

# Ischémie cérébrale et protection cérébrale

**François Girard, MD, FRCPC**

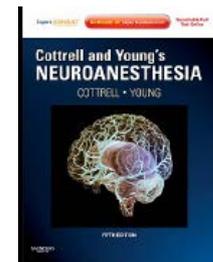
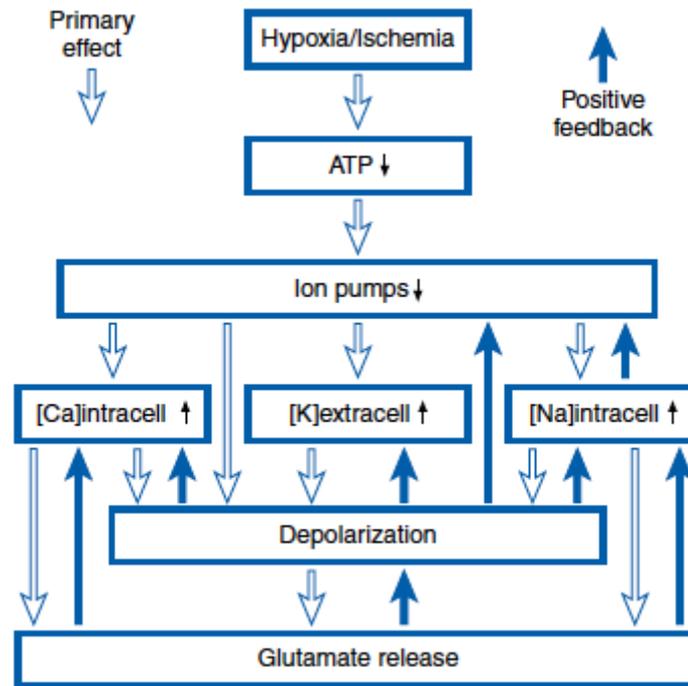
**Professeur agrégé Université de Montréal**

**Anesthésiologiste CHUM**

# Sujets abordés

- **Ischémie cérébrale**
- **Protection cérébrale et agents anesthésiques**

# Ischémie cérébrale



# Ischémie cérébrale

1. ↓ Activité des pompes ATP dépendantes: ↑ Na et Ca et ↓ K intracellulaire.
2. Dépolarisation de la cellule: relâche de GLUTAMATE.
3. GLUTAMATE cause encore plus de dépolarisation et active le récepteurs NMDA.
4. Activation des NMDA fait entrer encore plus du Ca dans la cellule (s'appelle excitotoxicité).

# Ischémie cérébrale

5. ↑ activité des protéases et phospholipases.
6. Les phospholipases ↑ acides gras libres (acide arachidonique et radicaux libres) qui endommagent les protéines et les lipides membranaires.
7. ↑ lactates et ↓ de pH ↑ la production de radicaux libres.

# Ischémie cérébrale

- Après ré-oxygénation (reperfusion), l'excès d'acide arachidonique produit du thromboxane, des prostaglandines et leukotriènes qui causent une vasoconstriction, diminue le CBF, endommage la BBB, et ↑ davantage la production de radicaux libres.

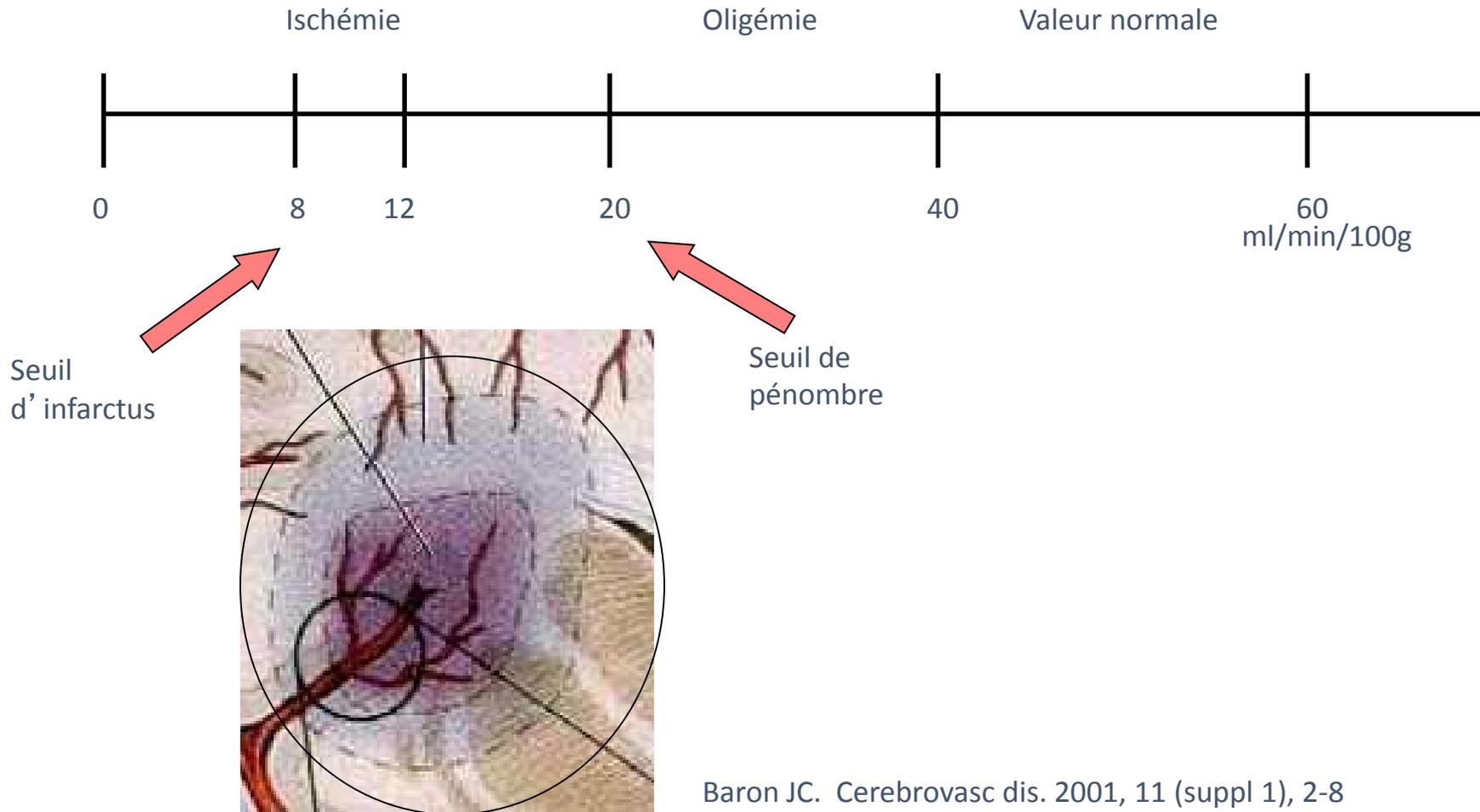
# L'ischémie cérébrale:

Types et modèles

## Modèles animaux d'ischémie cérébrale:

- **La plupart des études utilisent des rats ...**
  - Petits, pas chers, similitude de la circ cérébrale
- **4 types d'ischémie:**
  - **Ischémie globale complète**
    - Arrêt cardiaque, arrêt circulatoire
  - **Ischémie focale permanente**
    - ACV
  - **Ischémie globale incomplète**
    - Hypertension intra-crânienne, hypotension artérielle
    - Marqueurs biochimiques
  - **Ischémie focale transitoire**
    - Clip temporaire
    - Ballon temporaire en neuroradiologie
    - Modèle le plus utilisé dans la littérature anesthésique
    - Artère cérébrale moyenne: zone de nécrose, apoptose

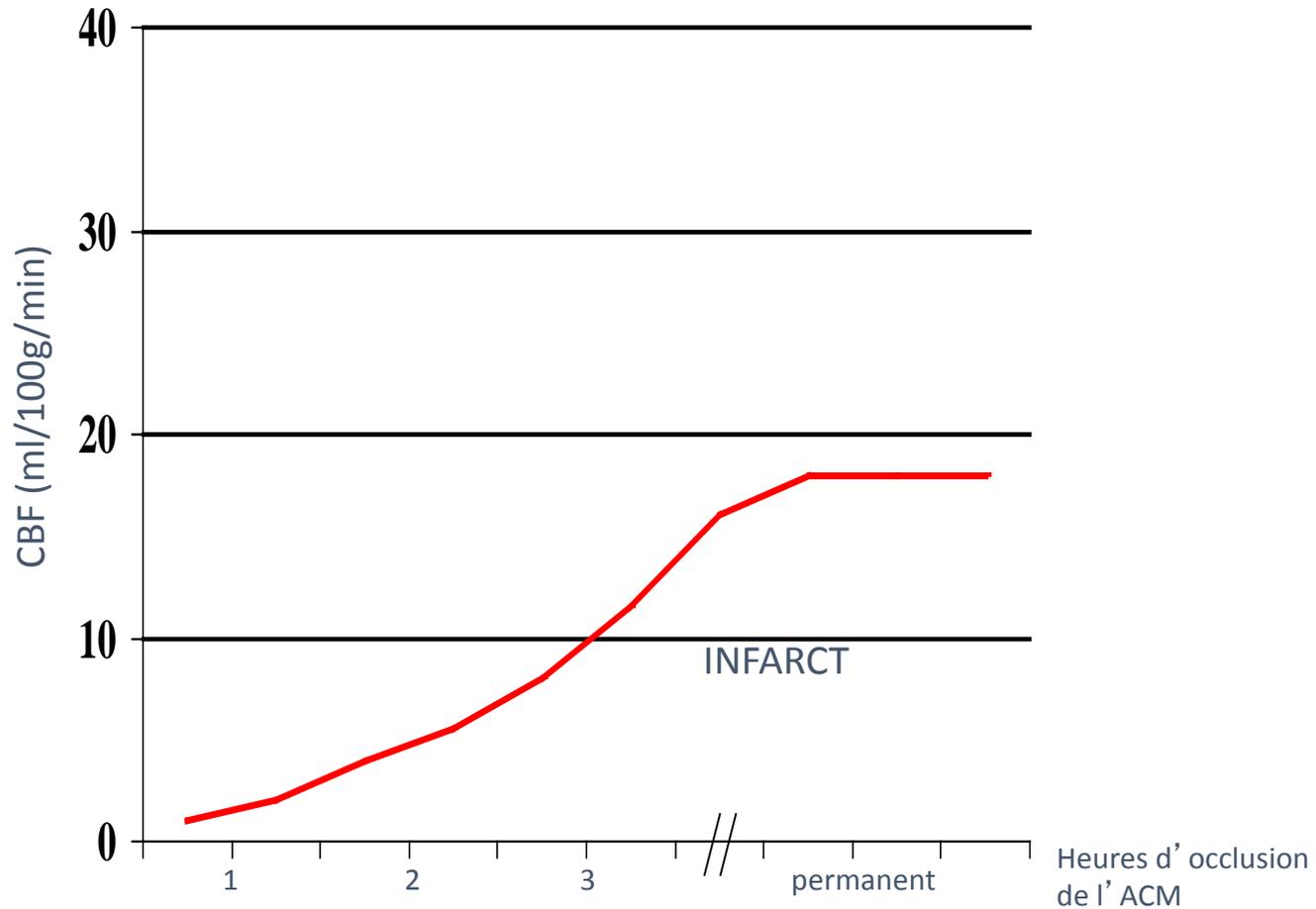
# L'ischémie cérébrale: Physiopathologie



Baron JC. Cerebrovasc dis. 2001, 11 (suppl 1), 2-8

# 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 « 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 flût.
  - Limité en raison de la perte neuronale éparsé
- Ne prend pas en compte la vulnérabilité différente des neurones à l'ischémie.
  - Les neurones les plus sensibles peuvent aussi être les plus importants

# L'ischémie cérébrale:

## Physiopathologie

- La valeur (seuil) de DSC produisant un dommage irréversible dépend 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.

# Mécanismes de la protection cérébrale en bref

**Nous savons maintenant (depuis plus de 15 ans) qu'il est impossible d'expliquer l'effet protecteur cérébral supposé des agents anesthésiques par la seule altération de la demande (diminution de la CMRO<sub>2</sub>):**

**Tous les médicaments supprimant la CMRO<sub>2</sub> de façon équivalente n'ont pas des propriétés protectrices similaires.**

## **DE PLUS**

**Pour un même agent, le degré de protection cérébrale n'est pas proportionnel au degré de suppression de la CMRO<sub>2</sub>.**

# Mécanismes de la protection cérébrale en bref

- **L'effet protecteur est donc indépendant de l'habileté des agents anesthésiques à bloquer l'activité électrique.**
- **Il s'agirait donc d'un effet direct des agents.**
- **La capacité à:**
  - **Retarder la dépolarisation hypoxique**
  - **Atténuer les changements hypoxiques au niveau du calcium, sodium et glutamate**
- **... prédit mieux l'habileté neuro-protectrice d'un agent anesthésique que la capacité à bloquer l'activité neuronale.**

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Différences entre l'homme et l'animal

## **Pourquoi on ne peut transposer les études animales directement à l'humain**

**De l'expérimentation animale à la pratique clinique:**

### **Différences physiopathologique entre l'homme et l'animal:**

- **Seuil pour la perte de fonction cellulaire (flût sanguin).**
- **Taille de la zone de pénombre.**
- **Durée de la fenêtre thérapeutique.**

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

## Différences entre l'homme et l'animal

### **Différences pharmacologiques au niveau des substances neuroprotectrices**

- **Différences pharmacocinétiques.**
  - Clearance différente
  - Atteinte d'une concentration différente au niveau du cerveau
- **Perte d'efficacité en raison des effets secondaires.**
- **Possibilité d'interaction médicamenteuse.**
- **Courbe dose-réponse rarement disponible.**

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

## Différences entre l'homme et l'animal

### **Facteurs en relation avec le modèle expérimental et la méthode expérimentale:**

#### **Homogénéité désirée en laboratoire.**

- Animaux du même sexe.
- Animaux jeunes et en santé.
- Médication administrée avant l'ischémie cérébrale.
- Les paramètres utilisés pour évaluer les déficits sont différents.
  - Il n'y a pas toujours une bonne corrélation entre la taille de la lésion et le outcome
  - Timing de l'évaluation: quelques heures vs quelques mois

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

## **Nussmeier NA et al.: Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: Cerebral protection by a barbiturate.**

*Anesthesiology 1986;64:165-170*

- n **La première étude humaine qui démontre un effet protecteur cérébral significatif des barbituriques.**
- n **L'éditorial qui l'accompagne : « A valid demonstration of barbiturate-induced brain protection in man - At last. » Michenfelder JD**
- n **2 groupes de 89 et 93 patients subissant une chirurgie à cœur ouvert, assignés au hasard à une dose de charge de barbituriques (ad burst suppression) ou une dose de charge de salin.**

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

	All complications 1 <sup>st</sup> postoperative day		Complications persistant at 10 days	
	Thiopental	Control	Thiopental	Control
Patients with dysfunction	5 (5.6%)	8 (8.6%)	0 (0%) *	7 (7.5%)
Neurologic only	0	4	0	4
Psychiatric only	4	2	0	1
Both	1	2	0	2

\* p < 0.025

Nussmeier NA et al.: Anesthesiology 1986;64:165-170

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

## **Roach GW, et al. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction.**

**Anesthesiology 1999;90:1255-64**

- **225 patients, chirurgie valvulaire.**
- **Prémédication: lorazepam et morphine.**
- **Randomisés en 2 groupes, pour recevoir, de la canulation aortique jusqu'à la fermeture du sternum:**
  - **Sufentanil**
  - **Sufentanil + Propofol ad burst-suppression**
- **Examens neurologiques et neuropsychométriques**
  - **Baseline**
  - **Jours postop: 1 (neuro seulement), 5 à 7 et 50 à 70.**

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

<b>Neurologic deficit</b>	<b>Propofol + Sufenta</b>	<b>Sufenta</b>	<b>P Value</b>
<b>POD 1</b>	<b>40/101 (40)</b>	<b>27/110 (25)</b>	<b>0.06</b>
<b>POD 6</b>	<b>18/98 (18)</b>	<b>8/103 (8)</b>	<b>0.07</b>
<b>POD 60</b>	<b>5/81 (6)</b>	<b>5/81 (6)</b>	<b>0.80</b>

Roach GW, et al. *Anesthesiology* 1999;90:1255-64

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

## **La lidocaïne: Deux études chez l'humain**

**Une étude chez 65 patients en chirurgie cardiaque montre une diminution des déficits perceptibles aux tests neuropsychométriques avec la lidocaïne par rapport à un placebo.**

Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations.  
Ann Thorac Surg 1999;67:1117-24.

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

## La lidocaïne: Deux études chez l'humain

Ç Une seconde étude, sur 88 patients subissant un pontage sous CEC. 45 patients ont reçu un placebo et 43 patients de la lidocaïne. Dysfonction cognitives ( $\geq 1$  SD de différence p/r au test préop) à 9 jours postop: placebo 40% et lidocaïne 18,6%  $p = 0,028$ ).

Wang D, Wu X, Li J, et al. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2002;95:1134-41.

Ç Il est donc possible que la lidocaïne soit un protecteur cérébral chez l'humain.

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

- **Il n'y a aucun doute que l'hypothermie profonde (18 ° - 22 °C) est protectrice chez l'humain.**
  - Elle permet des intervalles sans aucun débit cérébral pouvant aller jusqu'à 40 minutes.
  - En comparaison la normothermie ne permet que quelques minutes d'ischémie globale avant d'aboutir à des changements irréversibles.
  - N'a jamais fait l'objet d'une étude randomisée !!!
- **Aucun doute non plus que l'hyperthermie affecte négativement le outcome chez l'humain.**

(*Stroke*. 2002;33:1759-1762.)

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Mild Intraoperative Hypothermia during Surgery for Intracranial Aneurysm

Michael M. Todd, M.D., Bradley J. Hindman, M.D., William R. Clarke, Ph.D., and James C. Torner, Ph.D., for the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators\*

N ENGL J MED 352;2 WWW.NEJM.ORG JANUARY 13, 2005

ORIGINAL ARTICLE

## Mild Intraoperative Hypothermia during Surgery for Intracranial Aneurysm

Michael M. Todd, M.D., Bradley J. Hindman, M.D., William R. Clarke, Ph.D.,  
and James C. Torner, Ph.D., for the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm  
Surgery Trial (IHAST) Investigators\*

### Étude IHAST 2

- 1000 patients, chirurgie anévrisme cérébral
  - Randomisés pour normo ou hypothermie (33 degrés C)
  - Autres manœuvres « neuroprotectrices » à la discrétion des investigateurs.
- Aucune différence de outcome entre les 2 groupes.
- Ni en « intend to treat analysis »
  - Ni en considérant les pts qui sont effectivement devenus hypothermiques...
  - Plus de pneumonie et d'infection de plaie dans le groupe hypo.

# Évidences chez l'humain

La petite histoire de la protection cérébrale au fil des éditoriaux

- 1981: « To Dream the impossible dream »
- 1986: « A valid demonstration of barbiturate-induced brain protection in man - At last. »
- 1991: « Barbiturate protection and cardiac surgery: A different result »
- 1992: « A comfortable hypothesis reevaluated »
- 1993: « Brain protection during anesthesia: A reader's guide »
- 1998: « Anesthetic agents and hypothermia in ischemic brain protection »
- 1999: « Improving neurologic outcome after cardiac surgery »
- 2000: « Isoflurane neuroprotection. A passing fantasy, again ? »
- 2001: « Anesthetics and cerebral ischemia - should we continue to dream the impossible dream ? »

# Évidences de protection cérébrale chez l'humain

## En bref:

- Rien de très encourageant.
- 1 étude sur le thiopental de puissance douteuse et jamais dupliquée.
- 2 études dont les résultats sont encourageant pour la lidocaine
  - La puissance est toutefois étonnamment élevée...
- Aucun autre résultat probant en incluant l'hypothermie.
- Il faut donc être très prudent lorsqu'on prononce les mots « protection cérébrale ... en anesthésie ».
- Il faut choisir un agent anesthésique en neurochirurgie pour ses effets sur la dynamique intracrânienne et non pour ses « supposées » propriétés protectrices.