

L'ischémie cérébrale

Une introduction



François Girard, MD, FRCPC
Professeur agrégé 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 ...
 - 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^{++} 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

- $[Ca]_{\text{libre}}$ intracellulaire est gardé sous contrôle strict
- $[Ca]_{\text{intracellulaire}}$ est 10 000 fois $<$ à la $[Ca]_{\text{extracellulaire}}$
- 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

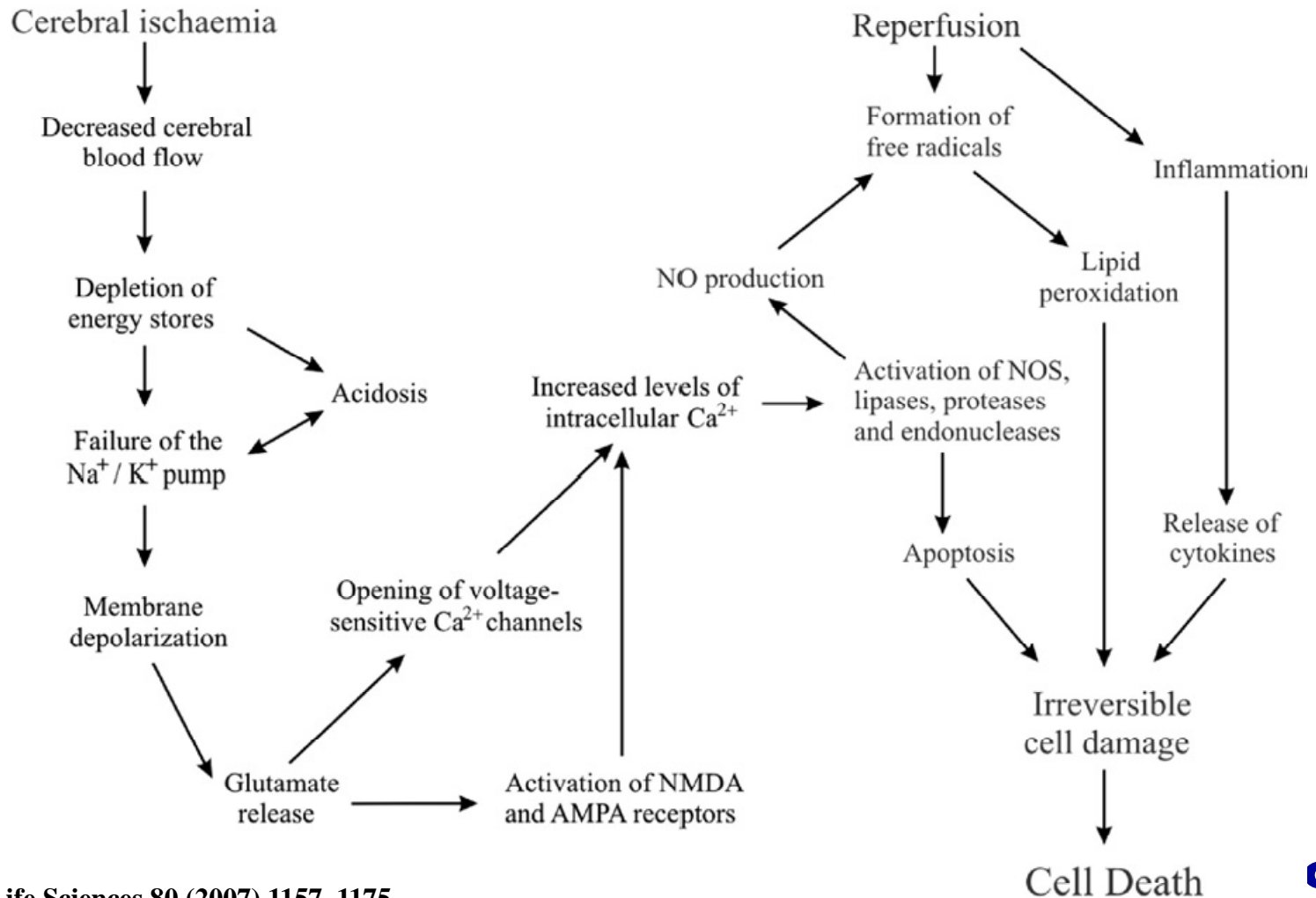
Formation de radicaux libres

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

L'ischémie cérébrale:

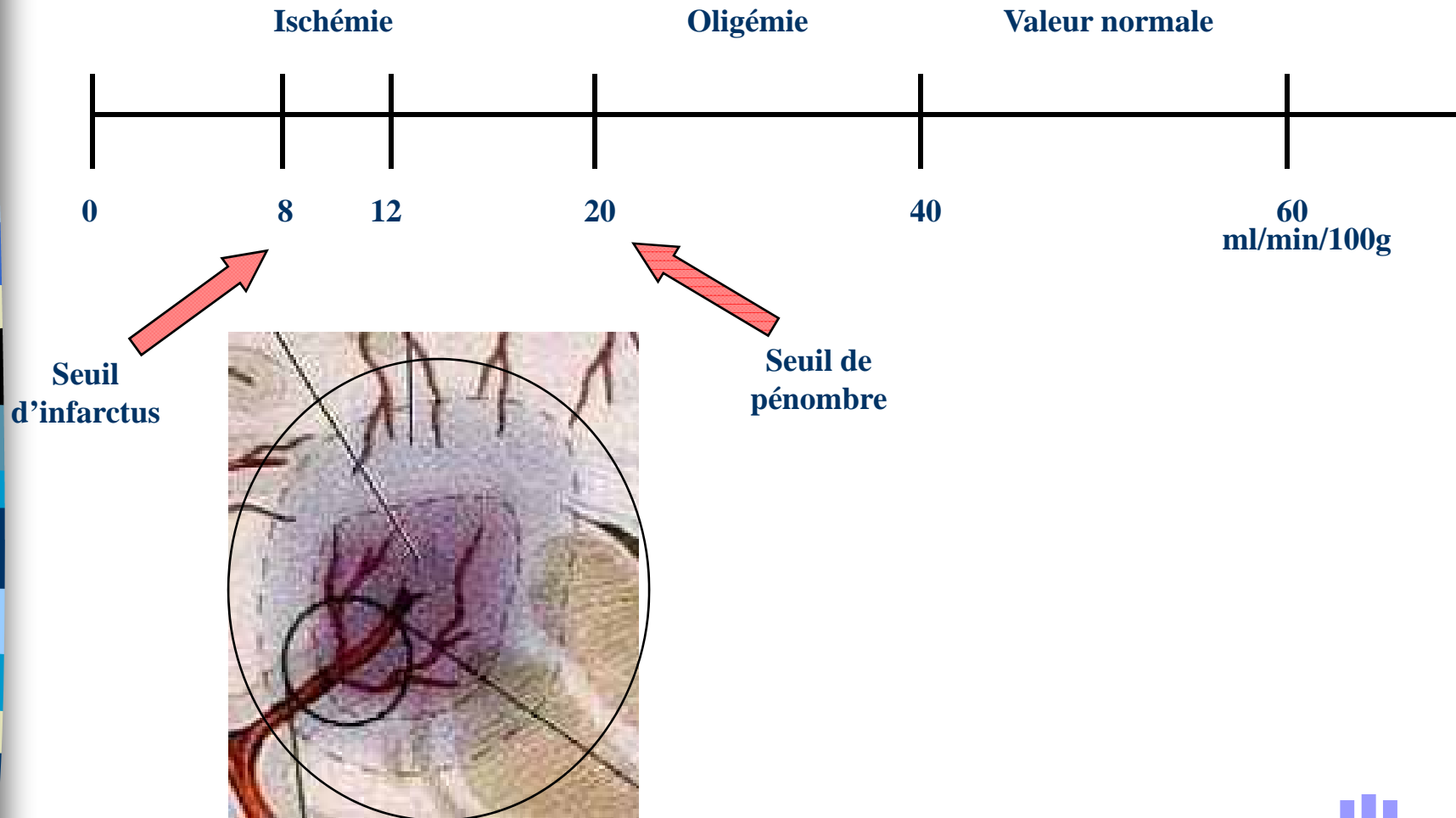
Mécanismes biochimiques

B



L'ischémie cérébrale:

Physiopathologie





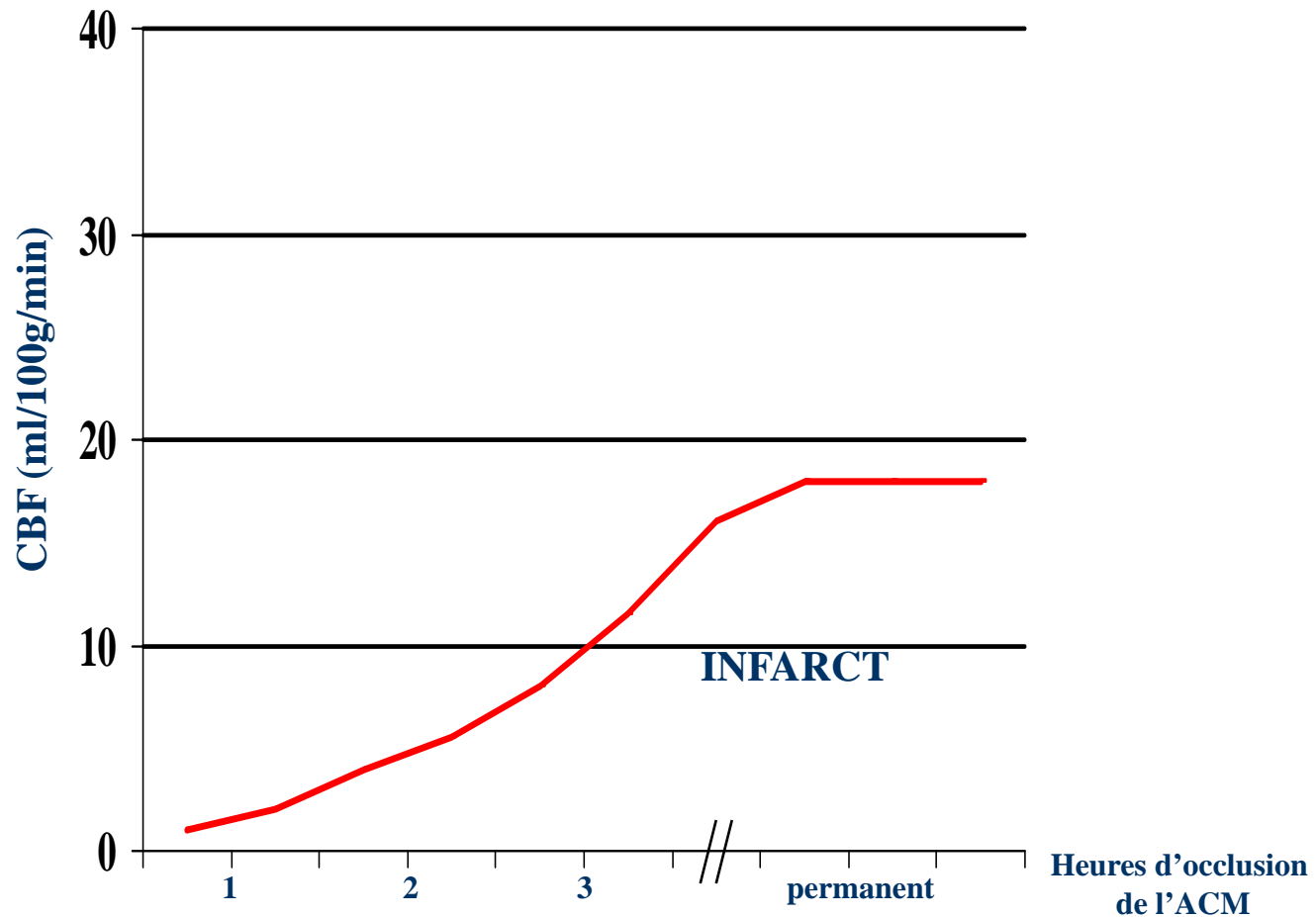
L'ischémie cérébrale:

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.

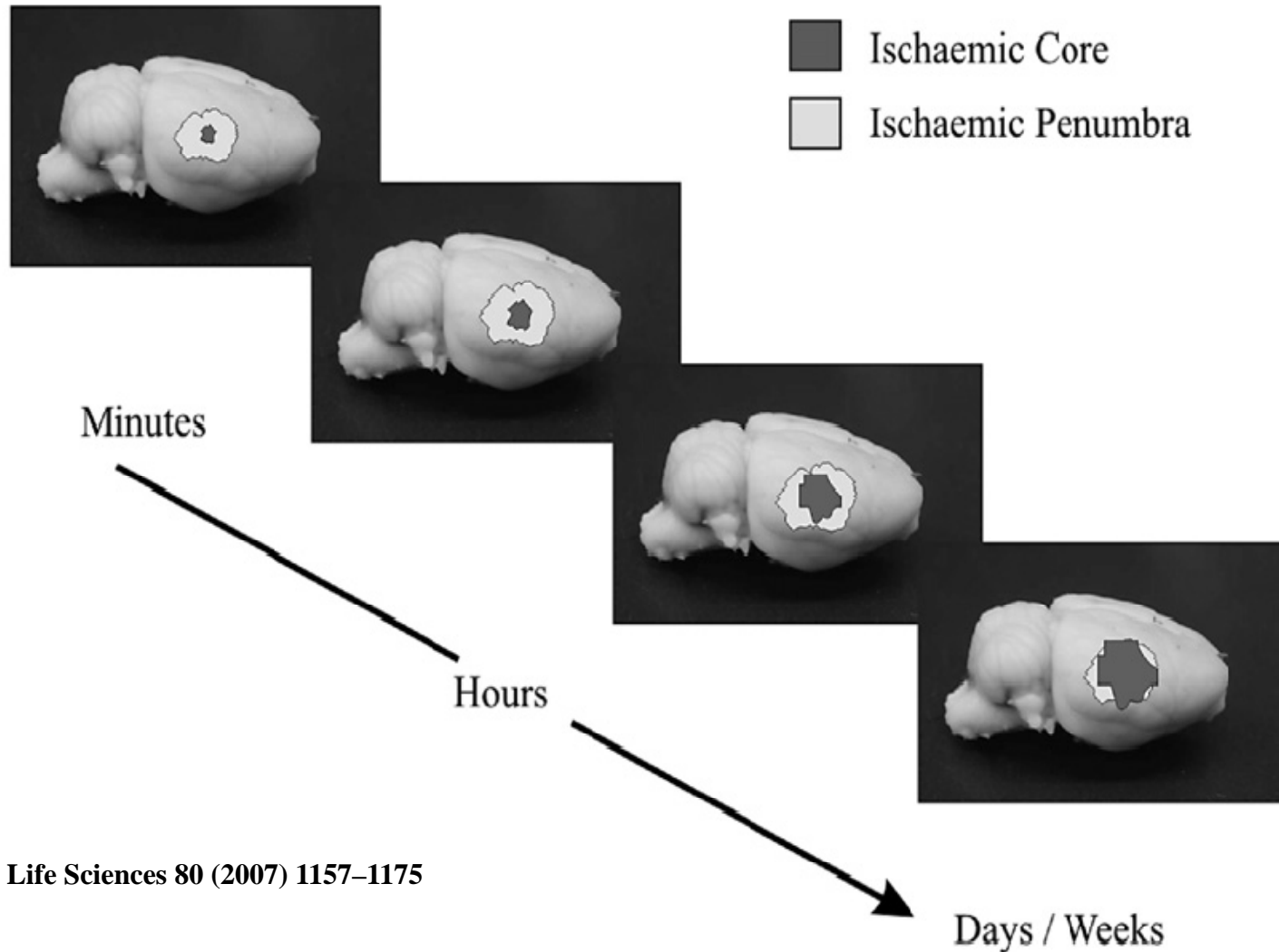
L'ischémie cérébrale:

Physiopathologie



L'ischémie cérébrale:

Physiopathologie



Life Sciences 80 (2007) 1157–1175



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 « débarrasser » 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 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 » ?



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 flôt.
 - 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 flôt, 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.**