



L'ischémie cérébrale
 Une introduction

François Girard, MD, FRCPC
 Professeur adjoint UdM
 Anesthésiologiste CHUM

Plan de la présentation


- Types d'ischémie cérébrale
- Principaux modèles animaux d'ischémie cérébrale
- Mécanismes biochimiques du dommage cellulaire
- Physiopathologie du dommage cellulaire



L'ischémie cérébrale:
 Types et modèles

Modèles animaux d'ischémie cérébrale:

- La plupart des études utilisent des rats ...
- 4 types d'ischémie:
 - Ischémie globale complète
 - Arrêt cardiaque
 - Ischémie focale permanente
 - ACV
 - Ischémie globale incomplète
 - Hypertension intra-crânienne, hypotension artérielle
 - Ischémie focale transitoire
 - Clippage temporaire
 - Ballon temporaire en neuroradiologie



L'ischémie cérébrale:
 Types et modèles

- **Ischémie globale incomplète**
 - Occlusion des deux carotides
 - Seule la circulation postérieure persiste
 - Associé à une hypotension sévère
 - Habituellement un choc hémorragique
 - Durée variable
- **Ischémie focale transitoire**
 - Occlusion unilatérale de l'artère cérébrale moyenne
 - Avec un microfilament
 - Durée habituelle: 2 heures
 - L'animal éveillé peut être utilisé comme contrôle
 - Élimine toute influence de l'anesthésie dans le groupe contrôle


End-points

Dosage de marqueurs métaboliques: ATP, lactate,...

Outcome: déficits neurologiques

Taille de l'infarctus cérébral (mm)


Outcome: déficits neurologiques



L'ischémie cérébrale:
 Mécanismes biochimiques

Principaux phénomènes impliqués dans l'ischémie cérébrale:


- Défaillance énergétique
- Perte de l'homéostasie ionique
- Acidose
- Augmentation du Ca⁺⁺ intracellulaire
- Excitotoxicité
- Toxicité médiée par les radicaux libres



L'ischémie cérébrale:
 Mécanismes biochimiques

Défaillance énergétique


- Processus clé
- Manque d'oxygène et de glucose = acidose
- La synthèse protéique est diminuée pq énergivore
- De l'ATP est nécessaire au maintien des gradients ioniques
- La pénurie d'ATP va augmenter l'entrée de Na et Cl et la sortie de K = dépolarisation de la cellule = augmentation du Ca et relâche de glutamate.



L'ischémie cérébrale: Mécanismes biochimiques

Excitotoxicité


- En période d'ischémie, des dépolarisations neuronales anormales et probablement prolongées surviennent. Pas couplées à une augmentation du DSC re impédiment vasculaire.
- Ces dépolarisations causent la relâche de quantité supra-physiologique de neurotransmetteur dont le glutamate.
- Le glutamate en retour est connu pour déclencher des dépolarisations neuronales anormales.



L'ischémie cérébrale: Mécanismes biochimiques

Homéostasie calcique


- $[Ca]_{libre}$ intracellulaire est gardé sous contrôle strict
- $[Ca]_{intracellulaire}$ est 10 000 fois < à la $[Ca]_{extracellulaire}$
- Plusieurs voies permettant l'entrée et la sortie de Ca sont endommagées par l'ischémie
- Les bloqueurs des canaux Ca voltage-dépendants, ne bloquent qu'une seule de ces voies = marginalement efficaces
- L'augmentation de Ca va tuer le neurone par une activation non-physiologique de différents enzymes Ca-dépendants.



L'ischémie cérébrale: Mécanismes biochimiques

Acidose


- Il y a 4 mécanismes par lesquels l'acidose cause des dommages:
 - Formation d'œdème
 - Inhibition de la respiration mitochondriale
 - Oxydation lactique
 - Inhibition de la sortie de H^+
- La sévérité de l'acidose dépend de:
 - 1) Niveau de glucose pré-ischémique
Plus de glucose = plus de lactate
 - 2) Sévérité de la réduction du DSC



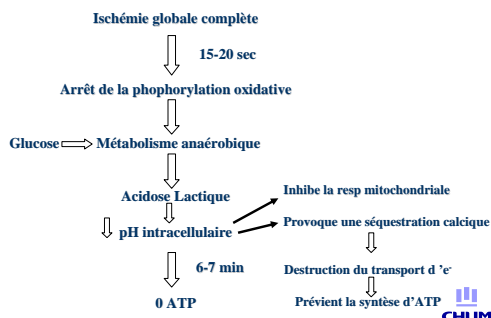
L'ischémie cérébrale: Mécanismes biochimiques

Formation de radicaux libres

- Il s'agit de toute molécule avec un électron non-pairé au niveau de l'orbite externe.
- Il n'est pas nécessaire de reperfusion pour former des radicaux libres.



L'ischémie cérébrale: Mécanismes biochimiques



Ischémie globale complète

↓ 15-20 sec

Arrêt de la phosphorylation oxydative

↓

Glucose → Métabolisme anaérobie

↓

Acidose Lactique

↓

pH intracellulaire

↓

6-7 min


0 ATP

Inhibe la resp mitochondriale

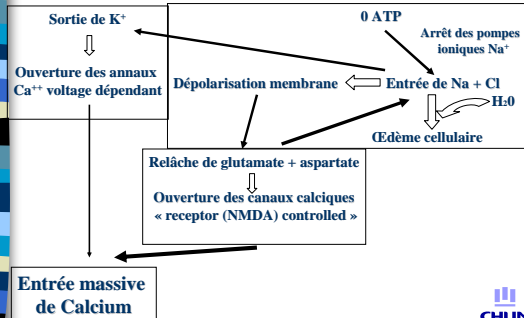
Provoque une séquestration calcique

Destruction du transport d' e^-

Prévient la synthèse d'ATP



L'ischémie cérébrale: Mécanismes biochimiques



Sortie de K^+

↓

Ouverture des canaux Ca^{++} voltage dépendant

↓

Dépolarisation membrane

↓

Entrée de $Na^+ + Cl^-$

↓

Edème cellulaire

Relâche de glutamate + aspartate

↓


Ouverture des canaux calciques « receptor (NMDA) controlled »

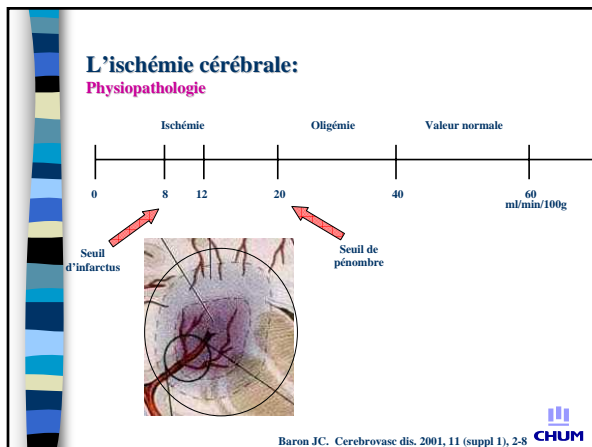
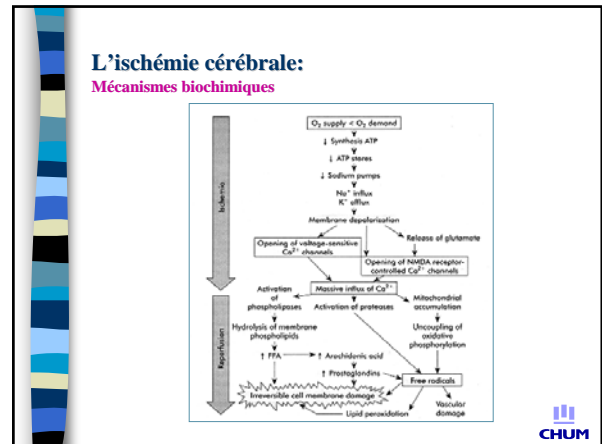
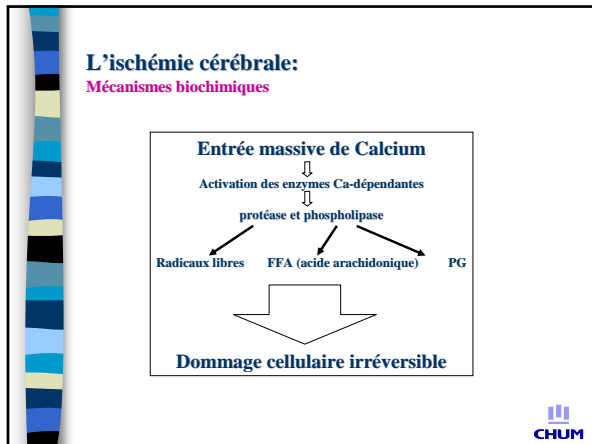
↓

Entrée massive de Calcium

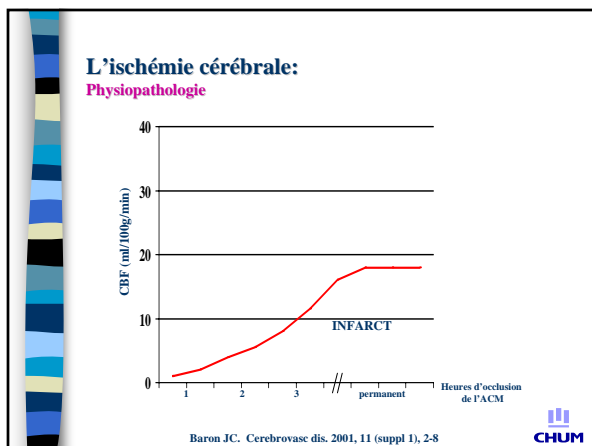
0 ATP

Arrêt des pompes ioniques Na^+






- ### L'ischémie cérébrale: Physiopathologie
- La valeur (seuil) de FSC produisant un dommage irréversible est dépendant de la durée de l'épisode ischémique et se situe autour de 10ml/100g/min pour 1 à 2 heures d'ischémie chez le singe.
 - Ce seuil est relativement constant à travers les espèces animales.
 - "Time is brain": la pénombre entoure le noyau ischémique et est progressivement recrutée dans le noyau au fur et à mesure que la durée d'occlusion de l'artère augmente.
- Baron JC. Cerebrovasc dis. 2001, 11 (suppl 1), 2-8
- CHUM





- ### L'ischémie cérébrale: Physiopathologie
- #### Mécanismes de la mort cellulaire:
- Nécrose cellulaire
 - Œdème mitochondrial précoce
 - Rupture membranaire
 - Inflammation
 - Apoptose
 - Mort cellulaire programmée par la transcription de gènes spécifiques et la synthèse protéique subséquente.
 - Fragmentation cellulaire avec préservation de l'intégrité de la membrane cellulaire et mitochondriale.
 - Pas d'inflammation.
 - La cellule meurt et est phagocytée par des macrophages.
- CHUM



L'ischémie cérébrale:
Physiopathologie
Quelques réflexions sur la zone de pénombre

- Les séquelles histopathologiques survenant dans la zone de pénombre consistent en des degrés divers de nécrose neuronale éparse (infarctus incomplet).
- Les études expérimentales sur l'ACV et l'ischémie cérébrale transitoires visent à sauver les cellules viables de la zone de pénombre.
- Combien de temps cette zone existe-t-elle ? Fenêtre thérapeutique.
- Et quelle portion du cerveau ischémique est dans des conditions « pénombrales » ?

Back T. Cell and molecular neurobiol. 1998;18:621-638





L'ischémie cérébrale:
Physiopathologie
Quelques réflexions sur la zone de pénombre

L'existence du concept de pénombre a certaines implications:

- La réversibilité potentielle des altérations causées par une réduction de flût.
 - Limitée re perte neuronale éparse
- Ne prend pas en compte la vulnérabilité différente des neurones à l'ischémie.
 - Les neurones les plus sensibles peuvent aussi être les plus importants

Back T. Cell and molecular neurobiol. 1998;18:621-638



En conclusion

- L'ischémie cérébrale est un phénomène complexe:
 - Il ne s'agit pas d'un phénomène de tout ou rien
 - Zone de pénombre
- Le degré de dommage tissulaire va dépendre de la sévérité de la réduction de flût, mais aussi de sa durée.
- Une foule de mécanismes se mettent en branle dans la cellule ischémique. Il faudra donc songer à intervenir à plus d'un endroit pour développer une thérapeutique efficace.

CHUM