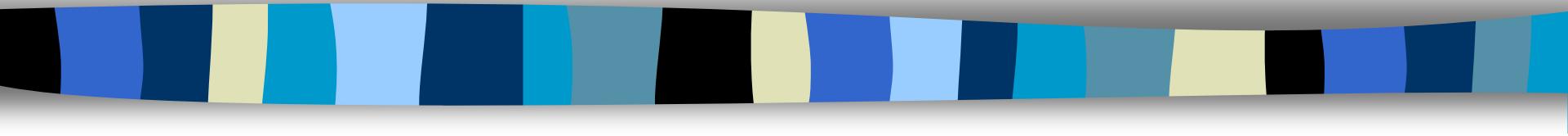




# **L’ischémie cérébrale**

## **Une introduction**



**François Girard, MD, FRCPC**  
**Professeur agrégé UdM**  
**Anesthésiologue 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 ...
  - Petits, pas cher, similitude de la circ cérébrale
- 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<sup>++</sup> 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 pcq 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... mène à un arrêt de l'activité spontanée du neurone.

# 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]<sub>libre</sub> intracellulaire est gardé sous contrôle strict**
- **[Ca]<sub>intracellulaire</sub> est 10 000 fois < à la [ Ca ]<sub>extracellulaire</sub>**
- **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<sup>+</sup>
- 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:

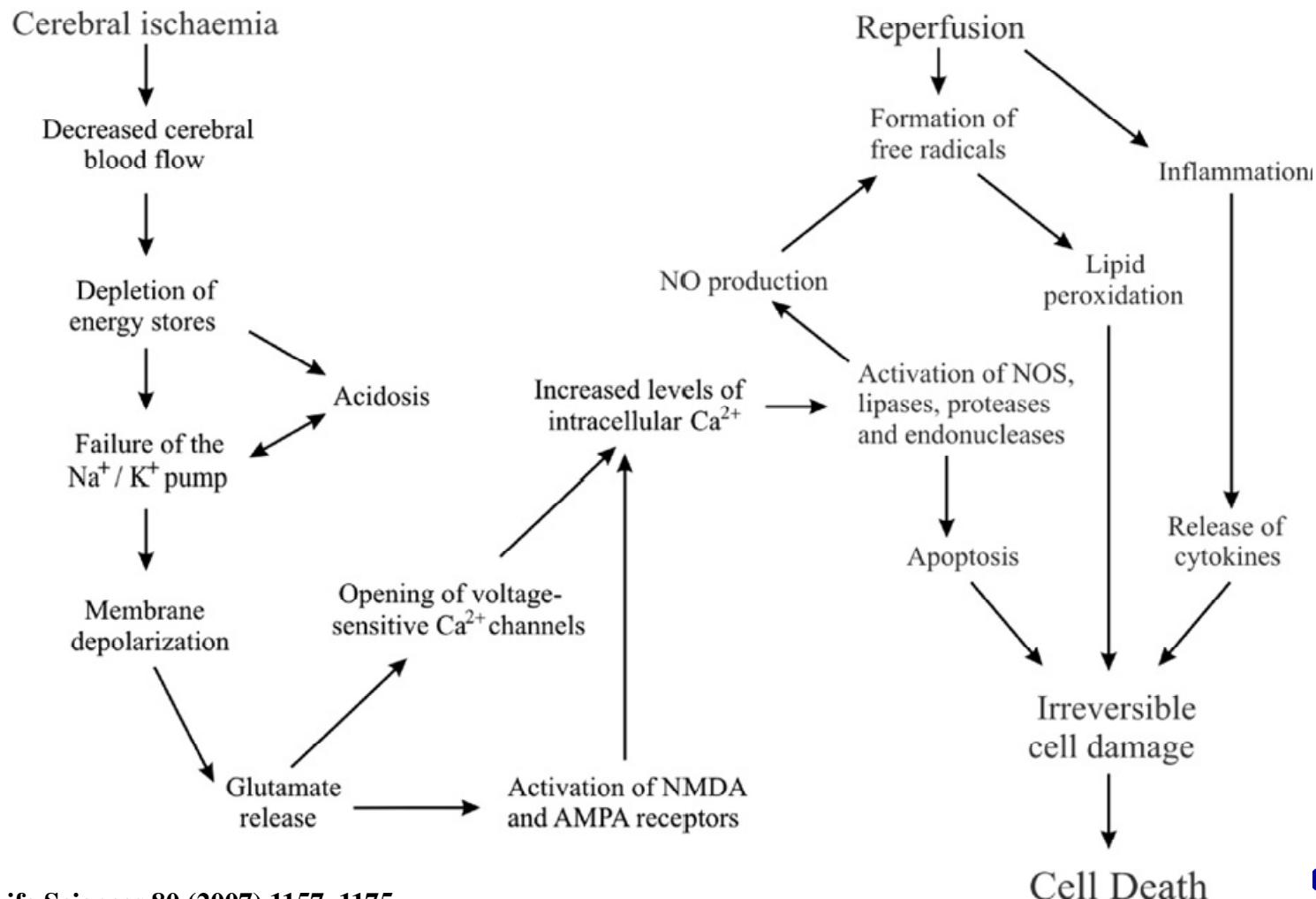
## Mécanismes biochimiques

### Formation de radicaux libres

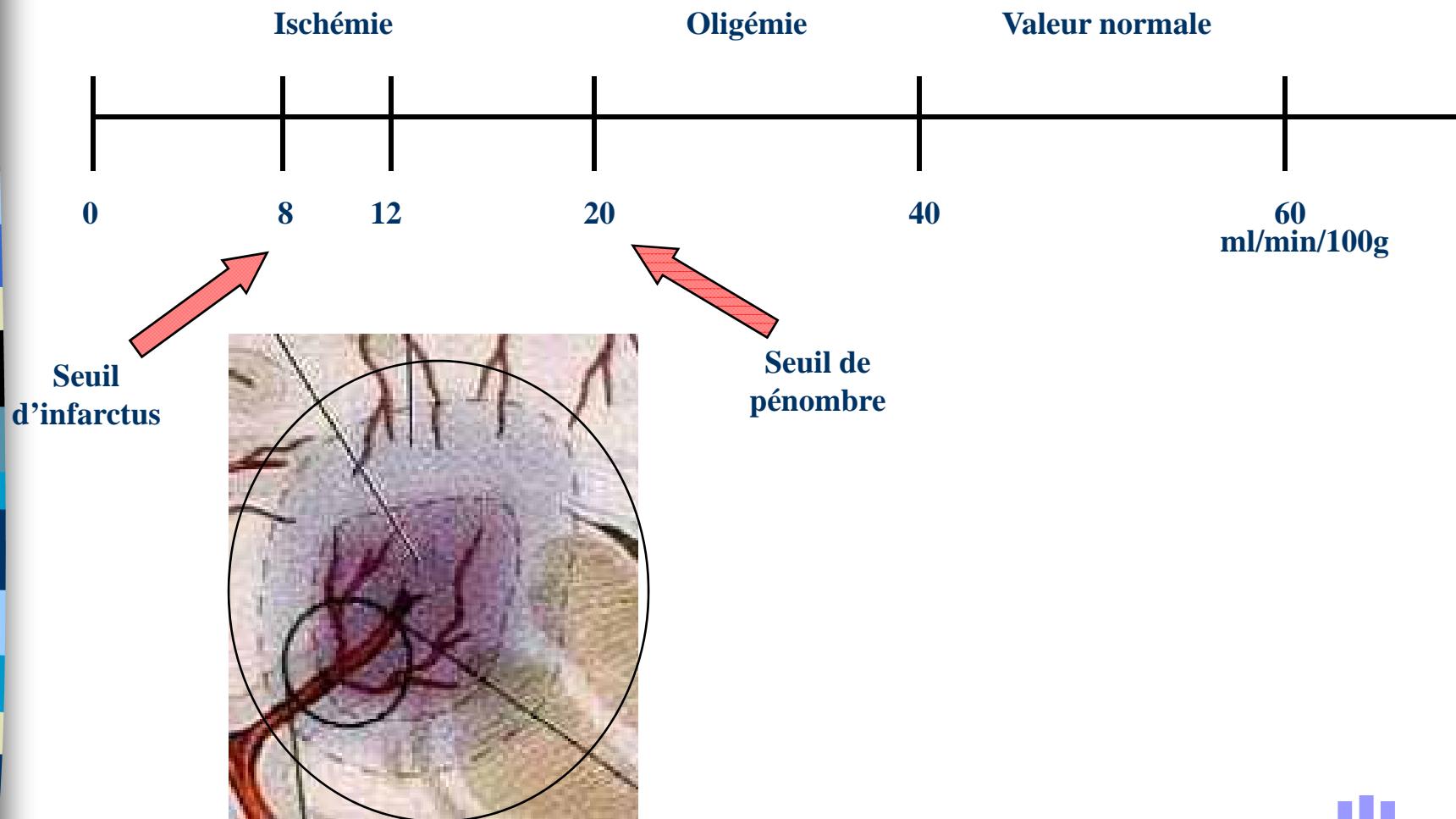
- Il s'agit de toute molécule avec un électron non-pairé au niveau de l'orbite externe.
- Il n'est pas nécessaire de reperfuser pour former des radicaux libres.

# L'ischémie cérébrale: Mécanismes biochimiques

B



# L'ischémie cérébrale: Physiopathologie

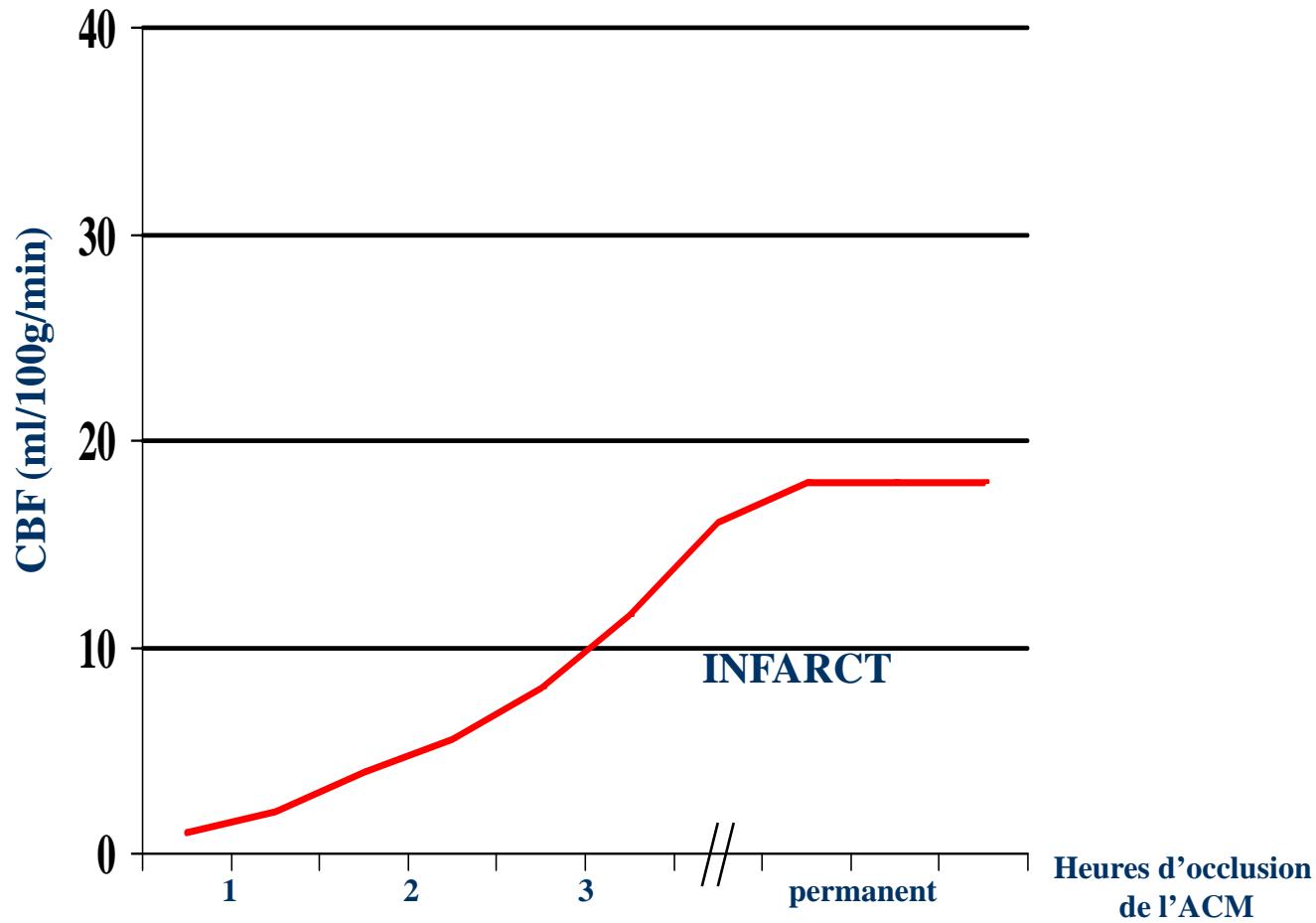


# L'ischémie cérébrale:

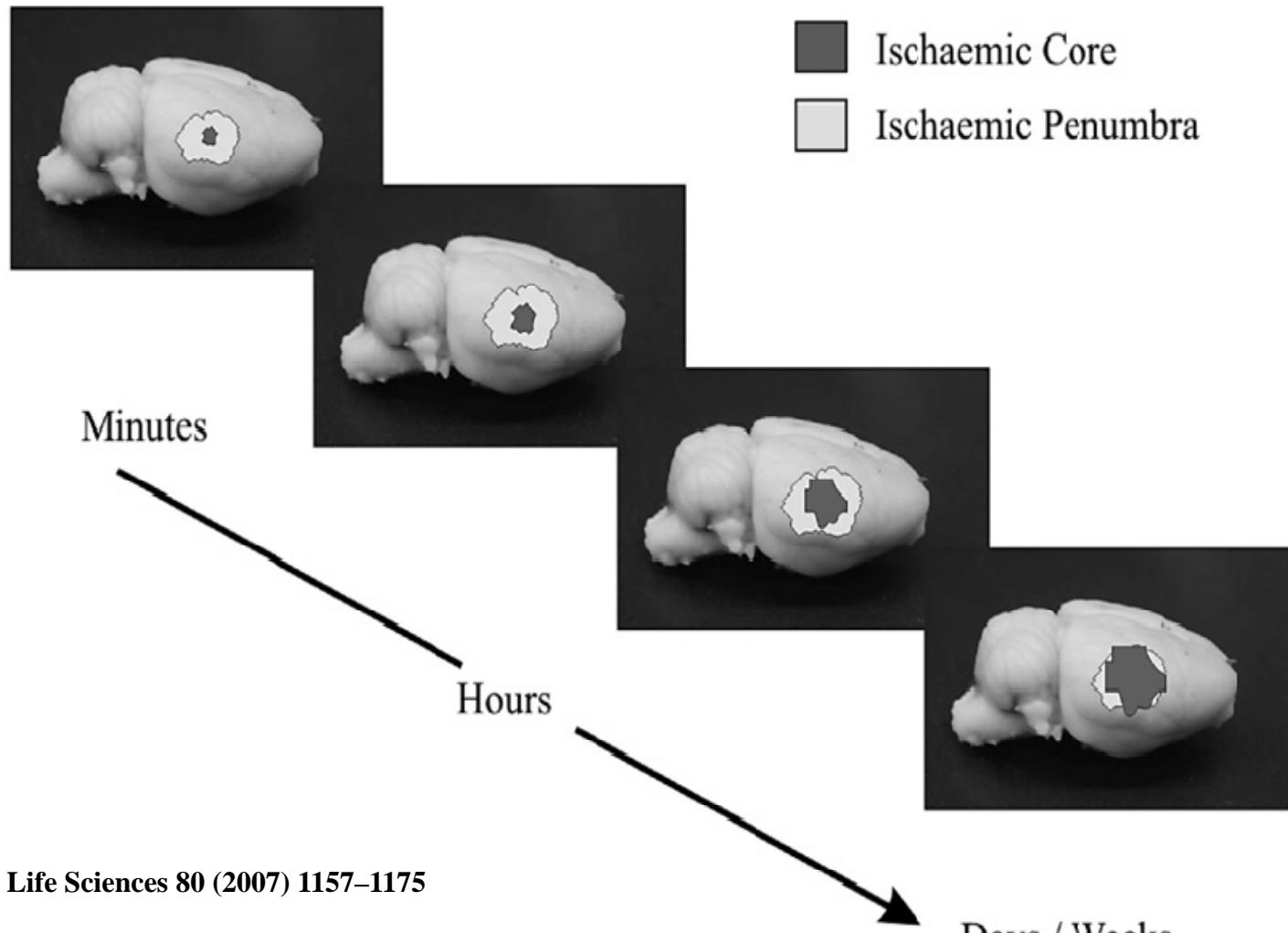
## Physiopathologie

- 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.

# L'ischémie cérébrale: Physiopathologie



# L'ischémie cérébrale: Physiopathologie



# L'ischémie cérébrale:

## Physiopathologie

### Mécanismes de la mort cellulaire:

#### Nécrose cellulaire

- Désintégration de la cellule (rupture membranaire).
- Survient lorsque la mitochondrie subit des dommages irréversibles
- Inflammation (active et recrute des neutrophiles + macrophages qui produisent des radicaux libres qui endommagent les cellules voisines)
- œdème mitochondrial précoce

# L'ischémie cérébrale:

## Physiopathologie

### Mécanismes de la mort cellulaire:

#### Apoptose

- Mort cellulaire programmée par la transcription de gènes spécifiques et la synthèse protéique subséquente.
- Processus « utilisé » pour se « débarasser » des cellules inutiles... il est réactivé lorsque des cellules sont endommagées par l'ischémie.
- Nécessite de l'énergie (ATP).
- Fragmentation cellulaire avec préservation de l'intégrité de la membrane cellulaire et mitochondriale.
- Pas d'inflammation donc pas de dommage aux cellules voisines
- La cellule meurt et est phagocytée par des macrophages.

# 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 éparses (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 » ?

# 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 flot.**
  - Limité 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

# 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 flot, 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.