

# L'accident vasculaire cérébral, une cause de mort rapide des neurones<sup>1</sup>

■ L. Hirt, J. Bogousslavsky

Service de neurologie, CHUV, Lausanne

## Summary

*Hirt L, Bogousslavsky J. [Stroke, a cause of rapid death of neurons.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2003;154:81–5.*

Stroke is the third cause of death in industrialised countries and a major cause of disability. It results either from an intracerebral haemorrhage or more commonly from an ischaemia, a lack in blood supply to (part of) the brain. In the centre of an ischaemic lesion, the ischaemic core, the neurons die rapidly. The core is surrounded by the ischaemic penumbra, an area where neurons have suffered but can potentially be rescued. In human stroke, the only proven way to rescue these neurons is by intravenous administration of a clot-lysing agent, recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) within 3 hours of the onset of symptoms. Such a narrow time-window and the potential complications of the treatment (symptomatic bleeding) in not carefully selected patients result in a very small percentage of patients which receive and benefit from this treatment. Experiments in animal models have allowed the study of complex mechanisms occurring in the penumbra, including excitotoxicity, inflammation and apoptosis but further efforts still need to be made in this area to obtain a pharmacological tool which would improve the outcome after stroke by significantly reducing neuronal death in the penumbra zone. From a clinical point of view, in the case of a stroke, the key procedure at present state is to ensure a very rapid hospitalisation and treatment by an experienced stroke team. The following article, summarising a public conference at the 2002 Brain Awareness Week, gives a short overview of this field.

*Keywords: stroke; cerebral ischaemia; neuroprotection*

Correspondance:  
Dr Lorenz Hirt  
Service de neurologie  
CHUV  
CH-1011 Lausanne  
e-mail: Lorenz.Hirt@chuv.hospvd.ch

## Introduction

Un accident vasculaire cérébral (AVC) est un dysfonctionnement cérébral aigu, focal, d'origine vasculaire. On distingue les AVC ischémiques, par défaut d'apport sanguin des AVC hémorragiques, plus rares (15–20% des cas), sur un saignement intracérébral. Cette présentation traite essentiellement des AVC ischémiques. Le défaut d'apport sanguin résultant de l'occlusion d'une artère perfusant le parenchyme cérébral (ou plus rarement d'une veine) entraîne une carence en éléments nutritifs, principalement en oxygène et en glucose du tissu cérébral. Les neurones, qui sont les cellules cérébrales capables de transmettre des signaux électriques et qui sont à la base du fonctionnement cérébral sont justement très sensibles à l'ischémie et vont rapidement perdre leur fonction, puis mourir si l'ischémie persiste. Cette perte de fonction va se traduire par un symptôme neurologique déficitaire. Lorsque les symptômes neurologiques persistent moins de 24 heures, on parle d'accident ischémique transitoire (AIT), et s'ils persistent au-delà de 24 heures, on parle d'accident vasculaire cérébral. L'ischémie résulte de l'occlusion d'une artère, dont le mécanisme principal est la thrombo-embolie, avec formation d'un thrombus, soit sur une lésion de la paroi artérielle (plaque athéromateuse, plus rarement une dissection), avec embolisation artério-artérielle, soit dans le cœur, lors d'un trouble du rythme (fibrillation auriculaire), d'une lésion de l'endocarde (infarctus frais) ou d'une diminution de la contraction de la paroi des ventricules (akinésie). Lors d'hypertension artérielle, on assiste à une altération de la paroi d'artères de petit calibre (microangiopathie hypertensive), pouvant aboutir à l'occlusion de ces artères, qui entraîne des lésions ischémiques de petite taille (inférieure à 1 cm<sup>3</sup>), typiquement sous-corticales, appelées lacunes. Parmi les causes rares d'AVC, on peut citer également certaines coagulopathies [1, 2], des anomalies des formules sanguines (polycythémie [3], thrombocytose [4]), et des conditions génétiques (MELAS [5], CADASIL [6]).

1 Compte-rendu du Symposium Vie et mort des neurones, semaine du cerveau 2002, Lausanne.

## Possibilités thérapeutiques

En Suisse, les accidents vasculaires sont la 3<sup>e</sup> cause de mortalité, la 1<sup>e</sup> cause d'invalidité chez l'adulte, les AVC touchent 12 500 patients par an. Un tiers des AVC sont précédés d'un AIT.

Le rôle des médecins consiste à promouvoir la prévention des AVC, en une prise en charge rapide, en milieu hospitalier des AVC dans la phase aiguë, et en une rééducation fonctionnelle.

### Prévention

La prévention primaire est le contrôle des facteurs de risque traitables (hypertension artérielle, tabac, diabète, syndrome d'apnée du sommeil). A noter que l'âge, la race (noire) sont également des facteurs de risque, non-influençables. L'hypercholestérolémie, un facteur de risque reconnu pour la maladie coronarienne, n'est pas un facteur risque pour l'accident vasculaire cérébral. Les statines, des agents hypocholestérolémiants réduisent le risque cardiovasculaire de façon significative. Cette réduction est plus importante que la réduction anticipée pour un traitement hypocholestérolémiant efficace, et par conséquent, elle repose vraisemblablement sur un mécanisme différent de la réduction du cholestérol circulant. Par méta-analyse d'études cliniques cardiovasculaires, on a constaté que les statines ont également un effet protecteur important dans l'ischémie cérébrale; cette constatation épidémiologique a pu être corroborée par une approche expérimentale. Le mécanisme d'action des statines est une amélioration de la perfusion cérébrale par le biais de la NO-synthase endothéliale [7, 8] (voir ci-dessous). Une étude prospective étudie actuellement l'effet de statines sur l'incidence d'AVC chez des patients non-coronariens [9].

La prévention secondaire consiste à prévenir les récives d'AVC, en traitant la cause de l'AVC (traitement d'un trouble du rythme, opération d'une sténose serrée symptomatique de la carotide interne) et fréquemment en prescrivant un traitement antithrombotique (antiagrégation, plus rarement anticoagulation).

### Traitement de la phase aiguë

Lors d'un accident vasculaire ischémique, comme mentionné plus haut, une lésion, irréversible, va se constituer rapidement au centre du territoire de vascularisation de l'artère occluse. Autour de cette lésion, il y a une zone, baptisée *pénombre*

*ischémique* [10], dans laquelle la circulation sanguine est réduite, entraînant un dysfonctionnement neuronal, sans que les neurones ne meurent immédiatement. La pénombre ischémique varie au cours du temps. Au début de l'ischémie, la pénombre sera grande, et plus les minutes et les heures passent et plus l'ischémie se prolonge, plus la lésion définitive grandit, avec diminution concomitante de la pénombre. Au bout de plusieurs heures, la pénombre a disparu en cédant sa place à une lésion constituée. Tout l'enjeu du traitement de la phase aiguë consiste à tenter de permettre à ces neurones, entre la vie et la mort, de survivre, à tenter de sauver la pénombre. Le seul traitement dont l'efficacité est démontrée chez l'homme, dans les 3 premières heures après le début des symptômes, sur un collectif de patients soigneusement sélectionnés, est la thrombolyse intraveineuse, par injection d'activateur tissulaire du plasminogène recombinant permettant la lyse du thrombus [11]. L'effet recherché par la thrombolyse est de restaurer l'apport en O<sub>2</sub> et glucose des neurones de la pénombre, pour leur permettre de survivre. Etant donné le risque de complication hémorragique, parfois fatale pour le patient, ce traitement ne peut pas être administré qu'à des patients sélectionnés avec soin pour limiter ce risque de saignement, et dans un délai très court, 3 heures, après le début des symptômes. Lors d'un accident vasculaire aigu, le patient doit donc être hospitalisé de toute urgence et une évaluation clinique et neuroradiologique très rapide doit permettre de déterminer si le patient peut bénéficier d'une thrombolyse [12]. D'autre part, la prise en charge par une équipe expérimentée doit permettre une surveillance optimale, en évitant une hypotension artérielle lors d'AVC ischémique, d'éviter une élévation de la température corporelle, une hyperglycémie, qui ont un effet délétère sur les neurones compromis de la pénombre, et qui doivent absolument être évitées. La thrombolyse est utilisée dans le service de neurologie du CHUV depuis 1999 [12, 13]. Différentes techniques d'imagerie permettent d'estimer la zone de pénombre chez un patient, notamment par le biais d'imagerie par résonance magnétique pondérée en perfusion puis en diffusion, et également par le biais d'un scanner avec analyse de perfusion [14, 15]. Le scanner de perfusion est actuellement à l'étude au CHUV pour affiner encore la sélection des patients, en identifiant ceux d'entre eux qui ont une grande pénombre susceptible d'être sauvée par une intervention thérapeutique [16].

## Mort neuronale et ischémie

Les études expérimentales sur des animaux de laboratoire jouent un rôle important pour la compréhension des maladies humaines. Des modèles d'ischémie cérébrale ont été développés chez les rongeurs et ont permis l'étude des mécanismes de mort neuronale en jeu dans la pénombre ischémique [10].

### Excitotoxicité

Dans la pénombre ischémique par carence énergétique, les neurones vont perdre leur potentiel membranaire pré- et post-synaptique avec entrée de calcium par les canaux calciques voltage-dépendant (VDCC), libération de glutamate (principal neurotransmetteur exciteur cérébral), entraînant une stimulation excessive de neurones dont l'approvisionnement énergétique est déjà compromis. Cette stimulation excessive est toxique pour les neurones, et on parle d'excitotoxicité. La preuve que ce mécanisme joue un rôle dans la pénombre est fournie par l'efficacité, dans différents modèles d'ischémie chez l'animal, d'antagonistes de différents récepteurs au glutamate, les récepteurs n-méthyl-D-aspartate (NMDA), et les récepteurs AMPA [17]. La fenêtre thérapeutique pour les antagonistes NMDA est étroite, celle des antagonistes AMPA paraît légèrement plus longue [17]. Par carence en apport énergétique, les neurones et les cellules gliales ne peuvent pas maintenir leur potentiel de membrane, et par conséquent se dépolarisent. Cette dépolarisation est permanente dans le centre ou noyau de la lésion ischémique. Dans la pénombre, la cellule parvient à rétablir son potentiel de membrane, quoique lentement, et il peut y avoir ainsi plusieurs vagues de dépolarisations péri-lésionnelles, qui vont contribuer d'une part à la consommation des ressources d'énergie déjà réduites, d'autre part, par ouverture des VDCC, à l'entrée de calcium dans la cellule (voir ci-dessous). L'activation des récepteurs ionotropiques (canaux ioniques) par le glutamate conduit à l'entrée de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Cl}^-$  (par exemple par le récepteur AMPA) entraînant un œdème cellulaire et une augmentation de la concentration de  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire (par le récepteur NMDA), un messager secondaire important. L'œdème cellulaire peut être visualisé par imagerie par résonance magnétique, il aggrave l'ischémie en diminuant la perfusion de la pénombre, en augmentant la pression intracrânienne, et en provoquant parfois des herniations cérébrales.

L'entrée massive de  $\text{Ca}^{++}$  va activer de nombreuses enzymes, notamment des enzymes protéolytiques, avec une dégradation des constituants de la cellule et de la matrice extracellulaire. D'autres enzymes vont également être activées, telles que la phospholipase A2, et la cyclooxygénase, entraînant une production importante de radicaux libres. Ces radicaux libres vont perturber le fonctionnement de la chaîne respiratoire, et attaquer la membrane interne de la mitochondrie, entraînant la perte de la production d'ATP, un gonflement mitochondrial et le relâchement de médiateurs apoptotiques (cytochrome c, APAF-1) [18]. L'activation de la NO synthase neuronale va également participer à la production de radicaux libres (peroxy-nitrite), conduisant à la mort cellulaire [10].

### Inflammation

L'activation de messagers secondaires médiée par l'entrée de  $\text{Ca}^{++}$  dans la cellule, de même que l'ischémie elle-même entraînent l'expression par les cellules du système nerveux central de facteurs de transcriptions tels que le «nuclear factor  $\kappa\text{B}$ » ( $\text{NF}\kappa\text{B}$ ), le «hypoxia inducible factor» (HIF), l'«interferon regulatory factor 1» (IRF-1). Ces facteurs de transcription vont stimuler l'expression de médiateurs pro-inflammatoires tels que le «tumor necrosis factor- $\alpha$ » ( $\text{TNF}\alpha$ ) ou  $\text{IL-1}\beta$ , qui à leur tour vont entraîner l'expression de molécules d'adhésion cellulaires (ICAM-1, E-selectin, P-selectin) sur la surface des cellules endothéliales [10]. Il en résulte une infiltration tissulaire par des granulocytes neutrophiles, suivi par des monocytes et macrophages, et par l'activation d'astrocytes et de cellules microgliales. Plusieurs résultats expérimentaux (rongeurs) suggèrent, au stade actuel des connaissances, que ce processus inflammatoire est délétère. Une protection partielle contre l'ischémie a été obtenue par l'induction d'une neutropénie systémique, par un traitement par anti-corps neutralisants anti-ICAM-1, prévenant donc l'adhésion des neutrophiles, ainsi que chez des souris déficientes en ICAM-1 [19], par des stratégies inhibant l'action de médiateurs inflammatoires tel qu'IL-1 [20], ou par la délétion du gène codant pour IRF-1, contrôlant l'expression de molécules liées à l'inflammation [21]. Les neutrophiles infiltrant le tissu cérébral après ischémie expriment la forme inductible de la NO-synthase, qui produit une quantité toxique de NO, les souris déficientes en iNOS étant protégées (partiellement) contre l'ischémie [22]. L'inhibition pharmacologique de iNOS est également protec-

trice, avec une fenêtre thérapeutique prolongée, correspondant à relative lenteur d'évolution de la lésion ischémique et du processus inflammatoire [23]. Comme l'apoptose (cf. ci-dessous), les mécanismes inflammatoires surviennent après le processus excitotoxique [10], laissant plus temps pour une intervention thérapeutique.

## Apoptose

Durant le développement, un grand nombre de neurones sont appelés à disparaître par apoptose (ou mort cellulaire programmée). Les mécanismes de l'apoptose sont de mieux en mieux connus. Sommairement, l'apoptose se déroule par l'activation d'une cascade de protéases, les caspases, aboutissant à la dégradation des constituants cellulaires, notamment de l'ADN, à la condensation du noyau, au bourgeonnement des membranes, avec une morphologie typique des cellules en apoptose. Bien que cette morphologie typique ne soit pas présente dans la lésion ischémique, certains des mécanismes apoptotiques surviennent également lors de l'ischémie cérébrale [10, 18]. On observe la fragmentation internucléosomique de l'ADN («DNA-laddering»), la caspase-3 est activée (principale caspase effectrice), certains substrats de la caspase-3 sont clivés. Il est possible de bloquer l'action de ces protéases par des peptides de synthèse dont la structure est basée sur celle des substrats naturels des caspases [18]. L'administration de ces peptides, par voie intra-cérébroventriculaire permet de limiter le développement de la lésion ischémique chez les rongeurs. Le phénomène de mort cellulaire programmée n'est pas prépondérant dans les lésions ischémiques, mais présente l'avantage de se dérouler plus lentement, permettant une fenêtre thérapeutique prolongée (jusqu'à 9 heures après le début de l'ischémie dans certains modèles d'ischémie brève) [18].

Dans le laboratoire de recherche neurologique du CHUV nous étudions les mécanismes de mort neuronale, sur un modèle d'accident vasculaire chez la souris (occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne), dans le but de développer des stratégies de neuroprotection. Plus particulièrement, nous nous intéressons au rôle des sérines protéases (thrombine), des récepteurs au glutamate (mGluR5), et des Jun-kinases dans le développement des lésions.

Seule l'efficacité de la thrombolyse est démontrée chez l'homme

La compréhension des mécanismes de mort neuronale dans la pénombre ischémique progresse et chez le rongeur de laboratoire de nombreuses stratégies permettent de protéger les neurones de la pénombre. Hormis la thrombolyse [11], toutes les tentatives de passer à l'être humain n'ont pas abouti à un succès. Les raisons de ces échecs sont variées, et incomplètement comprises. Les principales causes invoquées sont: la fenêtre thérapeutique, trop étroite; la concentration plasmatique élevée des agents thérapeutiques nécessaire pour obtenir une protection, tolérée par l'animal, mais entraînant d'importants effets secondaires chez l'homme; l'évaluation précoce de la taille de la lésion chez l'animal (1 jour, voire 1 semaine) tandis que chez l'homme, on s'intéresse plutôt à la survie et à l'handicap à 3 mois. De plus, les patients sont souvent âgés, souffrent d'autres affections, pouvant influencer leur évolution et leur réponse à un traitement, alors que les animaux de laboratoire sont jeunes sans pathologie associée. Finalement, certaines différences entre cerveaux et vascularisation entre humains et rongeurs peuvent aussi poser des problèmes [10]. Ces échecs soulignent l'importance de bons modèles animaux, et d'une grande prudence pour l'extrapolation avant de passer à l'être humain.

## Conclusion

L'ischémie cérébrale entraîne une mort neuronale, qui dans la pénombre ischémique n'est pas instantanée, mais se déroule sur plusieurs heures. A l'heure actuelle, le seul traitement de la phase aiguë dont l'efficacité est démontrée chez l'homme est la thrombolyse intraveineuse, dans un délai de 3 heures seulement après le début des symptômes, d'où l'importance d'une prise en charge de toute urgence des patients par une équipe compétente. D'importants efforts doivent encore être fournis en recherche expérimentale, pour étudier plus avant les processus survenant dans la pénombre et en recherche clinique pour adapter à l'homme les résultats obtenus en laboratoire, en espérant aboutir à un ou plusieurs traitements neuroprotecteurs, à utiliser seuls, en combinaison entre eux ou avec une thrombolyse, pour sauver la pénombre.

*Remerciements:* Nous remercions les Drs Jérôme Badaut et Thierry Kuntzer pour leur lecture critique du manuscrit.

## Références

- 1 Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001;32:1793-9.
- 2 Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:3067-78.
- 3 Jha SK, Anand AC, Sharma V, Kumar N, Adya CM. Stroke at high altitude: Indian experience. *High Alt Med Biol* 2002;3:21-7.
- 4 Arboix A, Besses C, Acin P, Massons JB, Florensa L, Oliveres M, et al. Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia: report of six cases. *Stroke* 1995;26:1463-6.
- 5 Hirt L, Bogousslavsky J. Stroke in MELAS syndrome and mitochondrial encephalomyopathies. In: Bogousslavsky J, Caplan L, eds. *Uncommon Causes of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
- 6 Dichgans M. CADASIL: a monogenic condition causing stroke and subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 2:37-41.
- 7 Liao JK. Statins and ischemic stroke. *Atherosclerosis Supplements* 2002;3:21-5.
- 8 Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond anti-thrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002;33:862-75.
- 9 Gotto J. Ongoing clinical trials of statins. *Am J Cardiol* 2001;88:36-40.
- 10 Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391-7.
- 11 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
- 12 Reichhart MD, Bogousslavsky J. Accident vasculaire cérébral hyperaigu (<3 heures): approche clinique et neuroradiologique. *Méd Hyg* 2001;59:31-42.
- 13 Reichhart MD, Bogousslavsky J. Thrombolyse i.v. de l'accident vasculaire cérébral hyperaigu (<3 heures): expérience lausannoise. *Méd Hyg* 2001;59:1132-4.
- 14 Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:905-14.
- 15 Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, Delong DM, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 2002;222:227-36.
- 16 Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-32.
- 17 Turski L, Huth A, Sheardown M, McDonald F, Neuhaus R, Schneider HH, et al. ZK200775: a phosphonate quinoxalinedione AMPA antagonist for neuroprotection in stroke and trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:10960-5.
- 18 Endres M, Hirt L, Moskowitz MA. Apoptosis and cerebral ischemia. In: Mattson MP, Estus S, Rangnekar VM, eds. *Programmed Cell Death. Role in Disease, pathogenesis and prevention*. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2001. p. 137-67.
- 19 Connolly ES Jr, Winfree CJ, Springer TA, Naka Y, Liao H, Yan SD, et al. Cerebral protection in homozygous null ICAM-1 mice after middle cerebral artery occlusion. Role of neutrophil adhesion in the pathogenesis of stroke. *J Clin Invest* 1996;97:209-16.
- 20 Loddick SA, Rothwell NJ. Neuroprotective effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischaemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:932-40.
- 21 Iadecola C, Salkowski CA, Zhang F, Aber T, Nagayama M, Vogel SN, et al. The transcription factor interferon regulatory factor 1 is expressed after cerebral ischemia and contributes to ischemic brain injury. *J Exp Med* 1999;189:719-27.
- 22 Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 1997;20:132-9.
- 23 Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41:581-9.