébral. L'IRM de diffusion pourrait, là encore, constituer un marqueur précoce.

Différents mécanismes vasculaires à l'origine d'une ischémie cérébrale

Trois mécanismes vasculaires principaux sont à retenir : le mécanisme embolique artério-artériel ou d'origine cardiaque, le mécanisme hémodynamique



D. Deplanque

* Département de pharmacologie, EA 1046, faculté de médecine, Lille.

dynamique et l'atteinte des artères perforantes (1). Le mécanisme embolique est surtout évoqué par l'apparition brutale du déficit neurologique. Il peut s'agir soit d'une embolie fibrino-plaquettaire due à un thrombus blanc résultant de l'adhésion des plaquettes sur la plaque d'athérosclérose, soit d'une embolie fibrino-cruorique provenant de la fragmentation d'un thrombus mural à partir d'une plaque d'athérosclérose ulcérée, d'un thrombus formé dans une cavité cardiaque ou encore, ce qui est plus rare, de la migration à travers un foramen ovale perméable d'un thrombus veineux profond. Il peut s'agir aussi d'une embolie de cholestérol provenant du contenu athéromateux de la plaque, migrant dans la circulation à l'occasion de la rupture de celle-ci, d'une exceptionnelle embolie calcaire à partir d'un rétrécissement aortique calcifié ou encore de l'embolie de matériel septique dans le cadre d'une endocardite infectieuse. Enfin, il faut signaler la possibilité, là encore exceptionnelle, d'une embolie artérielle de cellules néoplasiques à partir d'un néoplasme profond ou d'une tumeur intracardiaque, tel un myxome. En imagerie, il est habituel de considérer que les infarctus cérébraux consécutifs à un mécanisme embolique sont plus volontiers des infarctus touchant le territoire de l'une des grosses artères intracrâniennes (sylvienne, cérébrale antérieure, cérébrale postérieure...). Cela n'a cependant aucun caractère exclusif. En effet, le diagnostic du mécanisme, en dehors de l'imagerie, reste fondé sur un faisceau d'arguments cliniques ainsi que sur les résultats des explorations vasculaires.

L'accident hémodynamique est quant à lui évoqué par la fluctuation de la symptomatologie neurologique déficitaire, surtout si cette fluctuation apparaît de manière concomitante aux changements de position (lever brusque, passage en station assise) ou si elle est associée à une diminution de la pression artérielle. Ce type de mécanisme est volontiers observé en cas de rétrécissement sévère d'une grosse artère à destination cérébrale, que ce rétrécissement soit d'origine athéromateuse ou non comme c'est le cas lors de certaines dissections artérielles. Il est par ailleurs possible que ce type de mécanisme soit mis en évidence lors d'infarctus lié à un hémodétournement tel qu'un "vol sous-clavier" ou

encore à l'occasion d'un choc cardiogénique. En dehors des infarctus siégeant dans le territoire des gros vaisseaux, ce type de mécanisme serait plutôt responsable du développement d'infarctus jonctionnels, à savoir des infarctus touchant de manière préférentielle la jonction de deux territoires artériels (jonction du territoire antérieur de l'artère sylvienne et de celui de l'artère cérébrale antérieure, par exemple). Les infarctus consécutifs à un choc cardiogénique sont quant à eux plus volontiers des infarctus bilatéraux, parfois de type jonctionnel ou encore touchant préférentiellement les noyaux gris centraux.

L'atteinte des artères perforantes est le plus souvent consécutive à une pathologie de la paroi artérielle, telle une lipohyalinose survenant dans le contexte d'une HTA ou d'un diabète. La pathologie de ces petites artères se traduit par le développement de lésions ischémiques dites lacunaires (infarctus cérébraux de petite taille) ou par la survenue d'hémorragies profondes. Il semblerait que l'infarctus soit déterminé par l'obturation de l'une des branches perforantes profondes, obturation dont le mécanisme précis demeure encore discuté. Le diagnostic peut cependant être orienté par la symptomatologie clinique, où de nombreux syndromes plus ou moins spécifiques ont été décrits. Chez certains patients, ces lésions lacunaires peuvent être multiples. Dans ce contexte, la survenue d'une nouvelle lésion est parfois de diagnostic difficile ; les séquences d'IRM de diffusion permettraient là encore d'en faciliter le dépistage.

PRINCIPAUX MÉCANISMES CELLULAIRES DE L'ISCHÉMIE CÉRÉBRALE

Un processus évoluant dans l'espace et le temps

On ne peut actuellement résumer les lésions tissulaires cérébrales induites par l'ischémie aux seuls effets directs de la privation en métabolites énergétiques et en oxygène (3). En effet, les lésions du tissu cérébral au cours de l'ischémie sont la résultante de mécanismes complexes et variant dans l'espace et le temps. Le cœur de l'ischémie est le siège d'une nécrose, souvent rapide et secondaire à des processus de mort cellulaire d'origine cytoplasmique où la

libération massive de calcium joue un rôle important. En revanche, la zone de pénombre, celle-là même où persiste une certaine perfusion, est le siège de l'apoptose, un processus de mort cellulaire programmé au niveau nucléaire. La maturation des lésions ischémiques est par ailleurs la résultante de la mise en œuvre d'une succession de processus délétères débutant immédiatement au décours de l'ischémie, tels que l'excitotoxicité ou le stress oxydant, et se prolongeant parfois plusieurs jours, comme l'inflammation postischémique [figure 1] (3).

Calcium et excitotoxicité : déterminants initiaux de la mort cellulaire

L'une des principales et des plus rapides conséquences de l'ischémie au sein du tissu cérébral est l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium, conduisant rapidement à la nécrose (3). Cette destruction cellulaire s'effectue par l'intermédiaire de la mise en jeu de plusieurs systèmes enzymatiques (protéines kinases, protéases, NO-synthétase [NOS]) responsables d'une inhibition de la synthèse protéique, de la production de radicaux libres ou encore de l'altération des protéines du cytosquelette (figure 2). Si l'invasion calcique est déclenchée par la déplétion énergétique cellulaire et par l'anoxie, responsables par ailleurs d'une dépolarisation anormale des cellules, elle est entretenue par la libération massive d'acides aminés excitateurs, en particulier de glutamate (figure 2) [voir l'article de D. Vivien, p. 25]. Ces événements successifs vont rapidement être complétés par la mise en jeu d'autres mécanismes délétères, mais aussi protecteurs, en rapport avec la synthèse de NO.

NO, stress oxydant et ischémie cérébrale

De nombreux travaux réalisés ces dernières années ont permis de mettre en évidence l'implication importante du NO au cours de l'ischémie cérébrale (4). Les effets délétères, mais aussi parfois bénéfiques, de celui-ci au cours du processus ischémique sont dépendants de la mise en jeu des différentes isoformes de la NOS. L'activation, sous l'effet de l'élévation de la concentration en calcium intracellulaire, de la NOS neuronale (NOS de type I) dans les 10 minutes suivant l'ischémie va constituer l'une des premières étapes de la toxicité du NO. Dans les 12 heures suivantes, l'augmentation de l'activité de la NOS inducible (NOS de type II), exprimée par les cellules astrocytaires et gliales, l'endothélium vasculaire et les macrophages, va conduire là encore à la majoration des lésions ischémiques (figures 2 et 3). La synthèse de NO par les NOS de types I et II va contribuer au stress oxydant par la formation de radicaux libres, en particulier de peroxy-nitrites qui, au niveau des cellules neuronales mais aussi endothéliales, seront responsables

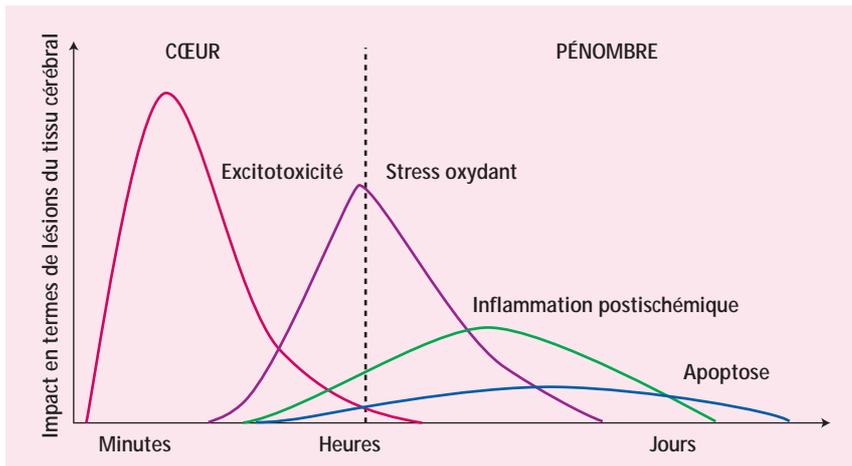


Figure 1. Évolution spatio-temporelle des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale, d'après (3).

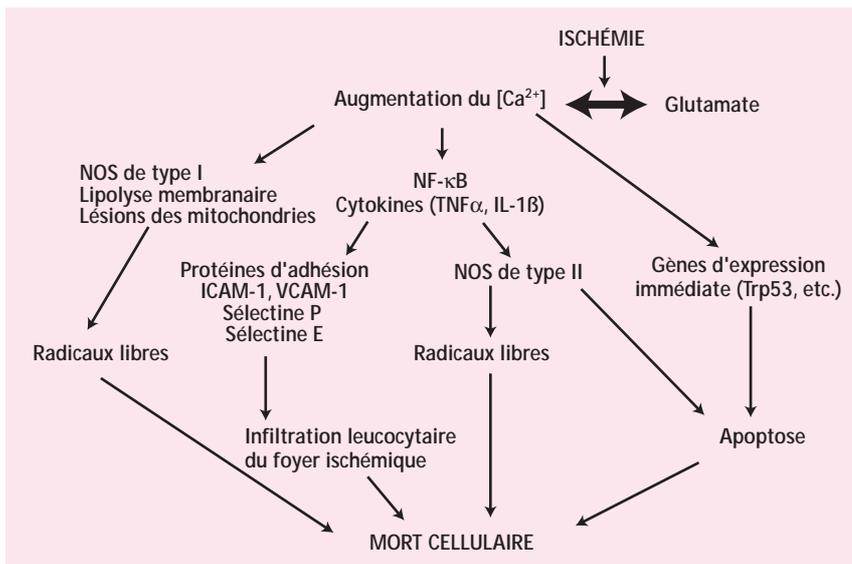


Figure 2. Calcium et ischémie cérébrale.

de la peroxydation des lipides membranaires et de l'oxydation des protéines, contribuant ainsi à la mort cellulaire (4). Il a aussi été démontré que le NO produit par les NOS de types I et II pouvait avoir une action délétère plus directe du fait de :

- la majoration de l'excitotoxicité induite par le glutamate ;
- l'aggravation du déficit énergétique cellulaire par activation de la poly-(ADP-ribose) synthétase (PARS) ;
- l'induction de lésions de l'ADN par inhibition de la ribonucléoside-réductase.

En contrepartie, le NO produit par la NOS endothéliale (NOS de type III), dès la première heure de l'ischémie, aurait quant à lui un rôle protecteur. Il serait en effet capable de diminuer l'adhésion leuco-plaquettaire, de contrôler le tonus vasculaire et d'améliorer ainsi le débit sanguin cérébral, de même qu'il pourrait favoriser les processus antithrombotiques et fibrinolytiques à la surface de l'endothélium vasculaire (figure 3).

Inflammation postischémique

Les concentrations intracellulaires élevées en calcium, la production de NO et de radicaux libres ainsi que l'hypoxie vont contribuer à l'ac-

tivation de nombreux facteurs de transcription nucléaire, en particulier du facteur NF-κB (3). L'activation de ce facteur de transcription a de nombreux effets délétères :

- augmentation de la synthèse de NO via la NOS de type II, renforçant ainsi les effets délétères de celle-ci ;
- expression de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), enzyme impliquée dans la synthèse de prostanoïdes toxiques et oxydatifs ;
- expression de nombreuses cytokines telles que le *tumor necrosis factor α* (TNFα) et l'interleukine 1β (IL-1β), cytokines impliquées dans l'activation des cellules gliales et des macrophages (synthèse de NOS de type II et de COX-2) ainsi que dans les processus favorisant l'adhésion des polynucléaires et des monocytes à l'endothélium vasculaire (activation des protéines d'adhésion ICAM-1, sélectine P, sélectine E, etc.) et leur migration au sein du parenchyme cérébral, contribuant de cette manière à la majoration des lésions ischémiques (figures 2 et 4).

Apoptose

En dehors des phénomènes de nécrose cellulaire qui surviennent précocement, en particulier au cœur de l'ischémie, l'augmentation de la concentration cellulaire en calcium, la production de NO et de radicaux libres ainsi que les médiateurs de l'inflammation vont être susceptibles de mettre en œuvre un processus de mort cellulaire programmé, l'apoptose (voir l'article de B. Onténiente, p. 30). Ce processus est, par définition, différé dans le temps, il prédomine au sein de la zone de pénombre et fait intervenir des processus biologiques complexes. L'augmentation de la concentration en calcium, particulièrement lorsqu'elle est secondaire à l'activation du récepteur glutamate non-NMDA, va constituer l'un des signaux activateurs principaux de l'apoptose par l'intermédiaire de l'expression de gènes de réponse immédiate (IEG) permettant la transformation, par l'activation d'autres gènes, d'un signal extracellulaire en modifications à plus long terme. Ainsi, l'expression de la Trp53 va provoquer un déséquilibre entre des facteurs proapoptotiques et antiapoptotiques de la famille Bcl2 en faveur de l'apoptose. Les protéines proapoptotiques telles que Bax et Bcl-x vont contribuer à

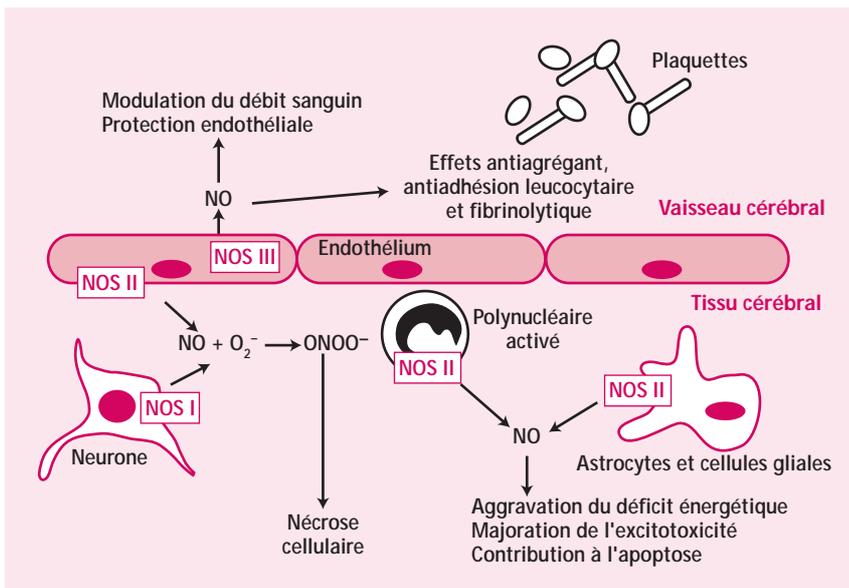


Figure 3. NO et ischémie cérébrale.

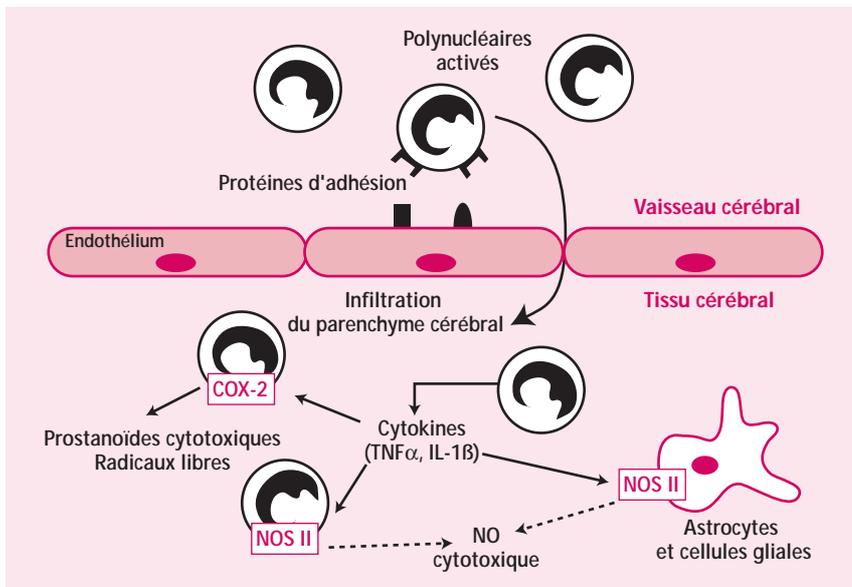


Figure 4. Inflammation et ischémie cérébrale.

l'exécution des dernières étapes du programme de mort cellulaire par l'activation de nombreuses caspases (*cysteinyl aspartate specific-proteases*), responsables d'altérations de l'ADN cellulaire, de la désorganisation du cytosquelette et d'un délabrement de la membrane cytoplasmique. Le blocage de certaines de ces caspases ou encore l'induction préférentielle de protéines antiapoptotiques constituent de nouvelles voies de recherche dans le traitement de l'ischémie cérébrale (voir l'article de B. Onténiente, p. 30).

REPERFUSION : DES EFFETS PAS TOUJOURS FAVORABLES

Stress oxydant, inflammation et altération fonctionnelle vasculaire

Si l'on considère l'ischémie cérébrale sous l'angle purement vasculaire, il apparaît que la reperfusion est un élément important dans la perspective de la limitation des lésions neurologiques. Les essais de fibrinolyse ont été menés dans cet esprit, conduisant à une indication restrictive du rt-PA aux États-Unis et au Canada dès 1996 et à l'autorisation de mise sur le marché de ce produit en Europe en 2002 (5).

En dépit des bénéfices de ce traitement, la reperfusion n'a pas toujours que des effets favorables. En raison de la correction parfois brutale de l'hypoxie secondaire à l'ischémie, la reperfusion va s'accompagner d'une majoration des processus oxydatifs (3). L'ensemble des voies du stress oxydant mises en jeu au cours de l'ischémie vont ainsi être exacerbées, concourant à la possible aggravation des lésions cérébrales. D'autre part, l'afflux d'éléments figurés du sang, en particulier de leucocytes, va contribuer au développement des processus inflammatoires et par conséquent à la majoration, là encore, des lésions du tissu cérébral (figure 4). Moins connu est le développement d'anomalies fonctionnelles au sein de l'endothélium et des cellules musculaires lisses vasculaires (6). La reperfusion peut en effet générer une altération de la réactivité vasculaire au sein des vaisseaux cérébraux, en particulier en contribuant à la perte du tonus vasculaire physiologique, à la diminution des capacités de contraction à la sérotonine ou encore à l'abolition de la vasorelaxation endothélium-dépendante, autant d'éléments à même de limiter les possibilités d'autorégulation du débit sanguin cérébral. D'autre part, la reperfusion des vaisseaux cérébraux va modifier le fonctionnement d'un canal potassique : le canal Kir 2.1 (7). Ce canal, situé au sein des cellules musculaires lisses vasculaires, joue un rôle essentiel dans les capacités de vasodilatation des artères cérébrales (2). En dehors du problème purement hémodynamique, l'altération fonctionnelle de ce canal ionique lors de la reperfusion est corrélée à l'aggravation des lésions du tissu cérébral, ce qui plaide en faveur de l'existence d'une interaction entre la fonction du vaisseau cérébral et le développement des lésions du parenchyme au décours de l'ischémie (7). Si ces données expérimentales éclairent d'un jour nouveau la physiopathologie de l'ischémie cérébrale, la répercussion de ces anomalies en clinique humaine reste peu explorée. Néanmoins, certaines publications suggèrent un rôle possible des anomalies fonctionnelles de la réactivité vasculaire cérébrale dans la survenue de certains sous-types d'infarctus cérébraux (8).

Effets potentiellement délétères du rt-PA

Les conséquences de la reperfusion obtenue par l'utilisation d'agents pharmacologiques tel le rt-PA constituent aussi un élément important de discussion. Il existe en effet, depuis quelques années, des arguments expérimentaux en faveur d'une possible toxicité du rt-PA sur le système nerveux (5, 9), en particulier via la majoration de l'excitotoxicité par sensibilisation des récepteurs NMDA au glutamate (10). Si ces données demeurent controversées, l'étude des effets du t-PA au cours de l'ischémie cérébrale doit être poursuivie dans le but notamment de préciser les facteurs favorisant les hémorragies cérébrales lors de l'utilisation de ce traitement (5). Dans ce domaine, de nombreuses pistes sont en cours d'exploration, telles que le rôle de la surexpression du t-PA endogène au décours de l'ischémie, de l'aggravation de la dysfonction endothéliale postreperfusion, de la synthèse accrue de métalloprotéinases, de la majoration des lésions de la barrière hémato-encéphalique ou encore de la modulation de l'expression des protéines d'adhésion (11). Dans ce contexte, l'interaction entre t-PA et protéines d'adhésion est intéressant à considérer. En effet, un traitement précoce par rt-PA au décours de l'ischémie permettrait de limiter l'expression d'ICAM-1, alors qu'un traitement plus tardif aurait l'effet inverse (12). En bonne concordance avec la notion d'évolutivité des processus physiopathologiques au cours du temps, les effets d'une même approche thérapeutique pourraient ainsi être totalement différents selon le délai séparant le début du phénomène pathologique et la mise en place du traitement. D'autre part, dans la perspective de la prévention des complications hémorragiques liées au traitement par rt-PA, la modulation de l'expression des métalloprotéinases pourrait constituer une voie intéressante permettant à terme d'élargir les indications de ce traitement (5, 11).

CONCLUSION

Le caractère évolutif, la diversité et la complexité des mécanismes mis en jeu au cours de l'ischémie cérébrale permettent de com-

prendre, dans une certaine mesure, les échecs ou les succès relatifs de certains traitements. Les interactions entre les systèmes vasculaire et neuroglial apparaissent aujourd'hui comme déterminantes dans le développement des lésions cérébrales consécutives à l'ischémie. À l'avenir, les différentes approches thérapeutiques devront tenir compte de l'ensemble de ces paramètres et utiliser au mieux les techniques récentes d'imagerie afin de sélectionner les patients susceptibles de répondre favorablement à tel ou tel traitement ou à telle combinaison de traitements, cette dernière approche thérapeutique semblant actuellement incontournable.

RÉFÉRENCES

1. Deplanque D, Amarenco P. *Pathologie neurovasculaire*. In : Belmatoug N, Cohen A. *Cœur et médecine interne*. Éditions ESTEM, 2002:2099-120.
2. Johnson TD, Marrelli SP, Steenberg ML et al. Inward rectifier potassium channels in the rat middle cerebral artery. *Am J Physiol* 1998;274:R541-7.
3. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. *Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view*. *Trends Neurosci* 1999;22:391-7.
4. Moro MA, Cardenas A, Hurtado O et al. Role of nitric oxide after brain ischaemia. *Cell Calcium* 2004;36:265-75.
5. Deplanque D, Gautier S, Caron J, Bordet R. *Thrombolyse par le rt-PA au cours de l'infarctus cérébral*. *La Lettre du Pharmacologue* 2003;3:83-90.
6. Fagan SC, Hess DC, Hohnadel EJ et al. Targets for vascular protection after acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2220-5.
7. Bastide M, Bordet R, Pu Q et al. Relationship between inward rectifier potassium current impairment and brain injury after cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1309-15.
8. Cupini LM, Diomedè M, Placidi F et al. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol* 2001;58:577-81.
9. Tsirka SE. Clinical implications of the involvement of tPA in neuronal cell death. *J Mol Med* 1997;75:341-7.
10. Nicole O, Docagne F, Ali C et al. The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. *Nat Med* 2001;7:59-64.
11. Gautier S, Pétrault O, Gelé P et al. Involvement of thrombolysis in recombinant tissue plasminogen activator-induced cerebral hemorrhages and effect on infarct volume and post-ischemic endothelial function. *Stroke* 2003;34:2975-9.
12. Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Thrombolysis with tissue plasminogen activators alters adhesion molecule expression in the ischemic rat brain. *Stroke* 1999;30:624-9.