

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie



ANNEE 1994

THESE N° 37

**ISCHEMIE CEREBRALE :
DEMARCHE THERAPEUTIQUE
AU C.H.R.U. DE LIMOGES**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 1994

par

Sophie-Hélène MAUREL

née le 10 Avril 1967 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD	PRESIDENT
Monsieur le Professeur RAVON	JUGE
Monsieur TEXIER, <i>Médecin anesthésiste-réanimateur</i>	JUGE
Monsieur COMBY, <i>Maître de Conférences</i>	JUGE
Monsieur le Professeur GHESTEM	MEMBRE INVITE
Monsieur BARRIS Michel, <i>Médecin généraliste</i>	MEMBRE INVITE
Monsieur COURTIAUD Alain, <i>Pharmacien</i>	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	MICROBIOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GUICHARD Claude	TOXICOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
NICOLAS Jean Albert	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE PARASITOLOGIE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A ma famille,

avec toute ma tendresse et mon affection.

Sans vous tous, je n'aurais pas réussi.

Merci de votre confiance tout au long de ces années d'études.

A Jean-Pierre,

avec tout mon amour...

A Monsieur BUXERAUD,
Professeur des Universités de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique.

Pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de thèse.

Recevez nos remerciements les plus vifs.

A Monsieur RAVON,
Professeur de neurochirurgie.

Pour nous avoir permis de travailler dans son service.

Pour avoir accepté de participer à ce jury.

Qu'il accepte nos remerciements respectueux.

Qu'il nous soit permis de rendre ici hommage à la personne, sans laquelle ce travail ne serait pas :

A Monsieur le Docteur J.J. TEXIER,
Médecin anesthésiste-réanimateur dans le service de neurochirurgie du
Professeur RAVON.

Pour avoir dirigé cette thèse.

Pour l'aide précieuse apportée pendant la réalisation de ce travail.

Pour sa disponibilité, le témoignage de son expérience, de son dévouement.

Nous vous remercions.

A Monsieur COMBY F.

Pour nous avoir fait l'honneur de considérer ce travail et de siéger
dans notre jury.

Nous vous prions de croire à toute notre reconnaissance.

A mon grand-père,

Dont l'absence se fait, en ce jour, plus douloureuse que jamais...

Permettez-nous de lui dédier cet ouvrage.

PLAN

INTRODUCTION GENERALE

PREMIERE PARTIE : L'ISCHEMIE CEREBRALE : PHYSIOPATHOLOGIE

I-INTRODUCTION : CIRCONSTANCES ETIO-PATHOGENIQUES DE L'ISCHEMIE CEREBRALE

II-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ISCHEMIE

II-1-Chute de la perfusion

- a) Le DSC ; couplage perfusion/fonction
- b) Les limites des phénomènes d'autorégulation
- c) Cas types d'ischémie

II-2-Chute de l'énergie

- a) Rappel : énergie et équilibres ioniques
- b) La panne d'énergie et l'acidose
- c) Les mouvements ioniques dans l'ischémie

II-3-Désordres biochimiques

- a) Rôle du calcium dans la cellule
- b) Mécanisme d'accumulation du Ca^{2+}
- c) Conséquence de l'invasion calcique

III-L'CEDEME ISCHEMIQUE

- a) nature de l'œdème
- b) Conséquences de l'œdème

IV-CONCLUSION

DEUXIEME PARTIE : LES THERAPEUTIQUES

I-INTRODUCTION

II-PRISE EN CHARGE DU PATIENT

III-AXES THERAPEUTIQUES

III-1-Prévention et correction des troubles généraux

- a) Maintien d'une hématose correcte
- b) Maintien d'une pression artérielle stable
- c) Maintien de l'équilibre acido-basique
- d) Maintien d'une glycémie proche de la normale
- e) Lutte contre l'hyperthermie
- f) Cas d'un diabète insipide
- g) En présence d'HTA
- h) Prévention des crises comitiales

III-2-Réduction de l'HIC et de l'œdème cérébral

- a) Lutte contre l'œdème
- b) Réduction de l'HIC

III-3-La "protection cérébrale"

- a) La sédation
- b) L'hypothermie

III-4-Thérapeutiques adjuvantes

- a) L'héparinothérapie
- b) Les fibrinolytiques
- c) Les corticoïdes
- d) Les protecteurs de la muqueuse digestive

- e) Les oxygénateurs cérébraux
- f) Autres

III-5-La thérapeutique anti-ischémique proprement dite

- * REXORT*
- * Vit. C et Vit. E
- * Les inhibiteurs calciques
- * Les LAZAROÏDES

IV-CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux sont graves et fréquents : parce qu'ils touchent le cerveau, ils tuent ou handicapent, en quelques minutes, des personnes qui étaient apparemment en bonne santé.

Dans les pays industrialisés occidentaux, ils représentent la troisième cause de décès et ils sont responsables de nombreuses séquelles chez ceux qui n'en sont pas morts.

Chaque année, environ 80 000 Français sont victimes d'un infarctus cérébral : 30 % environ en meurent et 20 à 30 % restent irréversiblement handicapés. Les séquelles sont variées : troubles de la conscience et troubles cognitifs, déficits sensoriels ou moteurs.

Pour vivre, les cellules du cerveau doivent recevoir en permanence de l'oxygène et du glucose : le sang leur apporte ces composés.

Une interruption de la circulation sanguine de quelques minutes seulement entraîne la mort de certains neurones très vulnérables : quand l'interruption se prolonge, toutes les cellules - notamment les neurones et les cellules de soutien, les cellules gliales - meurent. Les lésions tissulaires deviennent irréversibles après quelques heures d'ischémie.

Les études de plusieurs chercheurs tels KONSTANTIN HOSSMANN, de l'institut MAX PLANK de recherche neurologique, à Cologne et BO SIESJÖ, de l'université de Lund, ont montré que les étapes conduisant de l'ischémie à la mort neuronale sont complexes.

On commence à comprendre les mécanismes de cette destruction cellulaire : certains neurones ischémiques seraient détruits par des cascades d'interactions chimiques, qui commenceraient dès que l'ischémie perturbe la transmission normale des signaux dans le cerveau.

A ceci, il convient d'ajouter que la complication la plus redoutable de l'accident vasculaire cérébral ischémique, reste l'œdème ischémique.

Celui-ci survient au cours de la première semaine d'évolution. Il est dangereux car il crée une hypertension intracrânienne pouvant entraîner un engagement temporal.

Dans ce travail, après avoir rappelé la physiopathologie de l'ischémie cérébrale, il est présenté une mise au point sur ce qui constitue actuellement, semble-t-il, les meilleurs traitements de cet A.V.C.

Enfin, nous tenterons d'apprécier les dernières thérapeutiques d'avenir : les antagonistes des récepteurs N.M.D.A. et les Lazaroïdes.

PREMIERE PARTIE

1ère PARTIE :**L'ISCHEMIE CEREBRALE : PHYSIOPATHOLOGIE****I-INTRODUCTION : CIRCONSTANCES ETIO-PATHOGENIQUES DE L'ISCHEMIE CEREBRALE**

Plusieurs hypothèses étiologiques méritent d'être envisagées :

Il peut s'agir :

- d'une complication d'une maladie athéromateuse des artères cervicales et/ou intracrâniennes : migration d'embols libérés par des plaques d'athérome ulcérées --> accidents vasculaires transitoires.

Dans ce cas, doppler, échographie carotidienne, doppler transcrânien aident à affirmer l'athérome et à apprécier la gravité.

- d'un embol d'origine cardiaque qui impose pour son diagnostic la reconnaissance d'un trouble du rythme et/ou d'une cardiopathie emboligène.

La fibrillation auriculaire sur cœur sain ou lésé, permanente ou paroxystique est le principal trouble du rythme en cause.

- de la lacune, infarctus des petites artères perforantes qui n'est autre qu'une complication de l'hypertension artérielle et du diabète dans le cadre d'une microartériopathie cérébrale.

Parfois, le doute subsiste et il est impossible d'être formel. L'accident répond à une cause hypothétique, plus rare, ou carrément inconnue.

De façon plus systématique, en clinique, on observe deux grands types d'ischémies :

- L'ischémie globale de l'ensemble de l'encéphale dans les cas de défaillance circulatoire systémique.

- L'ischémie focale dans les cas d'occlusion d'un axe vasculaire où seul le territoire d'aval du vaisseau est concerné.

- Des situations intermédiaires sont réalisées par des diminutions de calibre intéressant plusieurs vaisseaux de taille variable (embols multiples, "spasmes" des hémorragies méningées) ou par des phénomènes de compression qui collabent, dans des régions plus ou moins étendues et plus ou moins confluentes, la circulation périphérique.

arrêt circulatoire	ischémie globale
occlusion vasculaire	ischémie focale
. Traumatismes - compressions - hypertension intracrânienne Embols cardiaques multiples Ischémie retardée des hémorragies méningées	ischémie multifocale

II-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ISCHEMIE (8, 35, 55, 64)

II-1-Chute de la perfusion

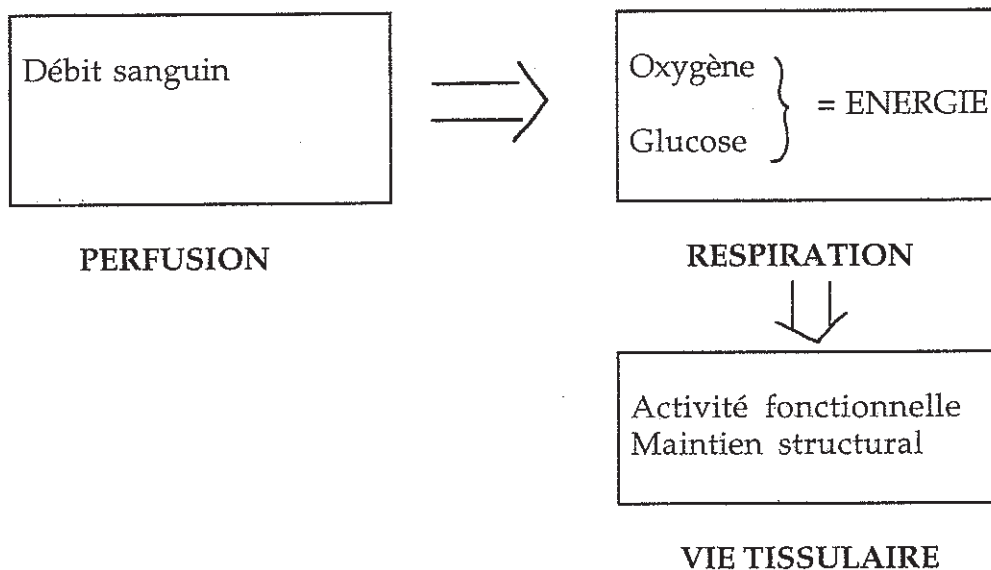
a) Le DSC (débit sanguin cérébral) ; couplage perfusion/fonction

La vie tissulaire du cerveau, son activité fonctionnelle et le renouvellement de ses architectures moléculaires dépendent d'une production continue d'énergie assurée par la respiration.

Or, la respiration cérébrale se réduit à l'oxydation d'un substrat unique, le glucose dont il n'existe pratiquement aucune réserve. La respiration dépend donc d'un apport permanent d'oxygène et de glucose dans le sang.

Cet apport est assuré par un débit sanguin cérébral considérable (50 ml/100 g/mn) proportionnel à la pression de perfusion cérébrale et inversement proportionnel aux résistances vasculaires :

$$\begin{aligned} \text{D.S.C.} &= k \text{ P.P.C.} \\ &= k' 1/R. \end{aligned}$$



La pression de perfusion cérébrale est donnée par la différence entre la pression dans les gros vaisseaux, en pratique, la pression artérielle systémique moyenne, diminuée de la pression moyenne qui règne à l'intérieur de la boîte crânienne ou pression intracrânienne (PIC).

$$PPC = \bar{P}_a - \bar{P}_{IC}$$

DSC ml/100 g/mn	PPC mm Hg	PO2 K.Pa.	E.E.G.
50	100	100	Normal
25	50	40	Ralenti
20-16	30-25	30-25	Isoélectrique

b) Les limites des phénomènes d'autorégulation

Au cours d'une baisse progressive de la pression de perfusion cérébrale, différentes régulations compensatrices interviennent pour préserver le plus longtemps possible la consommation d'oxygène par le tissu.

Normalement, la valeur de la pression de perfusion (100 mm Hg), celle du débit sanguin cérébral (50 ml/ 100 g / mn), le taux de l'extraction d'oxygène du sang (40 à 50 %) et la consommation d'oxygène (3 ml/100 g/mn) sont assortis.

Si la pression de perfusion (PPC) baisse dans certaines limites, le débit sanguin est maintenu par une diminution des résistances vasculaires (vasodilatation).

$$DSC = k' \cdot 1/R$$

si PPC diminue alors R ↓

C'est le phénomène de "l'autorégulation".

Les possibilités de l'autorégulation étant épuisées, si le débit cérébral continue à baisser (oligémie), la fraction d'oxygène extraite du sang augmente. Elle peut atteindre 100 %.

Si la baisse de pression de perfusion se poursuit, malgré une extraction d'oxygène optimale, la quantité nécessaire à la consommation baisse et l'ischémie proprement dite s'installe.

REGULATIONS HEMODYNAMIQUES

ET METABOLIQUES EN CAS DE

BAISSE DE LA PERFUSION CEREBRALE.

Les étapes de l'ischémie	PPC	DSC	EO ₂	CMRO ₂
Valeurs normales	100 mmHg	50 ml/100 g/mn	40 %	3,3 ml/100 g/mn
Autorégulation	↓	N	N	N
Oligémie	↓ ↓	↓	↑	N
Ischémie	↓ ↓ ↓	↓ ↓	↑ ↑	↓
Infarctus	0	±	↓	0

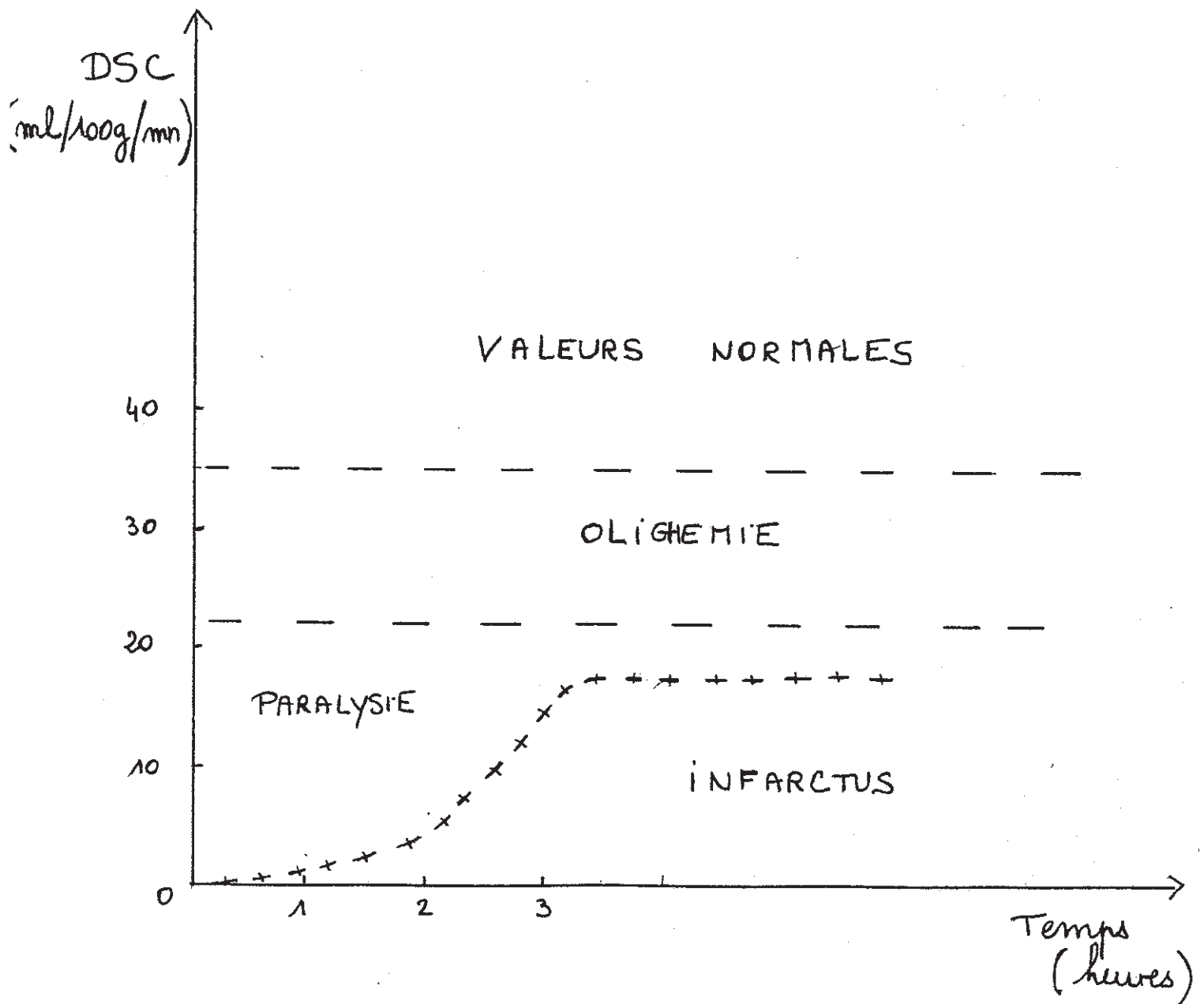
D'après J.C. BARON

Il est donc acquis, qu'en dessous du seuil d'autorégulation, précédemment cité, la chute du DSC sera d'autant plus marquée que la PPC sera basse.

Les conséquences de cette diminution du DSC sur la fonction et l'intégrité tissulaire ont été définies avec une certaine précision.

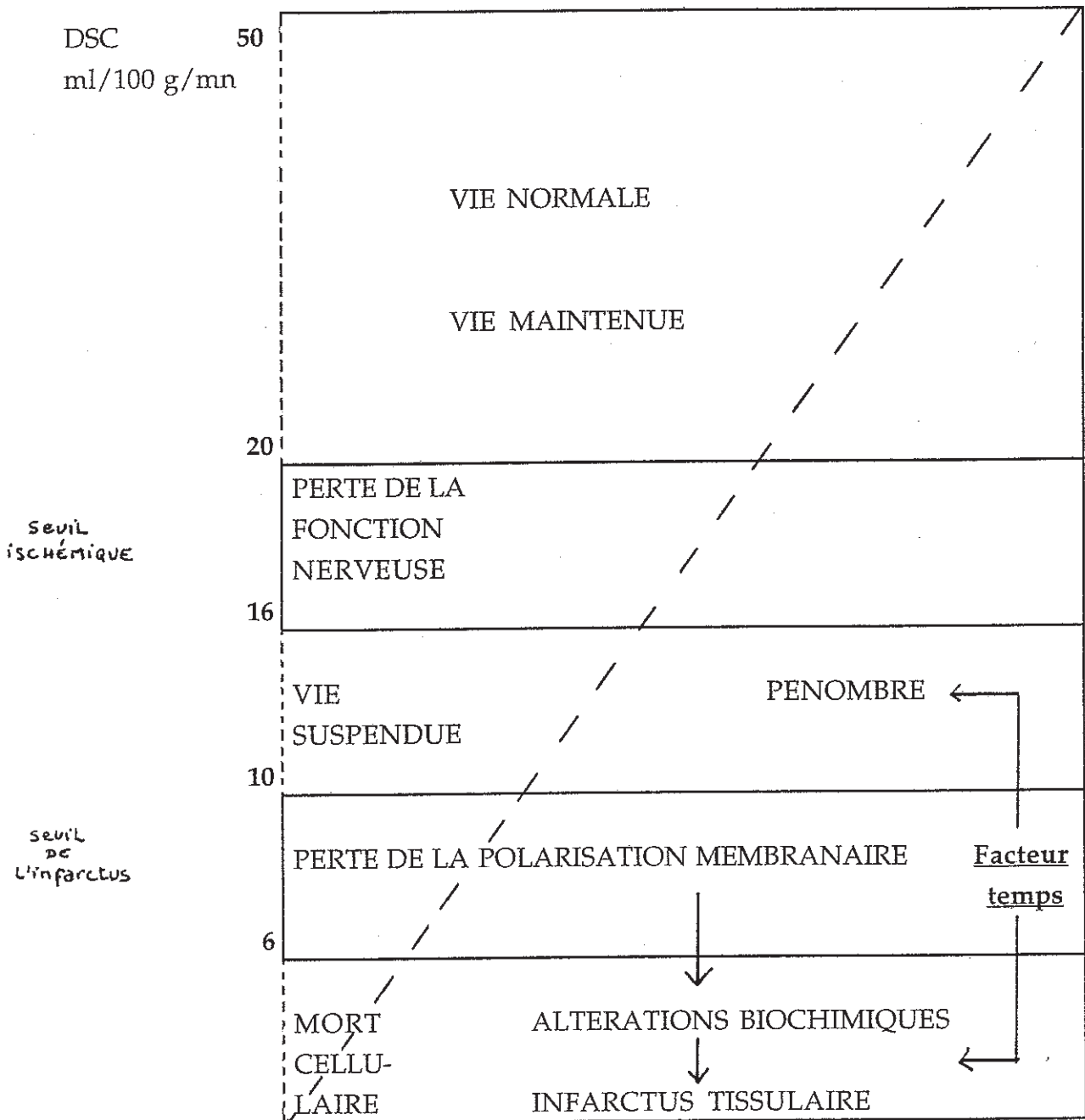
A cet égard, la notion de seuils de DS est absolument fondamentale.

En 1981, T.H. JONES avait idéalisé les seuils de DSC régionaux pour l'oligémie, la paralysie (pénombre) et l'infarctus, en fonction de la durée d'application de l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez le singe éveillé.



En cas de baisse progressive du débit sanguin cérébral, la fonction nerveuse - la propagation de l'influx et la transmission synaptique - est à peu près maintenue jusqu'à une valeur seuil de l'ordre de 16 à 20 ml/ 100 g / mn.

Au dessous de ce seuil la vie fonctionnelle est abolie, cependant l'énergie résiduelle est suffisante pour assurer le maintien de l'intégrité tissulaire, on parle de "pénombre ischémique".



Lorsque le débit sanguin baisse au-dessous d'une autre valeur seuil de 6 à 10 ml / 100 g/ mn, l'énergie produite est insuffisante pour maintenir la polarisation membranaire.

Une redistribution des ions intervient alors, en particulier le Ca^{2+} envahit la cellule déclenchant une série de réactions cataboliques qui aboutissent à la destruction cellulaire caractérisant l'infarctus ischémique.

Cette destruction n'est pas immédiate, la mort cellulaire intervient d'autant plus vite que le débit résiduel est bas.

Le facteur temps est ainsi essentiel, un débit très bas pendant un temps très court a le même effet destructeur qu'un débit meilleur mais insuffisant pendant une durée relativement longue.

c) Cas types d'ischémie

α) l'ischémie globale :

Seul l'arrêt circulatoire réalise en clinique les conditions d'ischémie cérébrale globale.

Certaines zones parenchymateuses, en bout de lit vasculaire ou intermédiaires entre deux lits vasculaires également touchés voient leur débit sanguin tomber au-dessous du seuil des altérations irréversibles.

Dans certains cas, le degré et la durée de l'ischémie tissulaire peuvent rester en deçà du seuil critique et les altérations cérébrales sont limitées.

En cas d'ischémie globale transitoire, seuls certains neurones vulnérables vont souffrir (neurones de l'hippocampe, petits neurones des corps striés, les cellules de Purkinje, ...).

Ces neurones présentent de façon retardée des signes histologiques de souffrance et secondairement une certaine proportion d'entre eux meurent. Tous ces neurones sont caractérisés par l'importance des mouvements de calcium qu'ils assurent en rapport avec leur innervation glutaminergique. Dans l'ischémie, ils accumulent le Ca^{2+} et leur mort retardée traduit ce phénomène dit "excitotoxique".

β) l'ischémie focale :

Dans l'ischémie focale intéressant un axe vasculaire, tel qu'en réalise le modèle classique de l'occlusion sylvienne, on observe une distribution caractéristique de la diminution du débit.

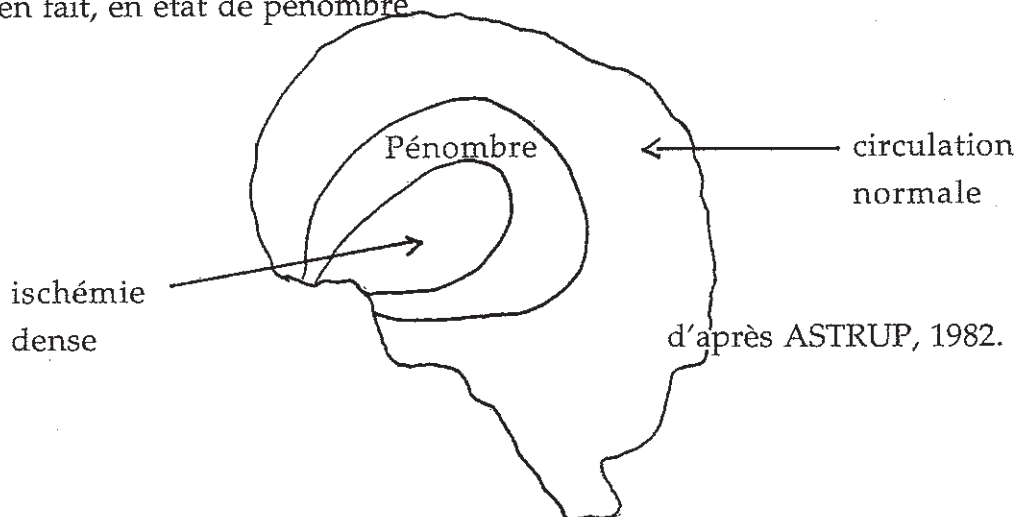
Dans l'exemple cité, au pourtour de l'opercule sylvien existe une zone d'ischémie dense où le débit résiduel est nul ou inférieur au seuil de 6 à 10 ml/100 g / mn. Cette zone sera inévitablement infarctée.

A la périphérie du territoire de vascularisation du vaisseau, une circulation collatérale est développée aux dépens des territoires voisins et le débit reste supérieur au seuil de 18 à 20 ml/100 g / mn. Cette zone ne présente aucun trouble fonctionnel.

Entre les deux s'étend la zone dite de "pénombre" où les cellules sont fonctionnellement muettes mais restent vivantes.

Une revascularisation, quelquefois une simple augmentation de la pression artérielle systémique, peut suffire à rétablir un débit nécessaire à la reprise fonctionnelle.

La disparition partielle ou quelquefois complète des symptômes déficitaires après une occlusion vasculaire, signifie que tout ou partie de la zone ischémique était, en fait, en état de pénombre.

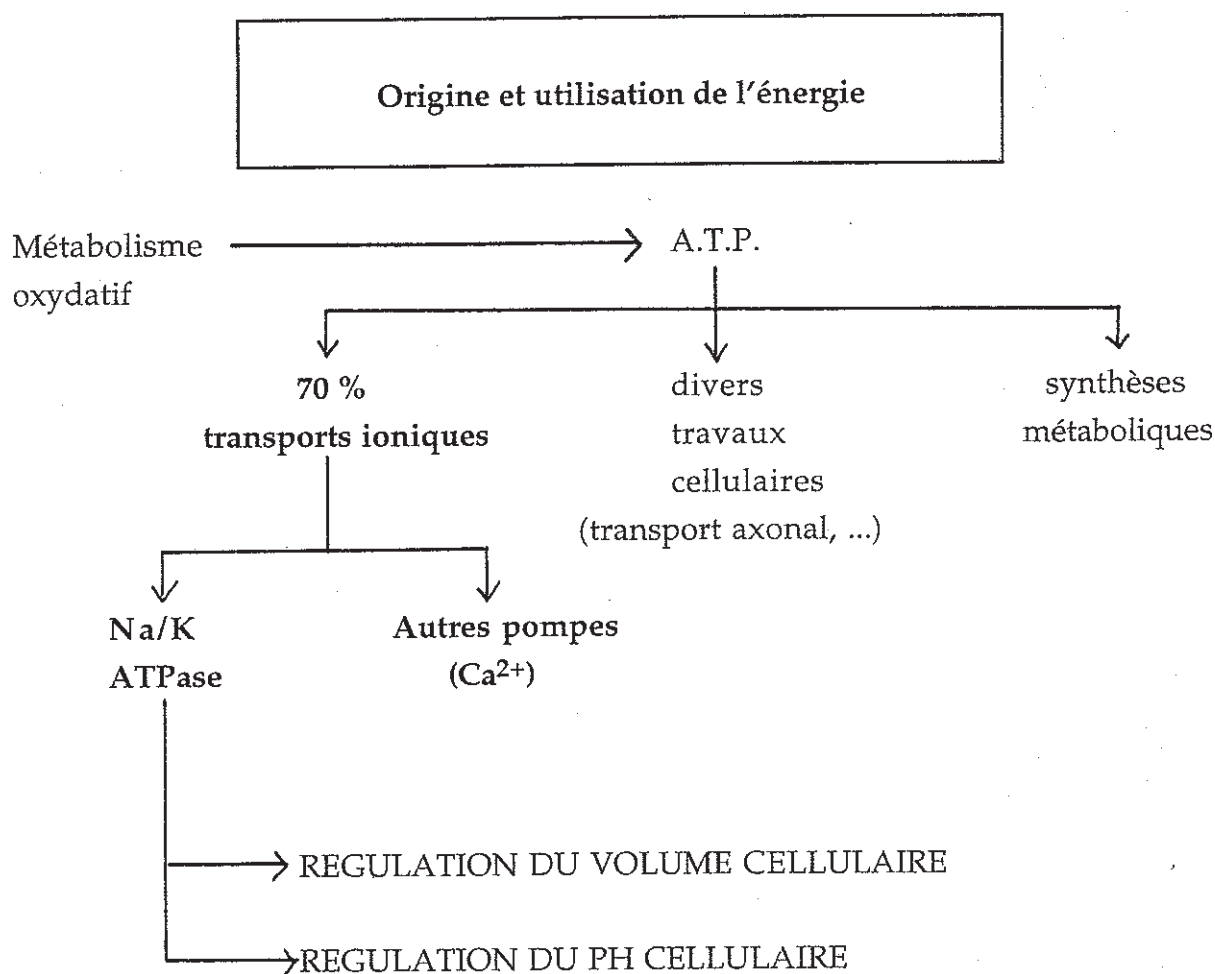


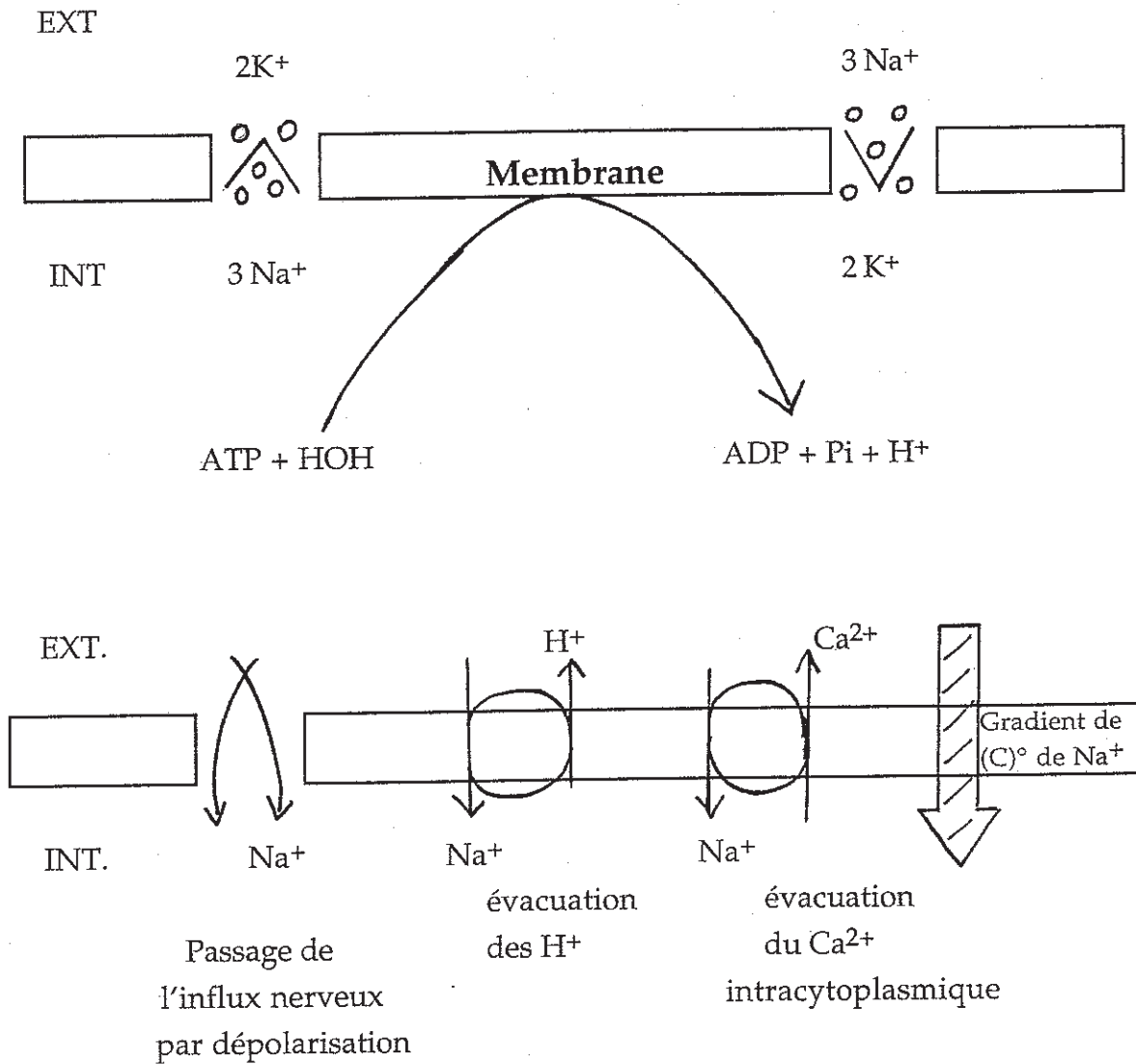
II-2-Chute de l'énergie (5)

Les niveaux d'énergie atteints dans la chaîne respiratoire sont utilisés à produire de l'ATP, forme de stockage de l'énergie, véritable monnaie énergétique utilisée pour tous les travaux cellulaires. Dans la cellule nerveuse 50 à 70 % de l'ATP produit est consommé par la Na/K/ATPase, enzyme membranaire qui a pour rôle unique de transporter du Na^+ de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule.

La dépolarisation transitoire que représente le passage de l'influx nerveux correspond à une entrée massive de Na^+ dans la cellule, la Na/K/ATPase rétablit la polarisation en évacuant ce sodium.

a) Rappel : énergie et équilibres ioniques (37)





La vie cellulaire comporte plusieurs transports qui vont s'effectuer au prix d'une entrée de deux ions Na⁺ par molécule ; l'évacuation des protons H⁺ produits par le métabolisme se fait en échange de Na⁺ ; l'évacuation d'une partie de l'excès de Ca²⁺ se fait en échange de Na⁺. La Na⁺/K⁺/ATPase évacue en permanence le Na⁺ correspondant à ces différentes entrées. La fonction de cette enzyme est essentielle :

--> Elle règle le volume de la cellule :

Tout mouvement de Na^+ s'accompagnant d'un mouvement d' H_2O osmotiquement obligé, toute rétention de Na^+ entraînerait un gonflement cellulaire.

--> Elle règle le PH cellulaire :

Puisque la sortie des ions H^+ est indirectement payée en Na^+ et représente donc une charge supplémentaire pour la Na/K/ATPase.

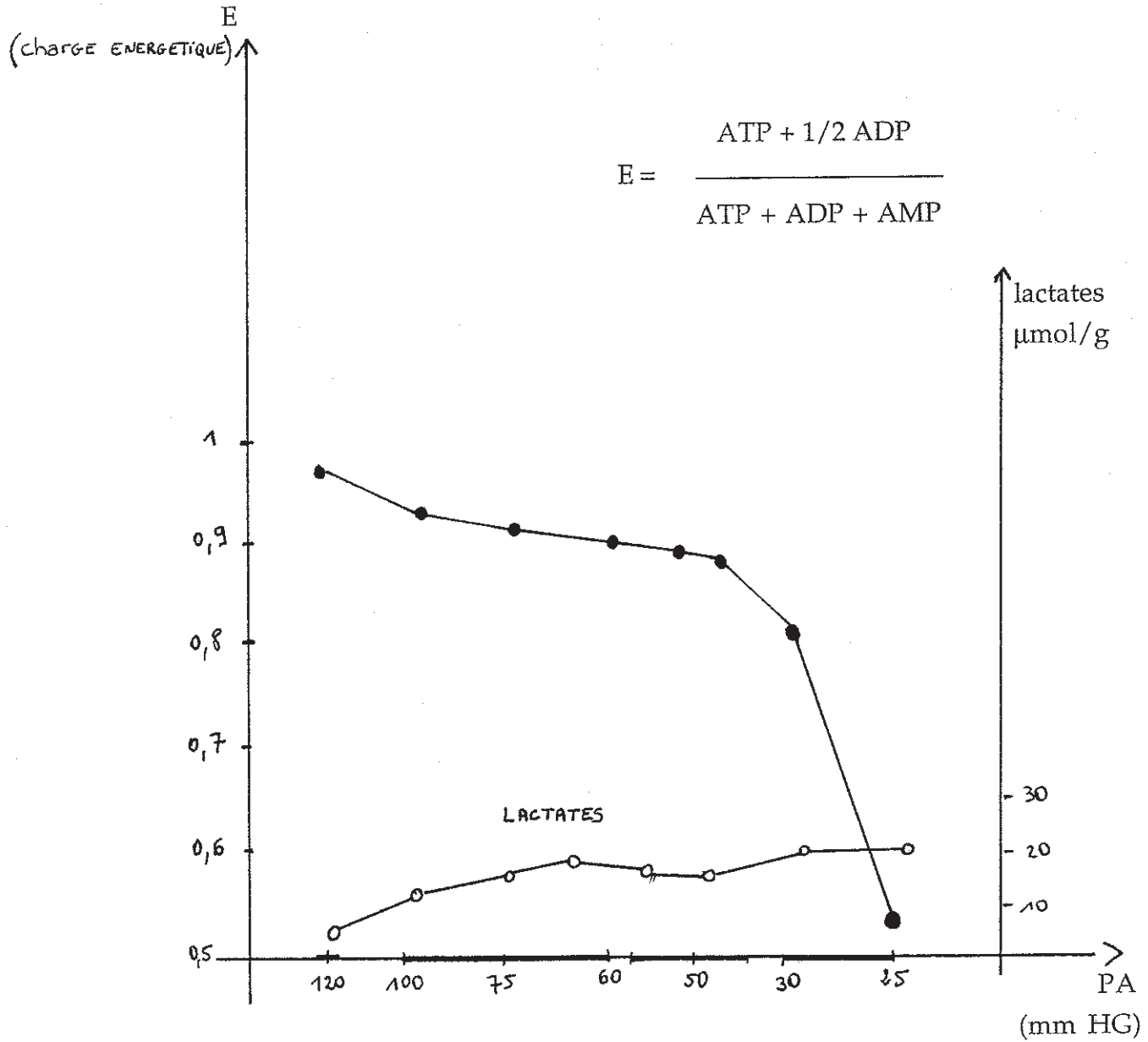
b) La panne d'énergie et l'acidose (54)

La réserve disponible dans la cellule est appréciée par l'expression conventionnelle de la charge énergétique qui mesure l'équilibre des nucléotides adényliques.

La charge énergétique tombe rapidement à partir d'une pression de perfusion de l'ordre de 50 mm Hg.

En même temps, on observe une augmentation progressive du taux de lactates traduisant un métabolisme anaérobie du glucose encore disponible.

Chute de l'énergie et montée de l'acidose dans l'ischémie



Ce phénomène entraîne aussitôt une surcharge en ions H^+ qui ne peuvent être évacués.

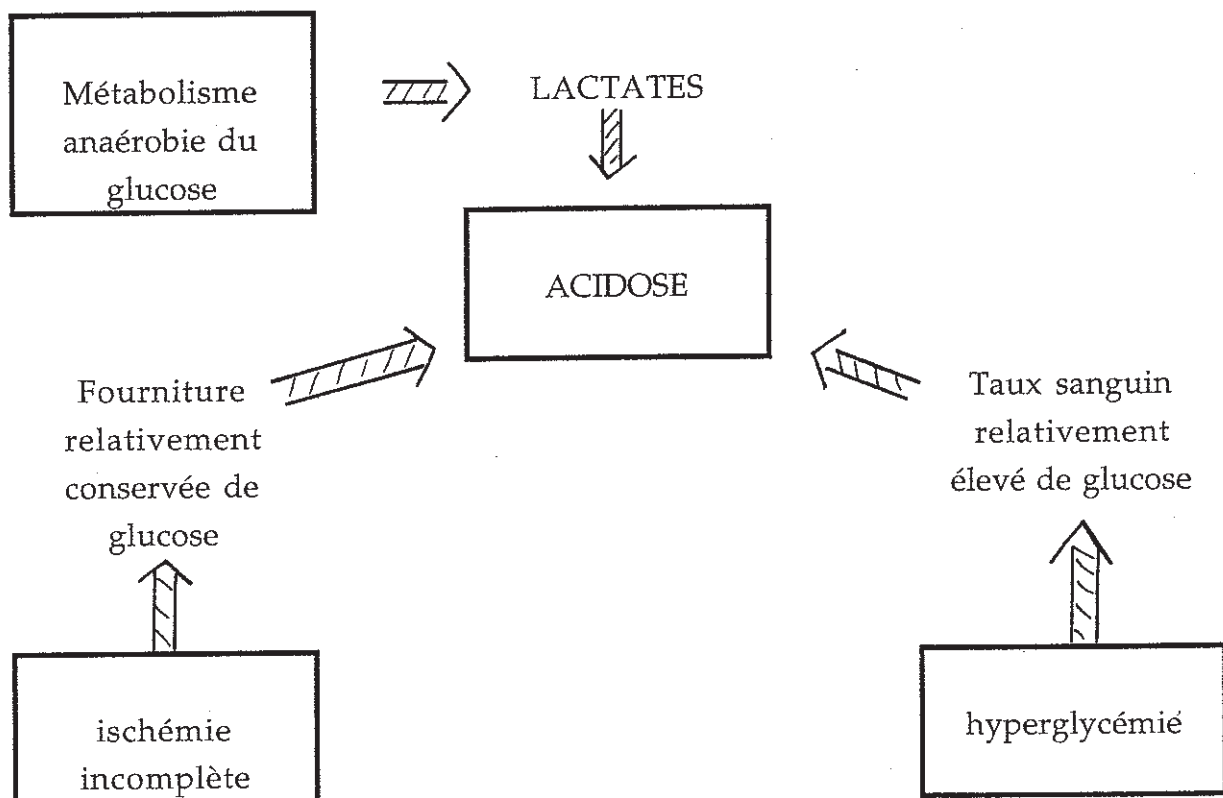
La baisse du pH correspondante est proportionnelle à la durée de l'ischémie.

SIESJÖ B.K. and WIELOCH T. ont montré qu'on pouvait atteindre une variation de pH de 0,5 en moins de 3 minutes d'ischémie.

L'acidose comporte maints effets délétères pour la cellule et représente un mécanisme important de la souffrance cellulaire ischémique. Cette acidose dépend d'un apport de glucose qui puisse être métabolisé en anaérobiose : dans l'ischémie complète la fourniture du glucose est totalement arrêtée, on rencontre moins d'acidose que dans l'ischémie incomplète.

Evidemment, l'acidose est aggravée en cas d'hyperglycémie.

GRAVITE DE L'ACIDOSE DANS L'ISCHEMIE



c) Les mouvements ioniques dans l'ischémie (31)

L'équilibre asymétrique des ions entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule que traduit la polarisation membranaire dépend d'un fonctionnement permanent de la Na/K/ATPase fortement consommatrice d'énergie.

La baisse d'énergie, dès le début de l'ischémie, se traduit instantanément par une série de mouvements ioniques caractéristiques que l'on peut mesurer au niveau extracellulaire par des électrodes appropriées :

- une augmentation progressive de K^+ extracellulaire qui n'est plus réintroduit par la Na/K/ATPase.
- une baisse abrupte du Na^+ qui symétriquement est retenu dans les cellules.
- une baisse également rapide du Ca^{2+} extracellulaire qui traduit un passage intracellulaire de cet ion. La rétention intracellulaire du Ca^{2+} va entraîner une cascade d'évènements biochimiques destructeurs qui conduisent à la mort cellulaire et constituent ainsi l'essentiel de la pathologie ischémique.

II-3-Désordres biochimiques (1, 22, 29, 55, 61)

Lors des agressions cérébrales aiguës ou subaiguës, les structures phospholipidiques des différentes membranes cellulaires subissent d'importantes altérations.

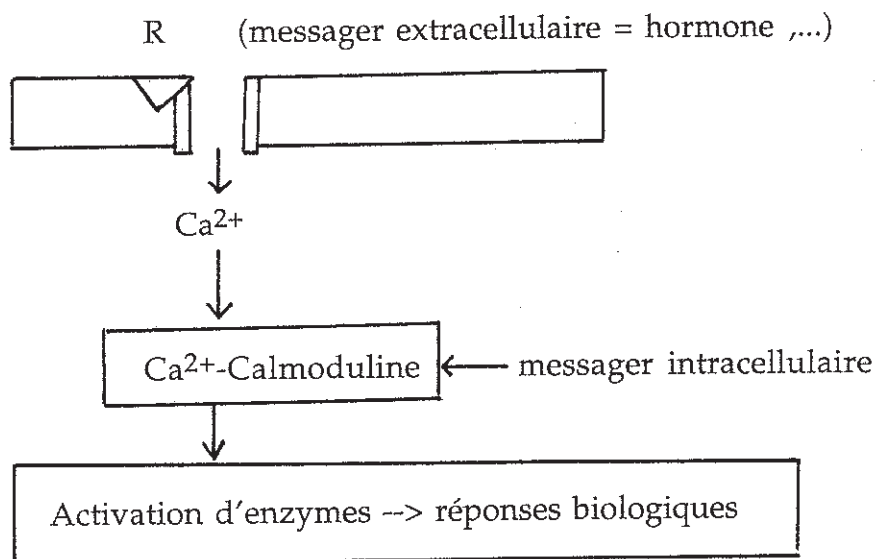
Au sein des foyers ischémiques, l'invasion intracellulaire du calcium liée au déficit énergétique active les phospholipases qui libèrent les acides gras.

Ces désordres lipidiques perturbent sévèrement les fonctions membranaires, inactivant notamment les enzymes protéïques essentiels, au maintien des gradients ioniques. Certains produits de dégradation libérés désorganisent d'autres fonctions cellulaires.

L'œdème et les troubles de la microcirculation qui caractérisent ces foyers lésionnels et sont responsables de leur caractère expansif, apparaissent finalement, comme des conséquences des attaques membranaires.

Rappel :

a) Rôle du calcium dans la cellule



Phospholipase A ₂	Sécrétion
Protéases neutres	Contraction
Ca ²⁺ ATPase	Exocytose
Protéine kinase	
...	

Dans tous les organismes vivants, le Ca²⁺ joue un rôle essentiel pour traduire les informations reçues au niveau de la membrane en messages directement utilisables pour les fonctions cellulaires : on dit que le Ca²⁺ est un second messenger universel.

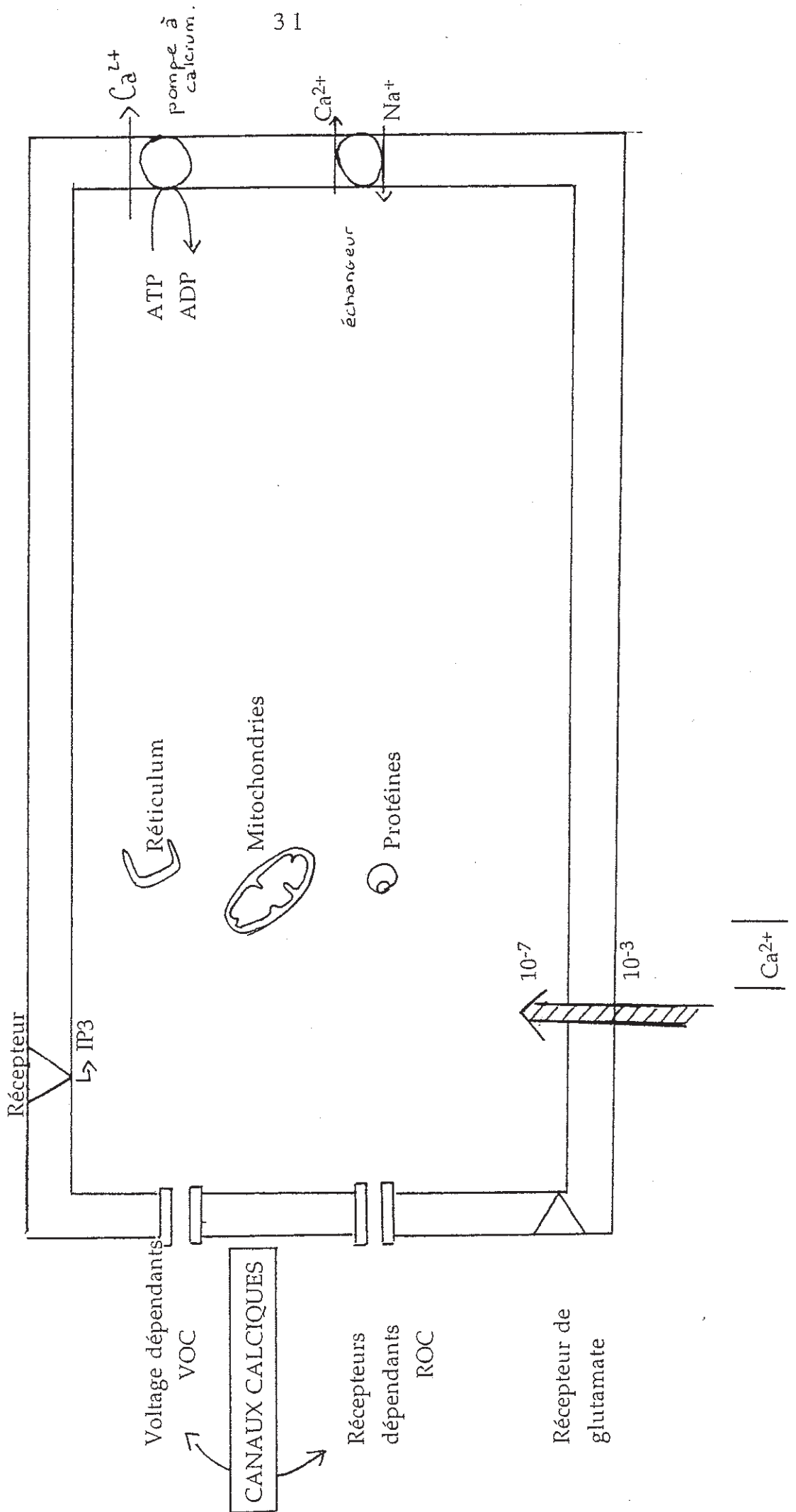
En général, une information reçue par la membrane au niveau d'un récepteur se traduit par une entrée discrète de Ca²⁺ par l'intermédiaire d'un canal couplé au récepteur. On parle de canal "récepteur dépendant".

HOMEOSTASIE NORMALE DU Ca^{2+}

ENTREES

STOCKAGE

SORTIES



Le canal calcique de ce type le mieux connu est contrôlé par le récepteur dit NMDA (du nom de son ligand préférentiel le N-Méthyl-D-Aspartate) qui est normalement activé par le glutamate.

D'autres canaux calciques sont ouverts par de simples dépolarisations membranaires comme celles qui correspondent au passage de l'influx nerveux.

Lorsqu'un canal calcique est ouvert, le Ca^{2+} entre dans le cytosol en suivant son gradient de concentration (il y a 10 000 fois plus de Ca^{2+} en dehors qu'en dedans du cytosol). Une fois entré dans la cellule, le Ca^{2+} se lie à une protéine spécifique, la Calmoduline qui à son tour va activer telle ou telle enzyme en charge d'un travail cellulaire déterminé.

Le rôle du Ca^{2+} comme deuxième messenger implique une régulation extrêmement précise de la quantité du Ca^{2+} libre à l'intérieur du cytosol : sitôt l'ordre transmis le Ca^{2+} doit disparaître faute de quoi l'ordre persisterait et l'enzyme correspondante resterait activée. L'évolution a développé des mécanismes multiples pour contrôler le Ca^{2+} intracellulaire.

Il existe des puissants dispositifs de stockage à l'intérieur des mitochondries et à l'intérieur du réticulum endoplasmique, (ce dernier stock lui-même contrôlé de l'extérieur par une autre catégorie de récepteurs et un autre messenger intracellulaire, l'inositoltriphosphate (IP3)).

Il existe également des dispositifs d'extrusion avec une Ca/ATPase qui joue le rôle de pompe à Ca^{2+} et un échangeur $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ qui fonctionne normalement dans le sens d'une extrusion de Ca^{2+} .

b) Mécanisme d'accumulation du Ca^{2+}

Au niveau cérébral, le calcium participe à la régulation de la microcirculation par son action sur les muscles lisses des vaisseaux et permet la libération des neurotransmetteurs et de l'excitation post synaptique.

L'augmentation de la concentration intracellulaire du calcium peut se faire :

- soit à partir du calcium extracellulaire, par le passage à travers des canaux calciques voltage-dépendants (de type L, T ou N) ou récepteurs dépendants (comme le récepteur au NMDA) ou encore par la voie de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$.

- soit par libération des stocks intracellulaires du réticulum par le biais des récepteurs aux IP_3 , notamment activés par le récepteur non NMDA métabotropique (K/Q) ou la stimulation des récepteurs sensibles à la ryanodine et la caféine.

Une faible entrée de calcium en provenance de l'extérieur s'amplifie par un mécanisme dit de "calcium induced calcium release" déclenchant une surcharge des stocks intracellulaires.

- Voir schéma page suivante.

La déplétion énergétique entraînée par l'ischémie perturbe le fonctionnement des pompes responsables de l'homéostasie ionique. Du fait du dysfonctionnement de la Na^+/K^+ ATPase le sodium afflue dans la cellule alors que le potassium fuit.

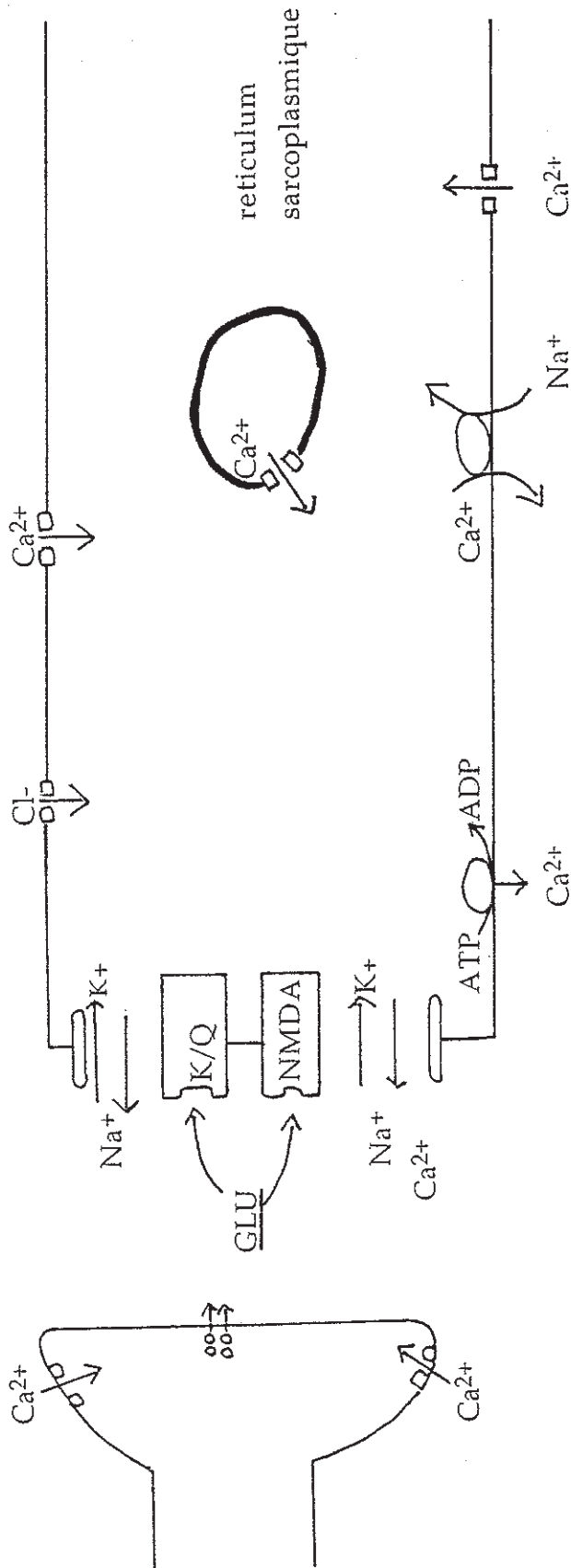
L'acidose active l'échangeur Na^+/H^+ , ce qui contribue encore à l'élévation du sodium intracellulaire et va forcer le système de contre transport vers la sortie et donc l'entrée de calcium.

L'acidose contribue également à libérer le calcium de ses sites de fixation intracellulaires.

La dépolarisation membranaire favorise l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et donc là encore l'entrée de calcium.

Dans le même temps, les ATPases calcium-dépendantes sont en panne, faute d'ATP.

L'augmentation de l'influx jointe à la baisse des efflux et du stockage sont à l'origine de la surcharge calcique qui va engendrer la cascade de réactions délétères (nombreuses activations enzymatiques et libération massive de neurotransmetteurs) conduisant à la mort cellulaire.



MULTIPLICITE DES PORTES D'ENTREE DU CALCIUM DANS LE NEURONE

TROP D'ENTREES

Dépolarisation

--> ouvre les canaux voltage-dépendants (VOC)



Libération de
glutamate
(et non recapture
gliale).

--> ouvre les canaux récepteur-dépendants (ROC).

PAS DE STOCKAGE

Mitochondries
Réticulum endoplasmique.

PAS DE SORTIE

La Ca^{2+} ATPase est en panne ; l'échangeur
 $\text{Ca}^{+}/\text{Na}^{+}$ est inversé.

c) Conséquence de l'invasion calcique**1) Activation des phospholipases****α) Libération d'acides gras libres :**

Les conséquences les mieux documentées de l'excès de Ca^{2+} sont liées à l'activation de deux catégories d'enzymes : les phospholipases et les protéases neutres.

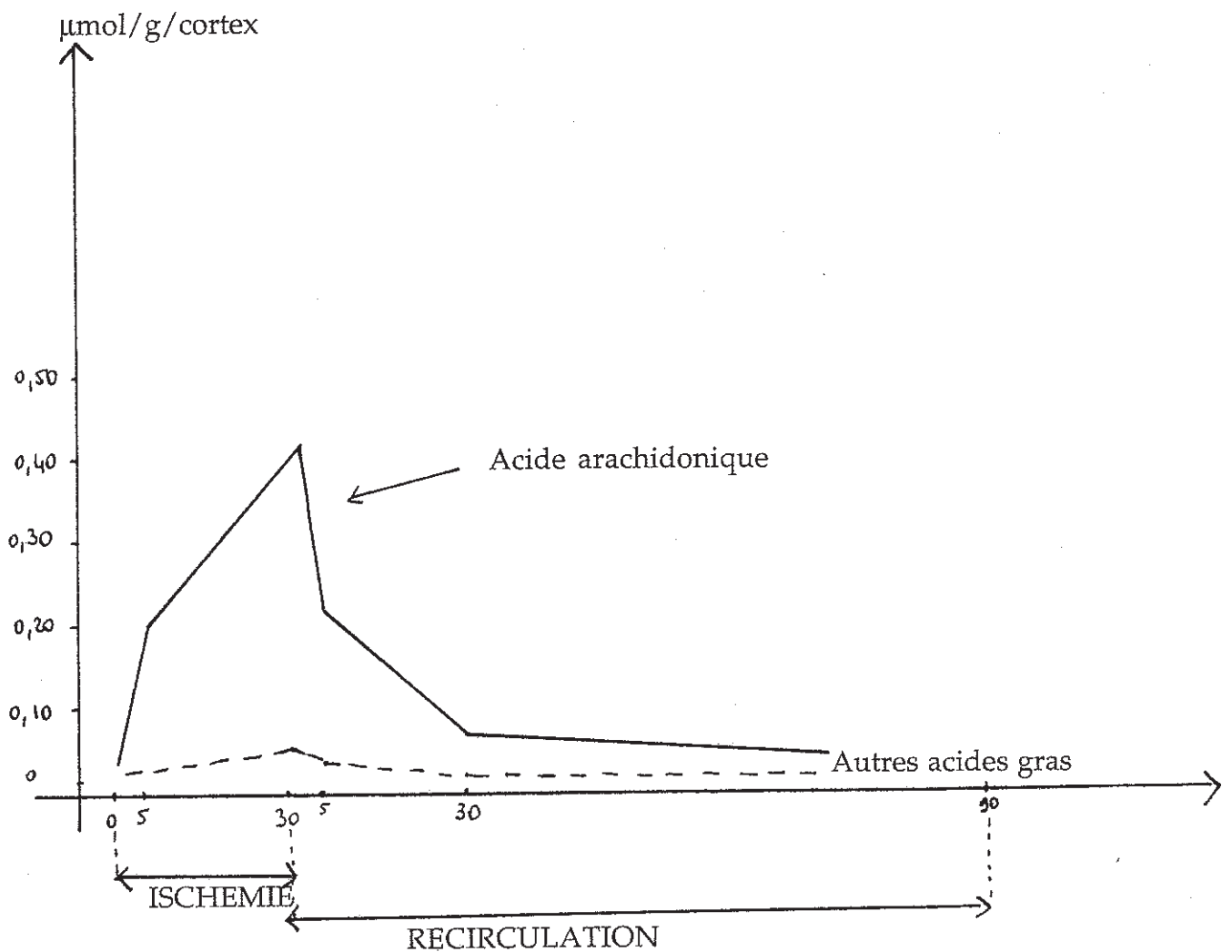
Les phospholipases assurent normalement le turn-over des membranes et la synthèse de prostaglandines. Elles participent aussi à la libération de neurotransmetteurs.

De plus, leur action libère les acides gras du squelette des phospholipides et on sait depuis très longtemps que le taux des acides gras libres augmente abruptement dès le début de l'ischémie.

Ainsi, en 1983, avait-il été proposé d'utiliser le niveau de production des acides gras libres comme index quantitatif de l'agression ischémique.

Les acides gras insaturés augmentent huit fois plus que les saturés. Cette libération multiplie par dix ou douze le taux des acides gras libres normalement présents dans le milieu.

Il a donc été clairement démontré que l'entrée intracellulaire du Ca^{2+} active surtout la phospholipase A_2 , qui libère directement les acides gras insaturés à partir des diacyl glycérophosphatides. Différents acides gras (dont l'acide arachidonique en particulier) apparaissent alors.



β) Découplage de la respiration mitochondriale :

Ces acides gras libres ne sont pas recyclés faute d'énergie, ils envahissent le cytosol et entraînent des désordres majeurs au niveau des mitochondries.

En effet, les mitochondries, par le jeu des chaînes enzymatiques complexes réalisent l'oxydation progressive des molécules de substrats et captent l'énergie ainsi libérée qu'elles stockent sous forme de molécules d'ATP, "monnaie énergétique standard" utilisable directement pour les besoins cellulaires. Le fonctionnement d'ensemble de cette machinerie énergétique nécessite l'intégralité de systèmes membranaires propres, qui sont comme la membrane plasmique, vulnérables aux attaques lipidiques.

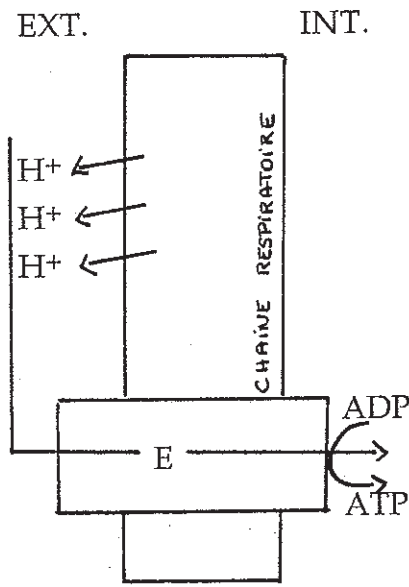
Ces attaques vont aboutir d'une part à une perte de l'imperméabilité particulière de la membrane mitochondriale aux protons, d'autre part à une destabilisation d'un certain nombre de complexes enzymatiques dépendant ici encore de l'intégralité de l'environnement phospholipidique.

La membrane mitochondriale est imperméable aux protons. Lors du transfert descendant des électrons le long de la chaîne respiratoire, à différents niveaux, les protons sont éjectés à l'extérieur de la mitochondrie et un gradient de protons est ainsi créé.

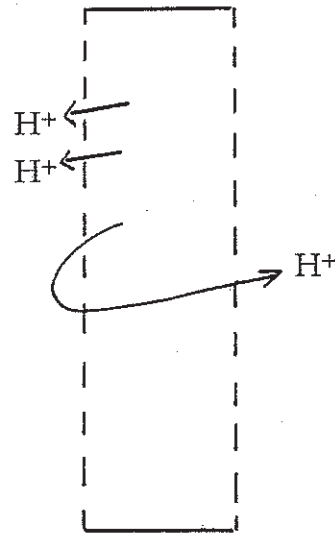
C'est l'énergie résultant de ce gradient qui est utilisée par une ATPase spéciale, attachée à la membrane mitochondriale pour charger l'ADP en ATP.

Si la sortie des protons liés à la respiration d'une part et la rentrée des protons servant à la charge de l'ADP ne sont pas parallèles, on dit que la mitochondrie est découplée.

En résumé, les acides gras rendant la membrane interne de la mitochondrie perméable aux protons, ils empêchent le gradient de H^+ de se bâtir : la consommation d'oxygène continue mais elle n'aboutit plus à la production de l'ATP.



Membrane
mitochondriale



Les acides gras libres rendent
la membrane mitochondriale
perméable aux protons

PHENOMENE DE DECOUPLAGE MITOCHONDRIAL

La respiration, normalement freinée par le gradient de H^+ , s'emballe mais n'a plus d'efficacité énergétique.

Le danger d'un découplage des mitochondries par les acides gras libres est important.

Il a été montré que l'inhibition de la respiration stimulée par l'ADP n'était que très imparfaitement réversible à la recirculation ; le dommage des mitochondries, attribué ici à des phénomènes de peroxydation, semblerait donc définitif.

Les mitochondries disposent d'un très grand nombre d'enzymes, les uns solubles dans la matrice, les autres attachés aux membranes et dépendant des phospholipides.

Si l'on considère l'équipement enzymatique nécessaire au cycle de Krebs, il a été démontré qu'en 24 heures, l'activité d'une enzyme comme l' α -cétoglutarate décarboxylase, libre dans la matrice restait intacte alors que celle de la succinodeshydrogénase, enzyme membranaire, était altérée.

Or, la baisse d'activité de cette enzyme devient rapidement limitante pour l'ensemble du cycle de Krebs.

Dans ces conditions, les mitochondries mettent en jeu des systèmes de navettes internes (aspartate/malate) pour shunter l'étape limitante catalysée par l'enzyme déficiente, au prix d'un résultat énergétique bien inférieur.

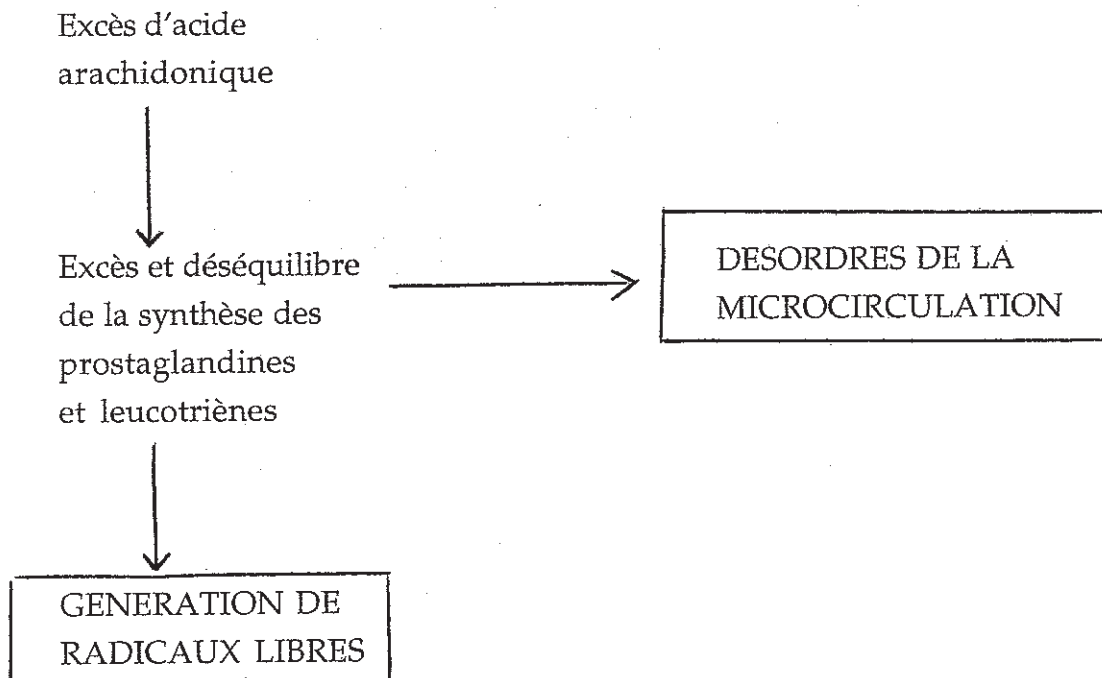
En dehors de l'aspect énergétique, l'altération globale du cycle de Krebs entraîne un déficit de la production d'un certain nombre de substrats métaboliques libérés à différentes étapes du cycle et nécessaires aux synthèses cellulaires.

Au niveau des enzymes de la chaîne respiratoire, des altérations de même ordre apparaissent.

Ainsi a-t-il été noté une perte de 30 % de l'activité de l'ensemble des cytochromes en 24 heures, et de 50 % de l'ATPase mitochondriale responsable de la charge de l'ADP.

Ainsi, les altérations fonctionnelles de l'appareil mitochondrial apparaissent variées. Elles correspondent d'ailleurs à d'importantes modifications morphologiques bien mises en évidence sur différents modèles d'agression cérébrale : il a été noté, par exemple, 15 mn après l'installation d'une ischémie, une lyse de la membrane interne et de ses crêtes.

χ) Destruction des phospholipides



Désordres de la microcirculation

Dans tous les modèles d'agressions cérébrales aiguës, les désordres de la microcirculation constituent un fait histopathologique constant avec, en même temps, perte de l'autorégulation, spasmes artériolaires et microthromboses.

L'acide arachidonique, libéré proportionnellement plus que les autres lors des attaques membranaires, est à l'origine d'une série de dérivés : les leucotriènes, les prostaglandines... dont l'importance dans de vastes secteurs de la pathologie est aujourd'hui reconnue.

En présence d'O₂, l'acide arachidonique est dégradé par une cyclo oxygénase et donne naissance à une série d'endopéroxydes cycliques d'importance majeure :

- au sein de l'endothélium vasculaire est synthétisée la prostacycline, puissant vasodilatateur et anti-agrégant plaquettaire par l'intermédiaire d'une prostacycline synthétase.

- au sein des plaquettes est synthétisé le thromboxane A₂, puissant facteur d'agrégation et d'adhésivité plaquettaire.

Une microcirculation normale est assurée par la production balancée de la prostacycline et du thromboxane A₂.

Globalement, la production de ces dérivés est limitée par la quantité normalement très faible d'acide arachidonique.

L'excès de ce métabolite après destruction membranaire, entraîne une inondation de leucotriènes, de prostaglandines...

Certains de ces dérivés ont une activité de radicaux libres et aggravent les altérations lipidiques.

D'autres apparaissent, comme de puissants facteurs de spasmes artériolaires, notamment la PGE₂ et la PGF₂α.

La balance prostacycline/thromboxane A₂ est déséquilibrée, la synthèse de la prostacycline semblant bloquée par la présence d'hydroperoxyde.

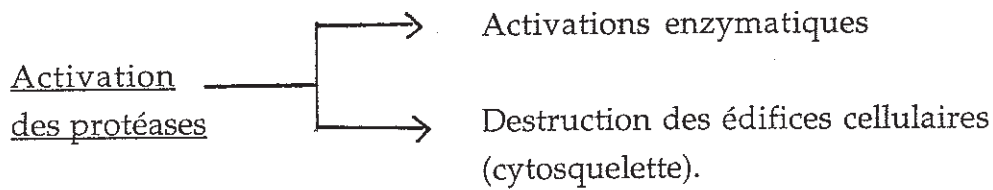
La baisse relative de la prostacycline réduit le débit sanguin régional et altère la réponse du lit vasculaire à la PCO₂ tandis que l'excès de thromboxane induit la formation d'obstructions plaquettaires.

Enfin, à partir de l'acide arachidonique, parallèlement à la dégradation par la cyclo-oxygénase, une autre voie métabolique par l'intermédiaire d'une lipoxigénase donne naissance à une autre série de dérivés, les leucotriènes qui semblent avoir aussi de puissants effets spasmogènes.

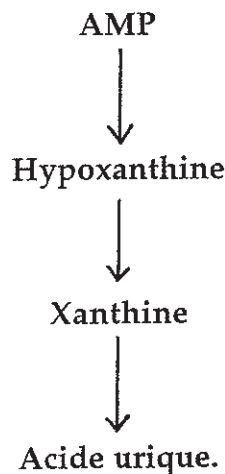
2) Activation des protéases

L'activation des protéines neutres Ca²⁺ dépendantes (Calpaïnes) a été plus récemment documentée. Ces enzymes qui participent au turn-over des édifices protéïques (cytosquelette notamment) ont de nombreux rôles fonctionnels encore à l'étude. Elles participent, par exemple, à l'activation de certaines enzymes.





Une des actions de ce type prend dans l'ischémie une importance considérable. Les dérivés de l'AMP sont normalement traités par une xanthine deshydrogénase, selon une chaîne :



Les protéases neutres clivent cette xanthine deshydrogénase en une xanthine oxydase qui effectue, en fait, le même travail métabolique mais au prix d'une production de radicaux libres.

Dans l'ischémie, en l'absence de synthèse d'ATP, l'AMP s'accumule et cette voie métabolique vers l'urée est anormalement fournie, d'où une production considérable de radicaux libres.

Rappel :

Les radicaux libres sont des espèces chimiques d'une extrême agressivité liée à la présence d'un électron solitaire sur une orbite périphérique.

Ces radicaux naissent essentiellement de la réduction de l'oxygène moléculaire où se forme l'anion superoxyde $\dot{\text{O}}_2^-$ et le radical hydroxyl $\dot{\text{O}}\text{H}$.

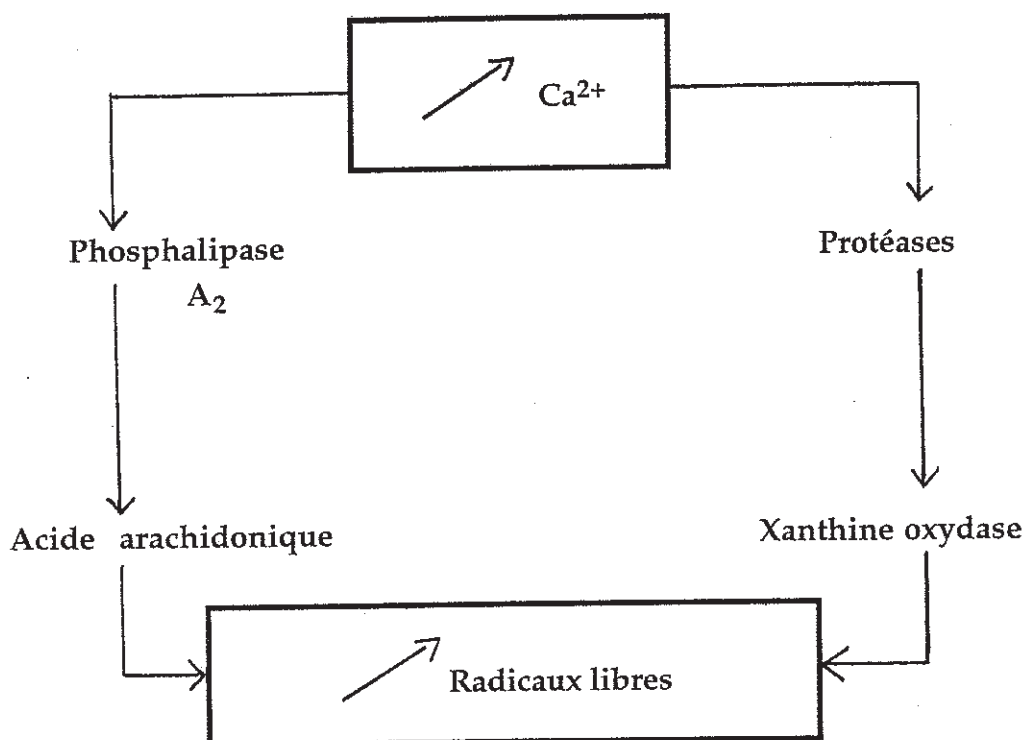
Ces radicaux peuvent également apparaître sur des molécules plus complexes de type $R-O-\dot{O}$ et $R-\dot{O}$.

Les radicaux libres sont normalement produits au cours de réactions métaboliques, en particulier, au niveau de la chaîne respiratoire où on admet que 10 à 20 % de l' O_2 consommé donne naissance à des O_2^- . Ces radicaux sont capables d'attaquer un très grand nombre de molécules et ces attaques ont un caractère autolytique si dangereux, que les cellules ont acquis de puissants mécanismes protecteurs (superoxyde dismutases, catalases, peroxydases). Les cellules disposent, par ailleurs, d'antioxydants naturels : essentiellement l'acide ascorbique (Vitamine C), l' α -tocophérol (Vitamine E) et le glutathion réduit.

L'intervention des radicaux libres amène à la destruction des lipides membranaires. Ce phénomène serait favorisé par la très grande solubilité de l' O_2 dans la zone hydrophobe des membranes où s'emmêlent les chaînes d'acide gras.

L'attaque porte essentiellement sur les acides gras insaturés au voisinage des doubles liaisons et sur le cholestérol, libérant des résidus ayant à leur tour des propriétés per-oxydantes responsables de réactions en chaîne...

Dans l'ischémie cérébrale, le déchainement de ces réactions destructrices apparaît comme une conséquence de la toxicité du Ca^{2+} .



L'attaque par les radicaux libres entraîne :

- des conséquences lésionnelles :
destruction des membranes.
- des conséquences fonctionnelles :
altérations fonctionnelles des protéines liées à la membrane.

inhibition Na/K/ATPase
inhibition de certains récepteurs.

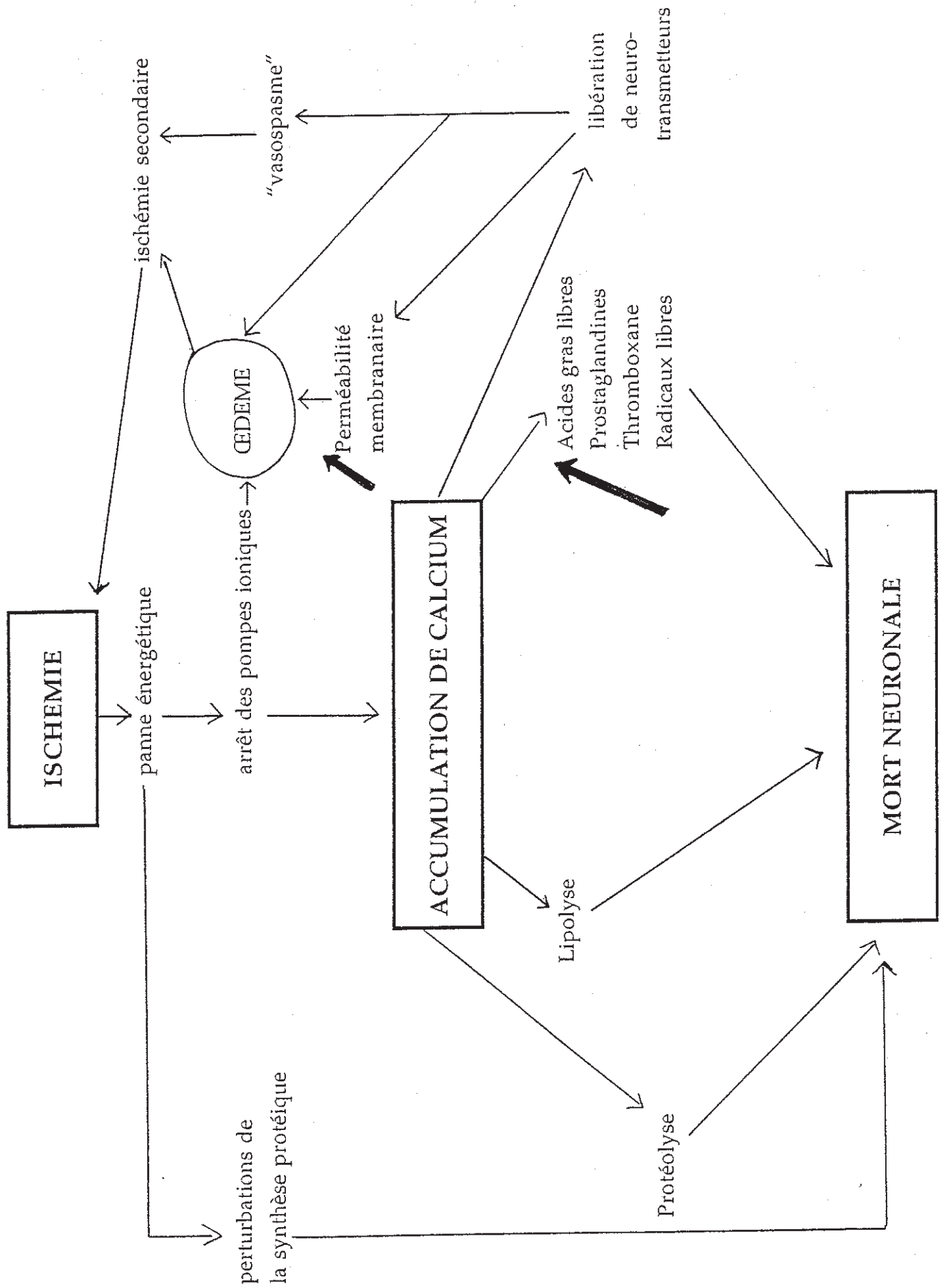
Cependant, la place exacte, le moment et l'importance globale de l'agression par les radicaux libres dans l'ischémie, sont encore l'objet de controverses.

III-L'ŒDÈME ISCHÉMIQUE (23, 26, 38)

L'œdème ischémique est un phénomène complexe, différents mécanismes physiopathologiques additionnant leurs effets pour augmenter la teneur en eau du tissu.

L'œdème cérébral est constant au voisinage de la zone infarctée, survenant quelques heures après le début de l'ischémie ; initialement cytotoxique et en rapport direct avec l'ischémie cellulaire (gonflement des astrocytes périvasculaires) il peut s'aggraver secondairement du fait de l'altération de la barrière hémato-encéphalique et du passage du plasma dans les tissus, devenant ainsi vasogénique.

Globalement, l'importance de l'œdème est proportionnelle à la profondeur de l'ischémie (niveau inférieur atteint par le DSC) et à sa durée.

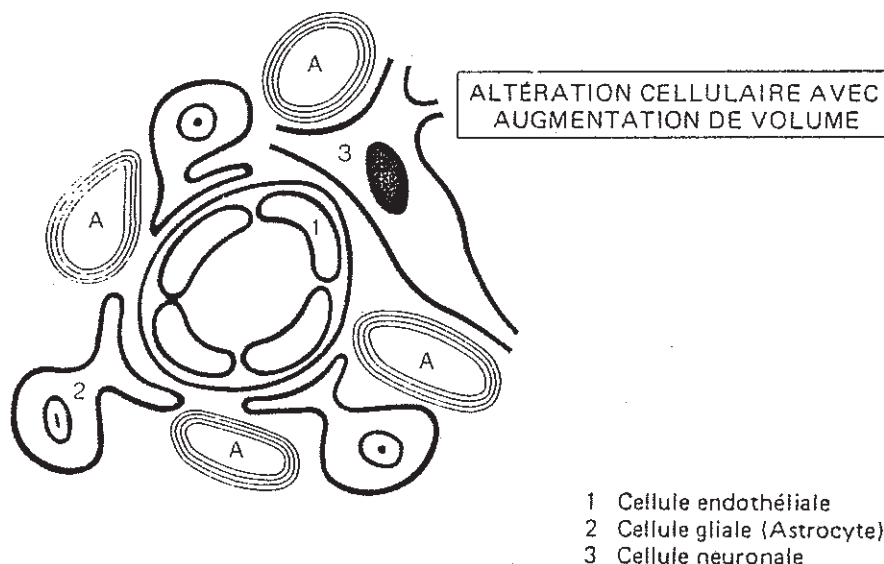


a) nature de l'œdème (39) (Klatzo, 1967)

α) l'œdème cytotoxique

Le "primum movens" est, ici, une accumulation anormale de liquide au niveau des éléments cellulaires (gliaux, neuronaux et endothéliaux). Ces cellules augmentent de volume en quelques secondes après une hypoxie en raison d'un dysfonctionnement de la "pompe à Na⁺" sous la dépendance de l'ATP : le sodium, s'accumulant rapidement dans la cellule, entraîne un appel d'eau pour maintenir l'équilibre osmotique. Il intéresse à la fois la substance blanche et la substance grise.

ŒDEME CYTOTOXIQUE



Plus tard, les altérations de la perméabilité membranaire et l'acidose aggravent encore l'œdème intracellulaire. Cet œdème écrase l'espace extracellulaire (E.E.C.) dont le volume peut être réduit de moitié.

β) l'œdème vasogénique (56)

Après plusieurs heures, apparaissent des troubles de la BHE et des altérations de la perméabilité capillaire permettant un transport d'eau du plasma vers l'espace extracellulaire du tissu. C'est l'œdème vasogénique.

La lésion fondamentale est une atteinte de la paroi du capillaire cérébral.

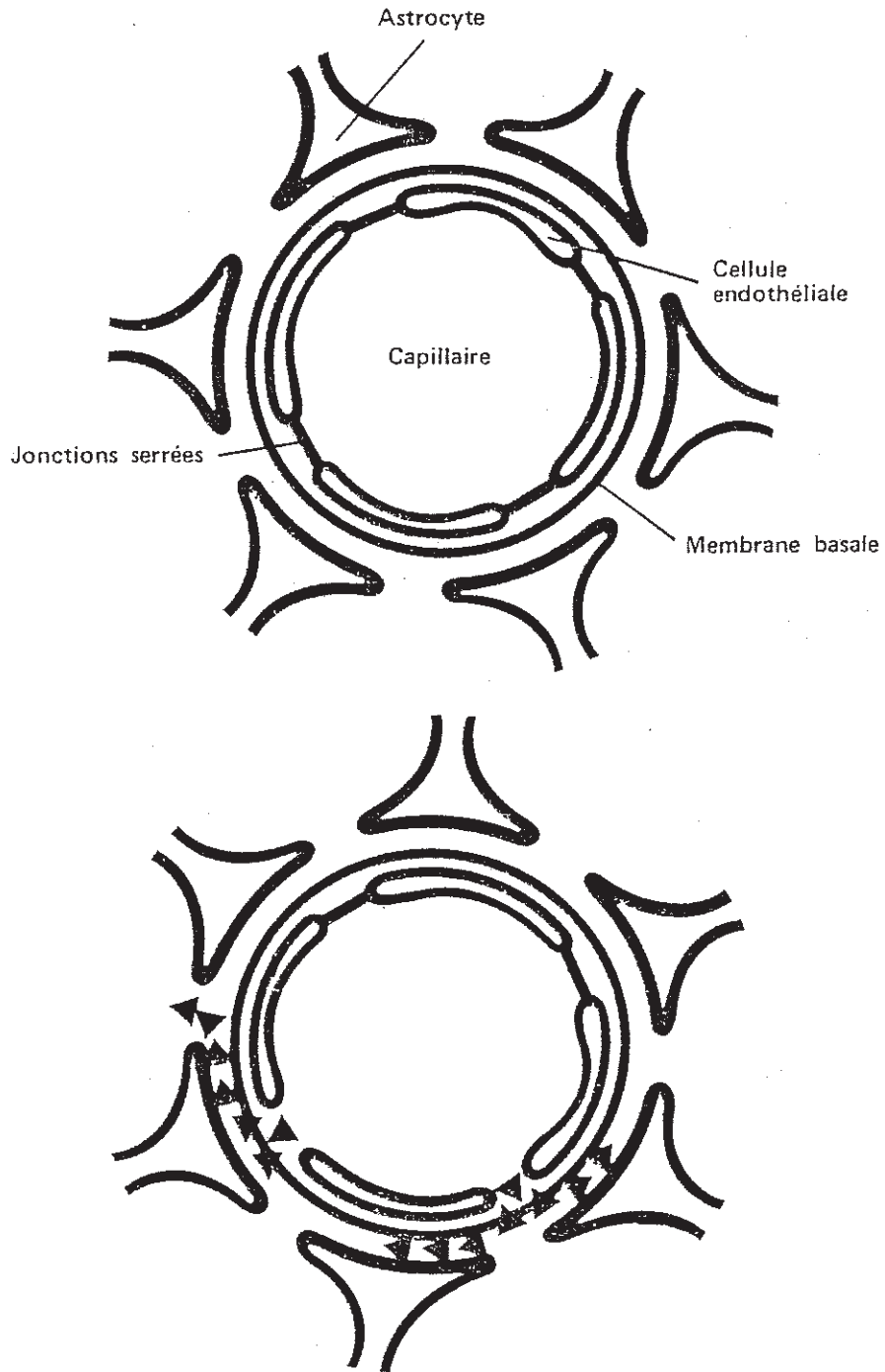
A l'état normal, les échanges entre le sang circulant et le tissu nerveux sont limités par l'existence d'une barrière sang-cerveau empêchant, en particulier, le libre passage des protéines.

La rupture de cette barrière peut se faire, soit par destruction des cellules endothéliales, soit par ouverture des jonctions serrées intercellulaires. Cette rupture est en général localisée à la région présentant les altérations de la paroi capillaire : elle est généralement purement péri-lésionnelle.

La conséquence de cette rupture en est l'irruption dans l'espace extracellulaire (E.E.C.), du plasma et des ses constituants, en particulier protéiques.

L'importance de cette irruption est inversement proportionnelle au poids moléculaire des constituants mais sous la dépendance du gradient de pression existant entre la pression intracapillaire et la pression interstitielle. Une augmentation de la pression artérielle augmente la formation de l'œdème et inversement (Klatzo).

MODIFICATION DE LA BARRIERE SANG-CERVEAU AU COURS
DE L'CEDEME CEREBRAL VASOGENIQUE



<u>œdème</u>	<u>vasogénique</u>	<u>cytotoxique</u>
<u>localisation</u>	E.E.C.	Cellules de la substance grise et de la substance blanche
<u>composition du liquide</u>	Eau electrolytes protéines	Eau electrolytes
<u>Volume de l'E.E.C.</u>	augmentation	diminution
<u>Mécanisme</u>	altération de la barrière encéphalique	souffrance cellulaire

CLASSIFICATION DE KLATZO

L'œdème vasogénique intéresse plutôt la substance blanche.

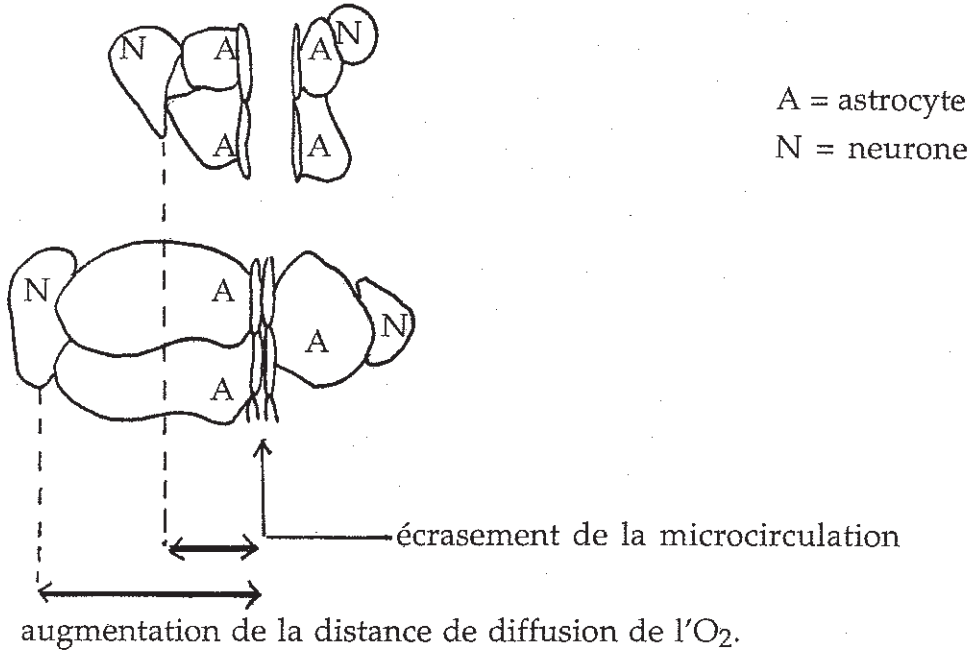
A partir du point de formation, le liquide d'œdème, en élargissant l'espace intracellulaire, va diffuser à distance : il ne semble pas cependant s'agir d'une diffusion mais d'un véritable courant, comme l'ont montré les travaux de Reulen en 1976, le gradient de pression maximum au niveau de la lésion semblant être la force principale d'extension : la résistance est offerte par l'étroitesse de l'espace extracellulaire et le caractère plus ou moins structuré du tissu nerveux. Ceci explique l'extension plus facile au niveau de la substance blanche que du cortex.

Il faut ajouter qu'en cas d'arrêt circulatoire total, l'œdème est limité.

Si une circulation collatérale persiste ou si une recirculation intervient, la pression développée à l'intérieur du vaisseau entraîne l'eau vers les tissus à travers les zones d'altération de la BHE et l'œdème vasogénique peut devenir considérable.

b) Conséquences de l'œdème (41)

α) Effets de l'œdème cytotoxique



Au niveau local, la présence d'eau excédentaire, en comprimant la microcirculation et en augmentant les distances de diffusion de l'oxygène disponible, aggrave la situation métabolique.

β) L'apparition d'une hypertension intracrânienne (HIC)

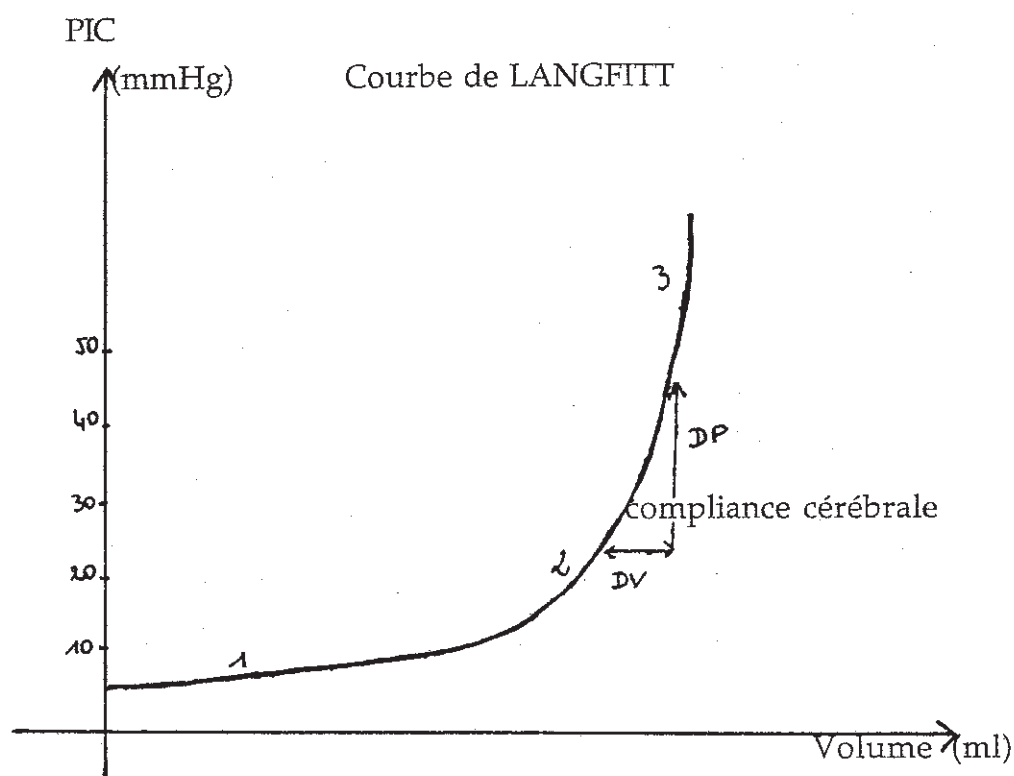
A l'intérieur de la boîte crânienne, hermétique et inextensible, se trouvent contenus trois compartiments hydriques (donc incompressibles), constitués par le parenchyme nerveux (1600 ml), le liquide céphalo-rachidien (LCR = 150 ml) et le volume du sang cérébral (VSC = 150 ml).

L'augmentation du contenu hydrique du compartiment parenchymateux du cerveau met en jeu la loi de MONROE-KELLIE qui régit les relations pression-volume entre les trois compartiments intracrâniens : la cavité crânienne étant inextensible et son contenu incompressible, une augmentation de volume de l'un des compartiments entraîne nécessairement une diminution de volume de l'un ou des deux autres.

Chez un sujet couché, la PIC normale s'élève à 10 mm Hg ; on considère que le diagnostic d'HIC peut être posé lorsqu'elle dépasse 20 mm Hg.

La régulation de la PIC est dépendante de l'évolution des trois compartiments hydriques.

Le LCR est sécrété par le plexus choroïde (0,3 ml/h/kg) et résorbé au niveau des granulations de Pachioni à une vitesse qui dépend de la PIC.



En cas d'HIC, le volume de LCR diminue par augmentation de sa résorption, ce qui permet une certaine régulation de la PIC.

La courbe volume-pression établie par T.W. LANGFITT en 1966 traduit bien l'évolution clinique de l'HIC :

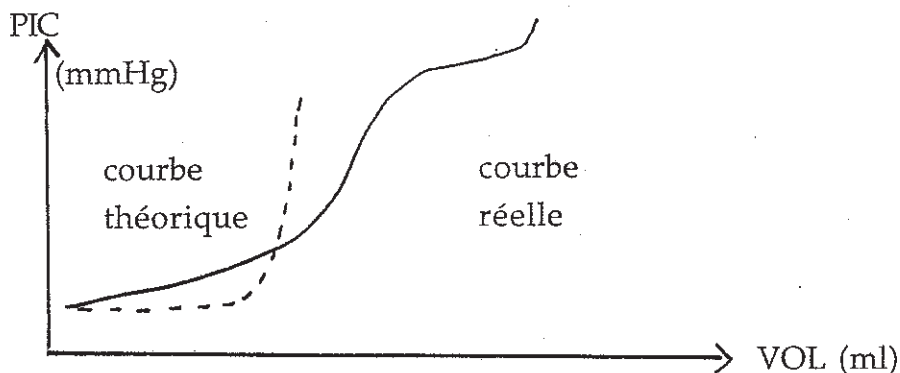
- dans la première partie de la courbe, l'augmentation de volume à l'intérieur de l'enceinte craniorachidienne n'entraîne pas de variation de la PIC, en raison de la résorption du LCR : c'est le stade de compensation.

- dans la deuxième partie, les possibilités de compensation s'épuisent et la PIC s'élève avec l'augmentation du volume de l'œdème.

- enfin, la PIC augmente de façon exponentielle pour une variation minime du volume intracrânien, par exemple, une élévation du VSC par hypercapnie.

Remarque :

La courbe réelle des variations de pression-volume recueillies au cours d'inflation du ballonnet épidural chez l'animal, diffère de la courbe théorique en raison des différences de compliances des trois compartiments. Mais en pratique, la courbe théorique peut être utilisée.



La sécrétion du LCR est proportionnelle au débit sanguin cérébral (DSC) : la diminution du DSC entraîne une réduction de la sécrétion et une baisse de la PIC.

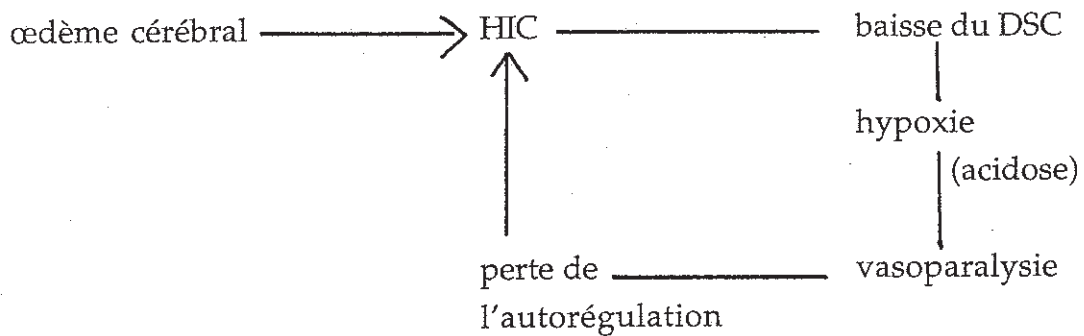
Le VSC est dépendant du DSC, lui-même adapté à la consommation en O_2 et en glucose, on dit qu'il y a couplage.

Le DSC et le VSC dépendent également de facteurs humoraux : la $PaCO_2$, la PaO_2 , le PH et aussi de la pression artérielle.

Les possibilités de contraction du VSC sont faibles, sa diminution est obtenue par la chasse du sang veineux contenu dans les sinus ou la vasoconstriction artérielle.

Quant au volume du parenchyme cérébral, il n'est pas capable d'adaptation rapide. Seules les gaines d'axones peuvent s'aplatir en cas d'HIC chronique.

En résumé, à l'échelon local, la principale modification engendrée par l'œdème cérébral est le retentissement vasculaire avec chute du débit sanguin, facteur d'ischémie et de vasoparalysie : la disparition de l'autorégulation aggrave encore l'ischémie et l'HIC.



Ce cercle vicieux peut aboutir à des situations extrêmes et dramatiques :

$$PPC = \bar{P}_a - \bar{P}_{IC} \quad ==> \text{si } \bar{P}_{IC} \nearrow, PPC \searrow$$

Si \bar{P}_{IC} continue à augmenter la PPC va chuter et entraîner, dans le pire des cas, l'arrêt circulatoire global.

Il faut donc conclure que d'une maladie locale, l'ischémie cérébrale peut conduire à un désordre général de l'organisme et à la mort du patient.

Si l'HIC continue son ascension, on pourra assister à un engagement cérébral amenant son cortège de troubles neurologiques (paralysie, coma), neurovégétatifs (troubles respiratoires et circulatoires) ainsi qu'endocriniens (glycémie, diabète insipide...)

L'issue, à ce stade, est le plus souvent fatale.

IV-CONCLUSION

L'histoire des recherches sur les mécanismes biochimiques de l'ischémie cérébrale et de l'œdème cérébral, est étroitement liée aux progrès méthodologiques, et les concepts physiologiques ont été périodiquement révisés à mesure que se perfectionnaient les techniques d'analyses.

Il persiste dans ce domaine une grande part d'incertitude et sur le plan thérapeutique, d'empirisme.

Nous allons pourtant tenter dans un deuxième chapitre d'aborder cette thérapeutique d'urgence ou plutôt ces thérapeutiques. Celles-ci se résument dans la plupart des cas à des traitements symptomatiques, puisque, hélas, jusqu'à ce jour, aucun véritable traitement de l'ischémie n'a abouti...

DEUXIEME PARTIE

2ème PARTIE :**LES THERAPEUTIQUES**

Dans cette seconde partie, nous allons préciser les traitements à envisager face au patient souffrant d'ischémie cérébrale.

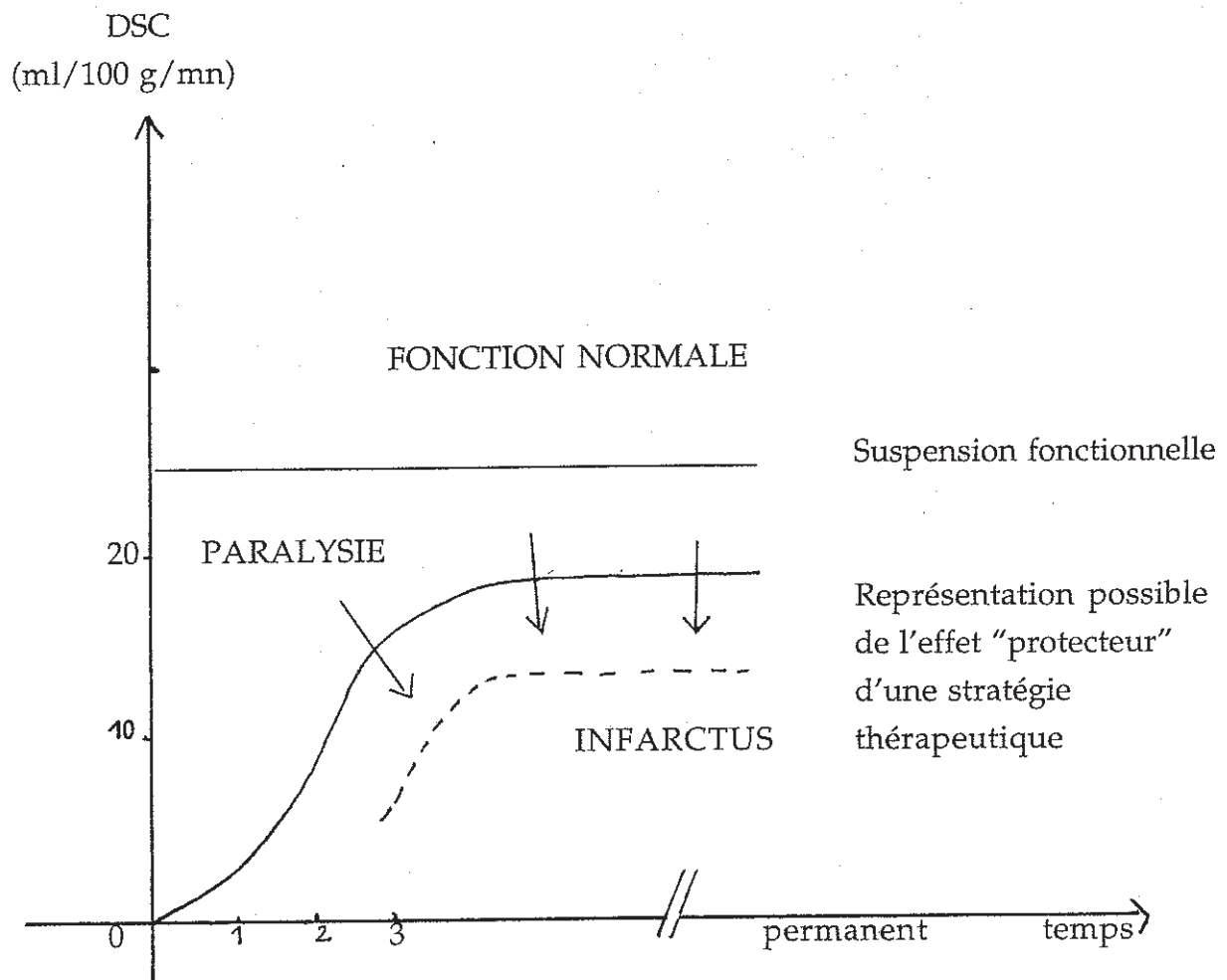
Pour ce faire, nous remercions le service de neurochirurgie de Limoges dirigé par Monsieur le Professeur RAVON, et en particulier, Monsieur TEXIER, médecin anesthésiste-réanimateur qui nous a guidé dans ce travail.

Seules, les thérapeutiques employées dans ce service seront, ici, abordées.

I-INTRODUCTION

Dans la zone où une ischémie profonde s'installe brutalement, la rapidité avec laquelle se déchainent les processus irréversibles que nous avons décrits ne laisse aucune chance à la thérapeutique.

On peut désigner comme "protection ou réanimation cérébrale" toutes les stratégies qui visent à déplacer la courbe marquant la limite entre ce qui est perdu (INFARCTUS) et ce qui est potentiellement viable (PENOMBRE).



Ces stratégies sont multiples, depuis les médicaments capables de limiter tel ou tel processus biochimique destructeur jusqu'aux manœuvres de ventilation.

On va donc opter pour un traitement s'adressant à la zone de pénombre visant à rendre à sa périphérie un fonctionnement normal et à limiter l'infarctus au niveau des zones à débits limités.

Or, puisqu'au niveau de ces zones, le passage aux altérations irréversibles des neurones est lié à la durée de l'ischémie, le traitement devra intervenir dès que possible.

Cependant, l'ischémie cérébrale peut présenter des expressions cliniques très différentes :

- une lacune pourra, par exemple, ne donner aucune symptomatologie ;
- au contraire, une ischémie cérébrale localisée d'allure bénigne au départ, pourra évoluer vers un état neurologique catastrophique, par détérioration de proche en proche. Cette situation nécessite des mesures thérapeutiques et de réanimation très complexes.

Les attitudes thérapeutiques différeront donc, aussi, selon qu'on a :

- un patient ayant une ischémie très localisée, sans retentissement général, avec simplement quelques troubles neurologiques : déficit moteur, troubles sensitifs localisés ;

et

- un patient comateux avec une ischémie beaucoup plus étendue accompagnée d'un œdème et d'une HIC.

Bien entendu, on ne citera pas tous les stades intermédiaires entre ces deux cas extrêmes.

Ce qu'il faut retenir, c'est qu'une ischémie peut présenter différents stades de gravité qui ne nécessitent pas tous, heureusement, l'ensemble des traitements qui vont être évoqués par la suite.

Mais pour pouvoir présenter le plus grand nombre de thérapeutiques possibles, nous n'allons retenir que l'un des cas les plus graves, en essayant d'envisager toutes les complications qui peuvent surgir.

Considérons un patient comateux, présentant une ischémie cérébrale avec apparition récente d'un œdème.

II-PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Dès son arrivée dans le service spécialisé, le patient devra être placé sous monitoring :

* Monitoring hémodynamique (pour les cas graves),

- mesure de la PIC pour tenter de la maintenir inférieure à 20 mm Hg,
- mesure de la pression artérielle systolique (maintien d'une valeur stable voisine ou légèrement supérieure à la P. A. habituelle),

--> connaissance de la pression de perfusion :

$$PPC = \overline{Pa} - \overline{PIC}$$

Il faut maintenir une PPC largement supérieure à 50 mm Hg.

- mesure de la P.V.C. (pression veineuse centrale) pour obtenir une volémie efficace.

* Monitoring électrophysiologique

- . E.E.G. : s'il y a le moindre doute sur l'existence de crises convulsives infracliniques.

* Monitoring métabolique

- . mesure du taux de saturation en O₂ dans le golfe de la jugulaire interne (uniquement dans les cas graves) : SjO₂.

* Surveillance biologique

- . Contrôle de l'ionogramme sanguin et urinaire (1 f/j en moyenne), avec si possible :

- électrolytes normaux,
- 290 < osmolarité < 310 mmol/l.

. Hématocrite (si possible entre 30 et 35 %).

. Gaz du sang (2 f/j si besoin) avec :

PaO₂ > 100 mm Hg

PaCO₂ ≈ 35 mm Hg.

. Glycémie : plusieurs dextros/j.

* Dans certains cas, doppler vasculaire transcrânien :

Pour évaluer les variations de vitesse : ce qui peut constituer dans certains cas, une appréciation des variations de débits sanguins cérébraux dans le territoire considéré.

* Importance de la posture du patient (63)

Cette posture devra amener, si possible, une diminution de la PIC et une augmentation du retour veineux.

Elle sera choisie comme celle qui donne la PIC la plus basse sans retentissement hémodynamique, en particulier sur la P.P.C.

Dans tous les cas, il faudra proscrire :

- une hyperextension de la tête,
- une position assise trop prononcée,
- une rotation de la tête.

Si le patient présente une mauvaise hémodynamique, la P.P.C. sera meilleure en décubitus dorsal strict.

Dans le cas contraire, on favorisera une meilleure respiration et un meilleur drainage veineux en choisissant la position assise (20 à 30 ° par rapport au plan de la table).

III-AXES THERAPEUTIQUES

En s'appuyant sur la physiopathologie, on proposera comme thérapeutique :

1-La prévention et la correction minutieuse des désordres généraux capables d'aggraver la situation initiale (troubles de l'hématose, désordres tensionnels, hypertension ou hypotension veineuse, hyperthermie et désordres hydro-électrolytiques).

2-La réduction de l'œdème et de l'HIC
(déshydratation cérébrale, réduction du VSC quand c'est possible).

3-La "protection cérébrale" avec l'usage de sédatifs associés à une hypothermie légère.

4-Les traitements adjuvants.

5-L'ébauche d'une thérapeutique anti-ischémique proprement dite.

III-1-Prévention et correction des troubles généraux

a) Maintien d'une hématose correcte

Une ventilation et une oxygénation satisfaisantes sont des éléments essentiels pour toute réanimation d'urgence.

Il est capital d'éviter toute hypercapnie ou hypoxie qui pourrait entraîner une acidose et/ou une HIC supplémentaire(s).

En cas de besoin, on utilisera une ventilation contrôlée qui aura pour but de maintenir au moins une normoxie et une capnie normale ou à la limite inférieure à la normale.

Les fractions inspiratoires en oxygène et les constantes ventilatoires seront adaptées pour atteindre cet objectif.

On tentera d'atteindre :

- $30 < PaCO_2 < 35$ mm Hg.
- $100 < PaO_2 < 200$ mm Hg.
- $7,35 < pH < 7,45$.

Par ordre, on fixera une $PaCO_2$ environ à 35 mm Hg, puis on jouera sur la PaO_2 pour l'amener à 100/150 mm Hg et maintenir un pH correct.

L'hypocapnie amène une alcalose qui augmente l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine : l'oxygène est donc moins disponible, d'où un risque d'hypoxie tissulaire d'autant plus que l'hypocapnie diminue le débit sanguin cérébral : 2ème cause d'hypoxie.

La SjO_2 permet de se rendre compte si le cerveau reçoit assez, suffisamment, ou trop d' O_2 .

L'hyperventilation de routine quant à elle, a été peu à peu abandonnée. Elle n'est actuellement licite que si $SjO_2 > 70$ à 80 % (témoin d'un hyperdébit par rapport à la demande métabolique).

La ventilation contrôlée présente de plus, d'autres intérêts comme :

- celui de limiter les inhalations par l'intubation,
- celui de pouvoir administrer des sédatifs à doses fortes sans risquer une dépression respiratoire,
- celui de prévenir une éventuelle décompensation respiratoire car celle-ci, que son début soit rapide ou insidieux, échappe souvent à la surveillance clinique.

b) Maintien d'une pression artérielle stable

Les données physiopathologiques nous mettent en garde aussi bien, contre les accès hypertensifs majeurs générateurs d'œdème vasogénique que contre les chutes tensionnelles qui peuvent aggraver une ischémie pré-existante.

La perte de l'autorégulation cérébrale justifie un maintien de la pression artérielle, et en particulier de la pression artérielle moyenne à des valeurs stables et suffisantes.

Le but principal de ce maintien de la pression artérielle moyenne est d'obtenir une PPC suffisante (70 mm Hg au moins).

Si besoin, on procèdera à une expansion volémique (à condition de maintenir, si possible, un hématokrite compris entre 30 et 35 %).

On utilisera, donc, dans ce but des solutés de remplissage jouant le rôle de substituts du plasma.

Le substitut choisi devra être apyrogène, sans incidence majeure sur les systèmes coagulolytiques, non immunogène et ne pas interférer sur la détermination du groupe sanguin (surtout en cas d'urgence).

Le pouvoir de remplissage des substituts du plasma est lié à la taille des molécules constituant la solution.

C'est ainsi que les cristaalloïdes (ex : Ringer Lactate) constitués de molécules très petites, diffusant très vite hors du compartiment vasculaire n'ont qu'un pouvoir de remplissage modeste et au prix d'une inévitable augmentation de l'eau interstitielle.

Le pouvoir d'expansion volémique des substituts du plasma est lié au développement d'une pression osmotique ; l'importance de cette pression dépend du nombre de molécules dans la solution.

Le pouvoir d'expansion dépend également des interférences de la solution avec les mouvements et le métabolisme de l'albumine. C'est ainsi que le retentissement de la perfusion d'un substitut colloïde (dextran, gélatine, HEA) sur le pool d'albumine circulant est d'autant plus important et durable que le produit a une demi-vie vasculaire prolongée et qu'il est en concentration fortement hypertonique.

L'efficacité hémodynamique des substituts du plasma est liée au remplissage et à l'expansion volémique, aux modifications de la viscosité mais aussi à l'hémodilution et à la baisse de l'hématocrite (attention pas d'hématocrite inférieure à 30 %) qu'elle entraîne et qui est responsable d'une baisse importante des résistances à l'écoulement, facteur d'amélioration du retour veineux et du débit.

$$DSC = K.1/RVC \text{ (résistances vasculaires cérébrales).}$$

Si RVC diminue alors DSC augmente surtout semble-t-il, dans les régions entourant la zone ischémique (zone dite de pénombre).

NB : Les substituts colloïdes sont susceptibles de déclencher des accidents anaphylactoïdes : environ 3 à 4 pour 1000 flacons perfusés (moins pour les HEA).

Le choix des solutés nous est donc proposé entre :

- **Les cristalloïdes** : l'administration de Ringer Lactate, légèrement hypotonique par rapport au plasma a tendance à augmenter l'eau cérébrale et la pression intracrânienne (PIC). Ce n'est pas le cas du sérum salé (NaCl 0,9 %) qui a une osmolarité* de 308 mOsm/l. L'osmolalité** du Ringer Lactate est de 254 Osm/Kg, celle du NaCl de 304 MOsm/Kg : ce qui donne l'avantage au NaCl à 0,9 %.

* **Osmolarité** : elle se mesure en unité de volume ; c'est la somme en mmol de ses solutés.

** **Osmolalité** : elle se mesure par unité de poids ; elle tient compte de l'agrégation de particules dans la solution : c'est le reflet le plus exact de la charge osmotique.

- Les solutés hypertoniques : le mannitol à 20 % que nous retrouverons plus loin dans cette seconde partie.

- Les solutions macromoléculaires.

* L'albumine souvent abandonnée car son coût est élevé et ses avantages par rapport aux HEA, pas toujours évidents.

* Les dextrans produits par l'action des lactobacilli sur le sucrose ; les dextrans sont des polysaccharides de hauts poids moléculaires qui agissent comme les colloïdes. Par leur pression oncotique, ils augmentent le volume plasmatique de 80 à 120 %. Mais ils ont de nombreux effets secondaires : allongement des taux de prothrombine et de saignement, réactions anaphylactiques.

* Les hydroxy-ethyl-amidons (HEA)

Ce sont ceux qui ont été choisis par le service de neurochirurgie de Limoges : HEA de P.M. 200 000 (type Elohès*).

Les HEA se composent de molécules d'amylopectines substituées dans un pourcentage variable par des molécules d'amidon. Leur demi-vie est plus longue que celle de l'albumine : l'augmentation de volume reste inchangé au bout de 6 heures et leur demi-vie est de 22 heures. Le volume engendré est supérieur au volume perfusé. Compte tenu de leur demi-vie, de leur pouvoir d'expansion volémique, de l'absence d'accidents allergiques et de leur prix, les HEA sont souvent privilégiés par rapport aux autres solutés.

Remarques :

1-Il existe des HEA à 6 % de P.M. 450 000, plus anciens, comme le PLAMASTERIL* et beaucoup moins utilisés que les HEA précédemment cités car ils seraient responsables d'effets défavorables sur la coagulation.

2-En cas de besoin, on pourra aussi utiliser des amines pressives (dopamine, levophed (NA)).

c) Maintien de l'équilibre acido-basique (32)

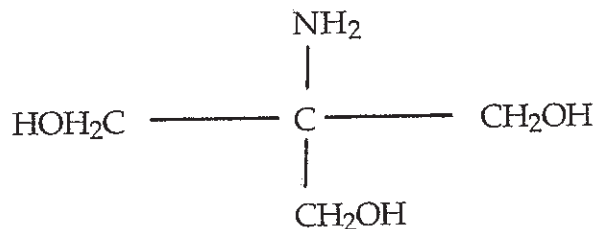
afin de maintenir $7,35 < \text{pH} < 7,45$.

Lors d'un épisode ischémique, nous savons qu'il y a accumulation de lactates avec création d'une acidose métabolique. Cette situation représente probablement un facteur de gravité en terme de survie et de séquelles neurologiques. Cette acidose justifie, dès l'obtention du premier chiffre de pH artériel :

- une alcalinisation par un médicament tampon comme le THAM qui est le tampon idéal puisqu'il alcalinise, et l'organisme et le tissu cérébral, contrairement au bicarbonate qui ne passe pas la BHE.

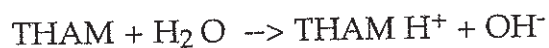
Le THAM* = tris-hydroxy-méthyl-amino-méthane.

Formule développée :

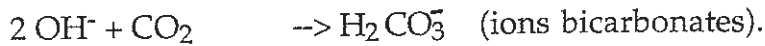


C'est un produit doué d'un fort pouvoir tampon utilisé surtout dans les acidoses métaboliques. Il est utilisé en neurologie car il passe la barrière hémato-méningée. C'est un alcalinisant cellulaire. La solution utilisée est 0,3 M et doit être injectée sur une voie veineuse centrale. Il conviendra de surveiller régulièrement le pH artériel, la kaliémie et la glycémie.

Le THAM agit avec H_2O pour former :

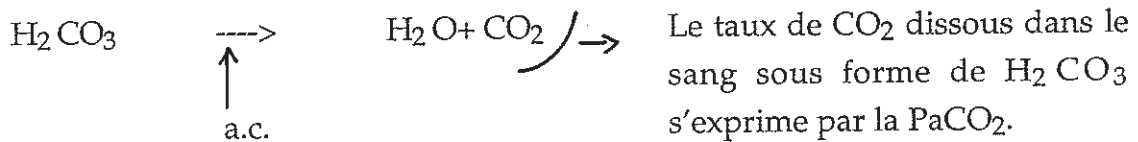


Puisqu'il y a réaction avec le CO_2 produit par le catabolisme :



Le rendement de l'hydrolyse du THAM dépend du pH du milieu : ainsi à $\text{pH} = 6,9$, un litre de THAM 0,3 M correspond à 270 mEq de bicarbonates et seulement 210 mEq à $\text{pH} = 7,4$.

Les ions H^+ liés aux H_2CO_3 sont éliminés par voie respiratoire, sous l'action de l'anhydrase carbonique :



En cas d'alcalose métabolique (excès d'ions bicarbonates), il faut :

- s'assurer qu'il n'y a pas d'hypokaliémie ;

un apport de K^+ corrigerait, alors, cette alcalose métabolique : 3K^+ étant échangés au niveau de la cellule avec 2Na^+ et 1H^+ ; H^+ qui neutraliserait l'excès de bicarbonates.

- s'il n'y a pas hypokaliémie,

on pourra utiliser le **DIAMOX* (acétazolamide)** qui est un diurétique inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Il corrige l'alcalose métabolique en amenant l'élimination urinaire des bicarbonates.

Le DIAMOX* a, aussi, une action antisécrétoire sur les plexus choroïdes, réduisant ainsi, la sécrétion de LCR (de 40 à 70 %). Cette propriété pourra être exploitée dans la lutte contre l'H.I.C.

d) Maintien d'une glycémie proche de la normale

Durant l'ischémie, l'hyperglycémie (glucose > 6,7-8,6 mmol/l) augmente le contenu cérébral en glucose, elle augmente aussi l'acidose, le volume de l'infarctus et celui de l'œdème. L'hyperglycémie aggrave le pronostic (40, 43).

L'oxydation du glucose par la glycolyse et le cycle de Krebs est la source principale d'énergie dans le SNC. Le taux de glucose dans le tissu cérébral est inférieur à celui du plasma :

$$\frac{[\text{glucose}] \text{ cérébral}}{[\text{glucose}] \text{ plasmatique}} = 0,2 \text{ à } 0,3 \text{ du fait de la BHE.}$$

En effet, le glucose est transporté à travers la BHE par un mécanisme réglé par la constante de Michaelis pour le glucose (7-8 mmol). Pour cette raison la vitesse de transport change de façon très importante lorsque les taux plasmatiques sont inférieurs à 7-8 mmol.

Au niveau cellulaire, des mécanismes de transport sont capables d'introduire le glucose dans le tissu nerveux malgré des concentrations plasmatiques très basses.

Dans les conditions ischémiques, la glycolyse stimulée par un taux réduit d'ATP augmente le transport du glucose et l'accumulation de lactates et de H⁺.

Il faut donc lutter rapidement contre toute hyperglycémie. On utilisera l'insuline, hormone hypoglycémiante en solution diluée sur du PLASMAGEL* (pour une meilleure fixation de la molécule d'insuline), dosée à une unité/ml. Cela permettra d'ajuster avec soin la posologie à la glycémie. Le protocole de départ sera le suivant mais on l'adaptera à chaque nouveau patient :

2 g : 7 U/h	
1,8 g : 5 U/h	<u>surveillance</u> : une dextro toutes les heures
1,6 g : 3 U/h	
1,4 g : 1 U/h	
1,2 g : 0,5 U/h	

Il faudra aussi guetter tout signe d'hypoglycémie.

On tentera donc de maintenir une glycémie proche de la normale (ou au moins < 1,8 g), avec :

- l'introduction de l'insulinothérapie en cas d'hyperglycémie,

- apport glucidique modéré,
- apport hydrique modéré : 30 à 40 ml/kg.

e) Lutte contre l'hyperthermie (69)

Il a été, en effet, démontré des variations parallèles entre la profondeur du coma et l'hyperthermie.

L'hyperthermie augmente la consommation d'oxygène et le métabolisme cellulaire. Elle aggrave la défaillance énergétique et accélère aussi la production de LCR. A 41°C, la fièvre lèse directement le parenchyme cortical ; à 42° des coagulopathies apparaissent.

L'aspirine, bien que plus efficace, sera délaissée car elle est trop agressive pour la muqueuse digestive (risque d'ulcère de stress). On utilisera le paracétamol : PRO-DAFALGAN* inj (proparacétamol) : 3 x 2g/24 heures.

Le proparacétamol est un bioprécurseur du paracétamol. Il est rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques et libère son paracétamol constitutif dès la fin de l'administration par voie I.V.

f) Cas d'un diabète insipide (57, 66)

Le diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible est dû à une absence de synthèse hypothalamique ou à un défaut de sécrétion post hypophysaire de l'hormone antidiurétique (ADH) correspondant à l'arginine vasopressine.

Ce diabète insipide est quelquefois secondaire au phénomène d'ischémie cérébrale localisée à la région hypothalamique.

Pour traiter ce diabète insipide, rapidement menaçant pour le pronostic vital, surtout chez le comateux, on emploiera :

LE MINIRIN* (acétate de desmopressine trihydraté).

La substance active de MINIRIN* est la 1-desamino-8-D-arginine-vasopressine qui est un analogue synthétique de l'hormone naturelle, l'arginine desmopressine.

Le MINIRIN* (ampoule à 4 µg) est doté d'une quasi absence d'effet vasopresseur et d'une activité antidiurétique prolongée. Après injection d'une dose de 1 à 4 µg en IV, la réponse antidiurétique est précoce (15 à 30 mn) et dure 5 à 20 heures selon la dose.

Dès la découverte de ce diabète, on procédera à une injection de 2µg puis à la seringue autopulsée, on administrera les 2 µg restant, sur 24 heures. Il est possible de moduler la posologie en fonction des besoins. Une rééquilibration hydrique sera pratiquée en fonction de la diurèse et de l'ionogramme sanguin pour compléter le traitement.

Le diagnostic sera posé grâce à la mise en évidence d'une polyurie avec eau libre accompagnée d'une hyperosmolarité plasmatique :

- osmolarité des urines très inférieure à celle du plasma
- et natrémie très supérieure à la normale.

g) En présence d'HTA

Les poussées d'HTA associées à la perte de l'autorégulation cérébrale et à la lésion de la B.H.E. ont pour conséquence d'augmenter l'œdème cérébral et d'aggraver l'HIC. Inversement, un traitement intempestif de l'HTA a pour effet de réduire dramatiquement la PPC.

Il faudra aussi tenir compte de l'âge du patient, savoir si son HTA était connue, si elle était traitée, stabilisée avant l'accident. Enfin, il faudra observer comment elle est supportée par le patient (importance de la P.P.C.).

C'est pourquoi, on ne s'avancera pas à donner une valeur seuil à partir de laquelle l'HTA doit être traitée : tout dépend du patient qu'on a devant soi et du stade atteint par la maladie.

Le traitement devra donc être prudent et fonction de la cause. On distingue plusieurs étiologies dont :

- une hypercapnie-hypoxémie en relation avec le coma : l'intubation et la ventilation suppriment ce facteur ;

- un syndrome douloureux nécessitant des antalgiques ;
- un effet Cushing : il conviendra dans ce cas, de traiter en priorité l'H.I.C.
- un dérèglement des centres vasomoteurs du tronc cérébral après engagement ou lésion traumatique directe associée à des mouvements hypertoniques.

On emploiera alors, avec prudence :

- l'EUPRESSYL* (urapidil)

- amp de 5 ml à 25 mg
- amp de 10 ml à 50 mg.

C'est un vasodilatateur α_1 très efficace, qui doit être utilisé avec précaution pour éviter tout risque d'hypotension.

Il agit par l'intermédiaire du blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques périphériques postsynaptiques et par un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle et du tonus sympathique : il crée une inhibition des récepteurs α_1 adrénrgiques et une stimulation des récepteurs 5HT₁ sérotoninergiques.

Chez l'hypertendu, ces effets se traduisent rapidement par une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique, sans augmentation reflexe de la fréquence cardiaque.

Lors de l'administration de l'urapidil en I.V., on a mis en évidence aucune élévation de la PIC, mais un respect des paramètres hémodynamiques intracrâniens.

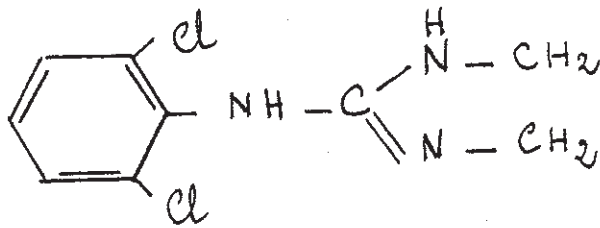
pour le pousse-seringue électrique : 100 mg (2 amp à 50 mg) dans 50 ml de NaCl.

dose initiale : 2 mg/mn soit 1 ml/mn au pousse-seringue électrique.

dose d'entretien : 2 à 30 mg/h soit 5 à 15 ml au pousse-seringue électrique.

- Le CATAPRESSAN* (clonidine) (33, 36)

amp de 1 ml dosées à 0,15 mg



C'est un antihypertenseur d'action centrale : c'est un dérivé α -sympathomimétique qui agit sur le centre bulbaire de contrôle de la tension artérielle dont il abaisse le tonus tout en conservant intacts les circuits réflexes. Cette action se traduit sur le plan clinique par une baisse tensionnelle en rapport avec la posologie.

La diminution porte sur la pression systolique et diastolique.

Après l'administration IV, l'action débute au bout de 2 à 5 mn et persiste environ 4 heures.

Ce traitement ne doit théoriquement pas dépasser 8 jours.

Son administration se fera de préférence au pousse-seringue électrique. Toutefois, si l'IV directe est nécessaire, elle sera poussée lentement (7 à 10 mm) afin d'éviter toute stimulation des récepteurs alphavasculaires pouvant entraîner une vasoconstriction transitoire parfois génératrice d'une brève montée tensionnelle.

La posologie sera fonction de la tension artérielle et du malade ; elle sera réajustée en fonction des réponses obtenues.

Si TA > 20 : 4 ml/h soit 0,60 mg/h

Si TA > 18 : 2 ml/h soit 0,30 mg/h.

Si TA > 17 : 1 ml/h soit 0,15 mg/h.

Si TA > 16 : 0,5 ml/h soit 0,075 mg/h.

Si TA < 16 : 0.

Cette thérapeutique devra être associée à la surveillance minutieuse de la T.A. toutes les unes, puis deux, puis trois heures.

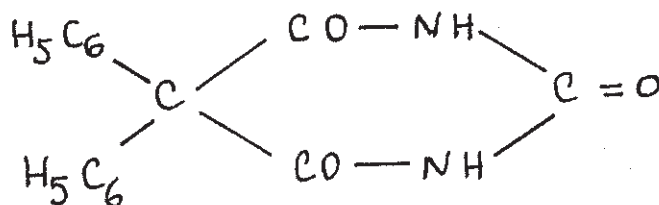
h) Prévention des crises comitiales

Il faut éviter les crises d'épilepsie car elles augmentent le débit sanguin régional et aggrave l'H.I.C. Un des dangers reste les crises infracliniques qui peuvent passer inaperçues.

On pourra utiliser :

- Le GARDENAL* (phénobarbital)

dont la formule développée est :

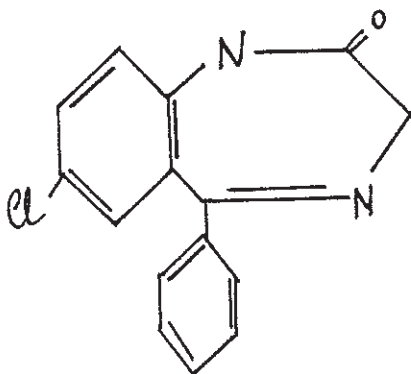


amp inj. à 40 mg.

Il appartient à la classe des barbituriques. Il est utilisé en IV. Son action débute 5 mn après l'administration.

- Le VALIUM* (diazépan) (21)

formule :



amp inj. dosées à 10 mg.

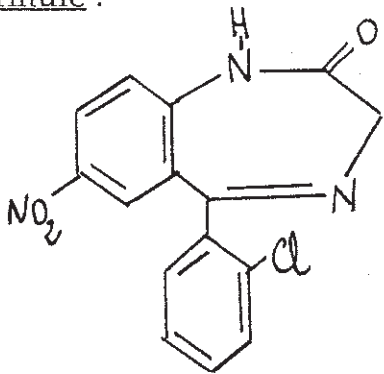
Il appartient aux B.Z.D.

Il réduit l'incidence et la sévérité des lésions neurologiques. Cet effet protecteur de membrane est dû à sa capacité de réduire la CM RO_2 .

Son utilisation se trouve limitée par sa seule demi-vie, un peu trop longue (32 heures).

- Le RIVOTRIL* (clonazépan)

formule :



amp inj. dosées à 1 mg.

Cette B.Z.D. sera réservée aux cas d'épilepsies rebelles.

D'autres composés pourraient être utilisés comme :

- la DEPAKINE* (acide valproïque)
- le TEGRETOL* (carbamazépine)
- le DILANTIN* (phénytoïne),

mais ce n'est pas le cas, dans le service de Limoges. Ils sont peu utilisés du fait d'une maniabilité insuffisante et d'effets secondaires gênants dans cette indication (risque d'encéphalopathie par exemple).

III-2-Réduction de l'œdème cérébral et de l'HIC

a) Lutte contre l'œdème

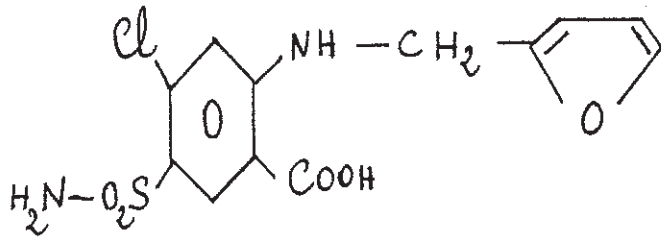
On emploiera :

- Le LASILIX* (furosémide) (28, 42)

L'administration (environ 40 mg) se fera à la seringue autopulsée, à débit constant, pour éviter un effet diurétique trop important qui pourrait entraîner une baisse de la pression artérielle trop conséquente.

Le LASILIX* est un diurétique de l'anse de Henlé.

Il a pour formule développée :



amp inj. à 20 mg

Il exerce son action sur la branche ascendante de l'anse de Henlé. Il déprime la réabsorption du Na^+ à ce niveau et inhibe ainsi totalement la concentration et partiellement la dilution.

En plus de son effet diurétique hypokaliémant, il inhibe la sécrétion du plexus choroïde et par conséquent améliore le gradient de pression négatif qui draine l'œdème cérébral extracellulaire vers le ventricule.

Des études menées en 1979, ont montré que le furosémide était capable d'inhiber certains transporteurs ioniques dont l'activité est au moins partiellement en cause dans l'œdème cérébral intracellulaire des astrocytes.

Globalement, il semble que le furosémide, à la différence des solutés hypertoniques, diminue efficacement le contenu en eau des foyers de l'œdème central et non pas du cerveau sain.

Souvent le LASILIX* est associé au mannitol pour éviter les effets rebond de ce dernier.

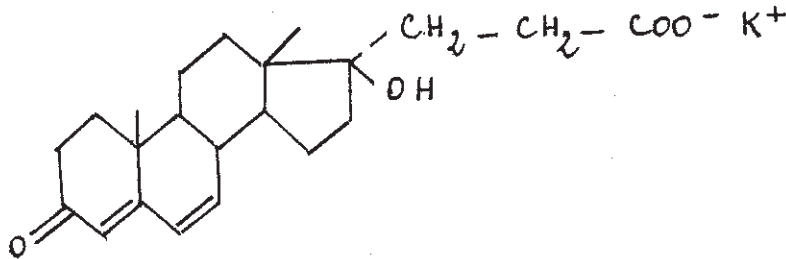
Lors de l'emploi de ce diurétique une surveillance régulière sera effectuée par :

- un contrôle de la pression artérielle,
- un contrôle de la kaliémie et surtout de la natrémie,
- un contrôle des ionogrammes sanguins et urinaires.

Il sera souvent associé à :

- La SOLUDACTONE* (canrénoate de potassium)

La formule développée de sa molécule est la suivante :



amp. inj. à 100 et 200 mg.

La SOLUDACTONE* possède une activité antialdostérone rénale : natriurétique et épargneur potassique (association bénéfique avec le LASILIX* qui est hypokaliémant).

Elle entre en compétition avec l'aldostérone : action diurétique et antihypertensive faibles.

Outre l'effet rénal, la SOLUDACTONE* a son action propre puisqu'elle passe la barrière méningée et a été retrouvée au niveau du tissu cérébral. Elle agirait, semble-t-il, au niveau du cycle de Krebs où l'ensemble des enzymes est augmenté. Ceci stimulerait le transport actif du sodium au niveau des cellules : ce serait l'action antioedémateuse vraie de la molécule.

On utilise des doses de 200 mg x 3 à 4 fois par jour en I.V.D.

Cette spironolactone est aussi un puissant inhibiteur de la sécrétion du LCR : d'où là encore, comme pour le LASILIX*, création d'un gradient de pression entre les zones tissulaires et les ventricules, améliorant ainsi le drainage du liquide d'œdème vers les ventricules.

b) Réduction de l'HIC

Le diagnostic d'HIC est posé si la PIC est de l'ordre de 15 mm de Hg.

Les médicaments de choix dans ce traitement sont les solutés hypertoniques.

L'effet le plus manifeste de ces solutés est lié au gradient osmotique qu'ils induisent : l'augmentation de l'osmolarité sérique crée un appel d'eau aux dépens du parenchyme cérébral et du LCR, entraînant une diminution de volume de ces deux secteurs intracrâniens et du coup, un abaissement de la PIC. La chute de pression obtenue est dose dépendante, d'autant plus importante que la molécule injectée est petite, d'autant plus abrupte que l'injection est plus rapide, d'autant plus durable que la molécule reste plus longtemps dans le secteur vasculaire parce qu'elle est faiblement excrétée, métabolisée.

Cet effet osmotique ne peut intervenir que si les barrières sont intactes, jouant le rôle de membranes semi-perméables.

Si la BHE est altérée, on peut prévoir que la molécule injectée pénétrera, au contraire, le tissu œdématié, créant à ce niveau un appel d'eau supplémentaire et donc une aggravation de l'œdème accompagnée d'une augmentation de la PIC. Ce phénomène est décrit comme "phénomène rebond de la PIC".

Ainsi, les médicaments hypertoniques agissent toujours sur la PIC en diminuant les volumes intracrâniens (volume parenchymateux, volume du LCR).

Il s'agit d'un effet physique simple quantitativement lié à la présence de la molécule dans le secteur vasculaire.

On utilisera le **MANNITOL*** (60), alcool du mannose à 6 atomes de carbone, qui est très voisin de la molécule du glucose mais n'est pas du tout métabolisé.

On utilise le mannitol à 20 % en flashes : 50 à 100 ml puis 25 à 50 ml toutes les 3 à 5 heures.

Ces injections rapides, répétées en fonction des variations de la PIC enregistrée en continu, sont souvent préférées à l'administration à débit constant (500 ml/24 h) qui expose davantage au phénomène d'échappement.

NB : Il semblerait qu'il soit, aussi, un piègeur de radicaux libres.

L'utilisation du **NaCl hypertonique** (de 7 à 20 %) est en cours d'évaluation, son administration se ferait par bolus de 5 à 10 ml...

III-3-La "protection cérébrale" (7, 18)

Elle consiste à réduire l'activité du tissu nerveux, pour lui permettre de mieux supporter l'ischémie, l'œdème et les effets délétères de l'HIC.

On espère ainsi éviter des nécroses cellulaires ou simplement la surproduction d'acide lactique, source d'œdème vasogénique et cytotoxique, ou encore la libération des radicaux libres.

Cette mise au repos cellulaire peut être obtenue par l'emploi conjugué de sédatifs et de l'hypothermie.

a) La sédation

Elle vise donc à diminuer les besoins énergétiques des tissus.

Elle sera modérée si elle s'adresse :

- au traitement de l'agitation ou des mouvements anormaux : à la prévention de toute crise d'épilepsie (cf précédemment),
- à la création d'une anxiolyse et d'un état d'amnésie : obtention d'un "confort psychologique",
- à la réalisation de l'adaptation aux respirateurs.

Elle sera modérée à forte si on recherche, en plus, l'hypothermie ou s'il y a souffrance axiale. Pour augmenter cette sédation on pourra associer plusieurs médicaments : hypnotiques, neuroleptiques, antalgiques, par exemple (comme dans le mélange de LABORIT).

A-Cas particulier des barbituriques (58, 67)

L'introduction des barbituriques se propose, dans son principe, de diminuer la consommation d'énergie dans les situations de crises induites par l'agression.

Les effets métaboliques globaux des barbituriques sont bien connus : baisse jusqu'à 50 % (selon la posologie) de la consommation d'O₂, baisse corrélative du débit sanguin cérébral à PaCO₂ constante, baisse de la pression intracrânienne.

On assiste, en fait, à une chute des besoins en O_2 parallèle à la chute du niveau de fonctionnement des transports ioniques habituellement nécessaires à la fonction nerveuse, ici, paralysée. La valeur protectrice des barbituriques tiendrait à l'inhibition neuronale globale et profonde qu'ils entraînent. Ils éviteraient que l'énergie disponible soit utilisée au maintien d'une activité fonctionnelle sans intérêt vital et la réserveraient pour des activités fondamentales de la survie cellulaire : maintien des gradients ioniques, synthèses indispensables.

Mais cette hypothèse n'a jamais été vérifiée. L'action des barbituriques est pourtant certaine : on sait qu'ils diminuent significativement l'importance de l'œdème vasogénique ; cet effet étant lié à la baisse de pression capillaire qu'ils induisent.

De nombreux travaux ont montré la valeur des barbituriques sur les deux grands mécanismes de destruction membranaire : les peroxydations et les attaques provoquées par le Ca^{2+} .

Les barbituriques ont été présentés comme des pièges à radicaux libres sur la base d'un certain nombre d'observations circonstanciées et indirectes : on sait, par exemple, que les barbituriques protègent contre les radiations ioniques dont l'action met en jeu des radicaux libres. On a pu montrer, sur un modèle ischémique, que les barbituriques diminuent la consommation d'acide ascorbique et la libération d'acides gras polyinsaturés. Ces arguments restent, en fait, indirects. En étudiant, *in vitro*, l'activité antioxydante de différents barbituriques, tous connus pour leurs effets protecteurs équivalents dans l'ischémie : phénobarbital, pentobarbital, thiopentotal, des résultats positifs n'ont été obtenus que pour le seul thiopentotal.

Une autre hypothèse met en jeu le rôle des barbituriques dans le blocage des canaux calciques : ils empêcheraient l'invasion cellulaire par le Ca^{2+} et préviendraient ainsi les destructions lipidiques qui en sont la conséquence. Deux types d'arguments appuient cette hypothèse : d'une part l'action préventive des barbituriques sur la libération des acides gras libres dans les modèles ischémiques a été clairement démontrée, d'autre part, dans le contexte des travaux pour comprendre l'action des barbituriques dans l'épilepsie, on admet que les effets synaptiques des barbituriques sont au moins pour une part, en rapport avec un blocage des canaux calciques empêchant l'exocytose des neurotransmetteurs.

Cependant, leurs effets secondaires peuvent être limitants pour leur utilisation (incompétence cardio-circulatoire, immunodépression) et ce, pour une efficacité réelle pas toujours fidèle. On évitera les composés dextrogyres car ils se sont montrés convulsivants et sans aucun effet protecteur, semble-t-il.

Outre le GARDENAL* (déjà abordé dans la prévention des crises comitiales), on utilise, pour une sédation profonde, le NESDONAL* (thiopental). Ce dernier est très employé, en anesthésie, surtout lors du passage d'un cap difficile.

B-Autres

* Les B.Z.D. (9, 51)

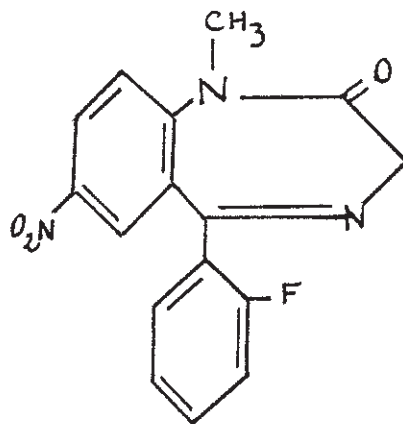
Elles sont, en général, très intéressantes car en augmentant l'inhibition des neurones à récepteurs de type GABA, elles s'opposent aux transmissions synaptiques : ainsi la charge énergétique cellulaire restante est utilisée pour la maintenance du neurone.

Aussi bien, en terme de survie qu'en terme de degrés de récupération, les résultats sont significatifs.

Ainsi, emploiera-t-on :

- Le NARCOZEP* (flunitrazépan) (25, 44)

formule :

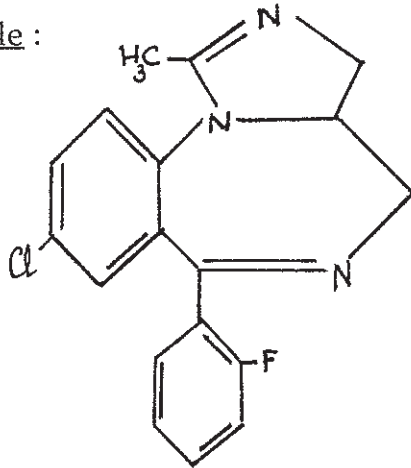


amp. inj. dosées à 1 mg/ml.

C'est une BZD qui, en plus de ses propriétés anxiolytiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes exerce dans un bref délai (1 à 3 mn) une action hypnotique inductrice et sédatrice. Elle compte parmi les plus puissantes et les plus sûres.

- L'HYPNOVEL* (midazolam) (3, 19, 20, 47)
(surtout en prémédication).

formule :



amp. inj. dosées à 5 mg/1ml.
5 mg/5 ml.
50 mg/ 10 ml.

C'est une BZD à demi-vie d'élimination courte (2 à 3 heures). Elle entraîne la réduction en parallèle du DSC et de la $CMRO_2$ (diminution d'environ 35 % avec 0,25 mg/kg), la baisse du VSC et donc de la PIC : la PPC se trouve du même coup améliorée.

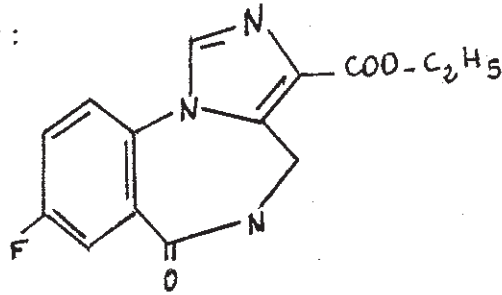
C'est une BZD très intéressante.

Rq : Risque d'insuffisance surrénalienne en usage prolongé --> apport de glucocorticoïdes.

- Intérêt de l'ANEXATE* (flumazénil)

amp. inj. IV dosées à 0,5 mg/5 ml
1 mg/ 10 ml.

Sa formule est :



L'ANEXATE* est un antagoniste spécifique des BZD ; il appartient au groupe des imidazo-benzodiazépines. Il agit par éviction compétitive des agonistes benzodiazépiniques au niveau de leurs récepteurs. Son action entraîne une annulation partielle ou totale de leurs effets sur le système nerveux central (réveil induit précocément par exemple).

L'ANEXATE* doit être injecté de manière fractionnée : c'est la "méthode de titration" : chaque injection doit être faite lentement (15 sec) et l'intervalle à respecter entre deux injections doit être d'une minute au minimum. Le respect de cette méthode de "titration" permet d'obtenir un réveil calme et progressif avec un risque de sevrage minimum. Le réveil clinique est rapide (en 1/2 à 3 mn) dès l'obtention de la posologie requise.

Cependant, il faut éviter tout surdosage car on pourrait voir apparaître des crises d'angoisse ou des crises convulsives.

* Le γ OH* (hydroxybutyrate de sodium) (GHB) (2, 27, 46, 59)

C'est un narcotique puissant.

Le GHB a pour formule :

$\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COONa}$. Il est donc proche du GABA :

$\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$.

Il traverse la barrière hémato-méningée, propriété que ne possède pas le GABA. Il se comporte alors comme un précurseur du GABA, entraînant une augmentation du taux cérébral de ce produit. C'est le mode d'action généralement invoqué pour son efficacité.

Il peut produire une dépression profonde et totalement réversible du métabolisme énergétique cérébral allant de pair avec une inhibition importante et réversible de l'activité neuronale : les tissus sont donc moins sensibles aux effets néfastes de l'anoxie.

Il est, cependant, peu maniable car il a une longue durée d'action et provoque une surcharge en Na^+ .

* Le DIPRIVAN* (propofol) (70, 47)

amp. inj. dosées à 200 mg,
flacons de 50 ml (500 mg)
flacons de 100 ml (1 g).

C'est un agent sédatif puissant.

En injection continue (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$), il entraîne une baisse du DSC d'environ 25 à 50 %, du métabolisme cérébral (18 à 36 %) et de la PIC.

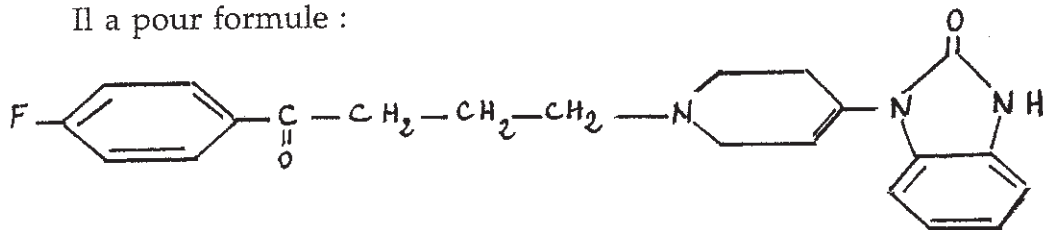
Utilisé comme protecteur cérébral à des doses entraînant des silences électriques de 15 secondes, on observe des effets biologiques extra et intracellulaires favorables mais pas d'amélioration clinique.

Le risque d'hypotension et de baisse de la PPC à l'administration constituent cependant un écueil ainsi d'ailleurs que son coût.

Mais il reste néanmoins très intéressant car il agit rapidement et son élimination est tout aussi rapide. Des études récentes sembleraient montrer que le DIPRIVAN* aurait une action protectrice de la membrane semblable à la vitamine E. Mais à la différence de cette dernière, il serait actif plus rapidement.

* Le DROLEPTAN* (dropéridol) (50)

Il a pour formule :



amp. inj. dosées à 5 mg/ ml.

C'est un neuroleptique de la classe des butyrophénones. Il a des propriétés dopaminobloquantes qui lui donnent son activité neuroleptique et des effets α_1 adrénolytiques responsables de ses effets sédatifs. Il possède aussi des propriétés antihistaminiques. C'est un neuroleptique sédatif et antiémétisant. Son action est plus rapide et plus courte que celle de la plupart des neuroleptiques. En association, il empêche les vomissements des morphiniques.

* Les morphiniques

On pourra évidemment utiliser pour induire la sédation, la morphine ou ses dérivés comme le FENTANYL JANSSEN* (fentanyl) qui est un morphinomimétique très puissant (analgésie 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine), le R1406* (phénopéridine) (action 25 à 30 fois supérieure à celle de la morphine), ou le DOLOSAL* (péthidine) beaucoup moins puissant...

* Mélange de LABORIT (13)

L'emploi de ce mélange M₁ est désormais limité aux unités de neurochirurgie et de réanimation. Il tend, peu à peu, à être abandonné car le DOLOSAL* ne se montre pas assez puissant.

Ce mélange neuroplégique, reposant sur le principe de la potentialisation, réduit dans une certaine mesure l'activité métabolique cérébrale comme en témoigne la sédation de l'agitation et des troubles neurovégétatifs.

Il sera administré avec une pompe à perfusion ou une seringue autopulsée pour éviter tout risque d'hypotension.

Ainsi, un patient adulte, de gravité moyenne, sous respirateur pourra recevoir en 24 heures sous forme de "cocktail lytique" de LABORIT : 400 mg de DOLOSAL*, 200 mg de LARGACTIL* et 200 mg de PHENERGAN*.

- Le DOLOSAL* (péthidine) :

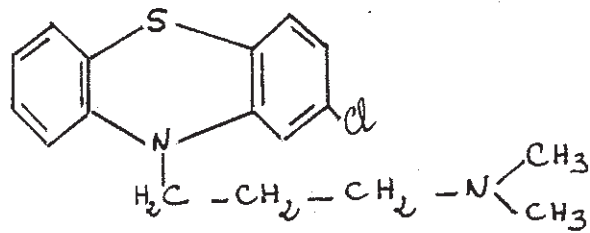
amp. inj. de 2 ml dosées à 100 mg.

C'est un analgésique morphinique :

60 à 80 mg correspondent à 10 mg de morphine.

- Le LARGACTIL* (chlorpromazine)

formule :

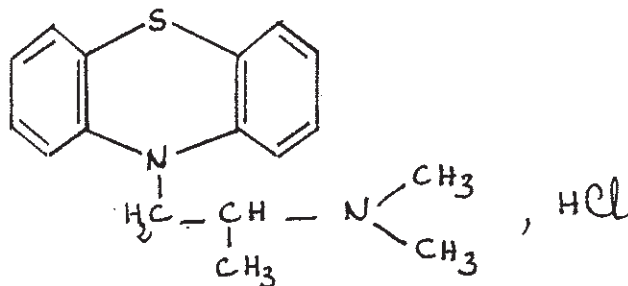


sol. inj. à 25 mg/5 ml.

C'est un neuroleptique de la famille des phénothiazines. Il possède donc des propriétés anticholinergiques et se présente comme sédatif vagolytique et sympatholytique.

- Le PHENERGAN* (prométhazine) (48, 53)

formule :



sol. inj. à 50 mg/2 ml.

C'est aussi un neuroleptique phénothiazidique mais faiblement atropinique.

Il prédispose au sommeil et au désinvestissement des stimuli externes et internes.

* Autres mélanges

D'autres mélanges neuroplégiques plus modernes sont souvent utilisés, pour souvent, une meilleure efficacité :

- exemples : - FENTANYL* + DROLEPTAN*
- R1406* (phénopéridine) + DROLEPTAN*.

* La XYLOCAÏNE* (lidocaïne)

Elle pourra être employée à la dose de 1 mg/kg.

Elle sera injectée avant les stimuli douloureux.

Son administration maintient une bonne stabilité cardiovasculaire et cérébrale.

b) L'hypothermie (anesthésie générale)

On n'envisage plus, actuellement, d'hypothermie profonde. On se limite plus modestement à une hypothermie de quelques degrés dont l'induction et le maintien nécessitent une neuroplégie ou une sédation profonde. Cette hypothermie sera obtenue par une réfrigération de la surface du corps.

Pour éviter les frissons, une déconnection neurovégétative, par le mélange de LABORIT par exemple, est nécessaire, ce qui rend obligatoire la ventilation artificielle.

A 36°C, on réalise une économie d'environ 7 %, à 34°C de 15 à 20 % du métabolisme cérébral.

Le service de neurochirurgie de Limoges préconise de maintenir, en cas de besoin, une discrète hypothermie autour de 34°C.

En effet, à partir de 33°C, des anomalies cardiaques peuvent survenir et en dessous de 28°C une fibrillation ventriculaire est à craindre.

Mécanisme d'action de l'hypothermie :

L'ischémie abaisse les apports métaboliques et l'hypothermie est le seul moyen non pharmacologique capable de réduire la demande métabolique.

Son efficacité comme protecteur cérébral, lors des différentes atteintes cérébrales, a été prouvée.

Elle favorise la tolérance cérébrale à des périodes prolongées d'arrêt circulatoire.

Le mécanisme d'action de l'hypothermie est probablement différent de celui des agents anesthésiques. L'hypothermie cause une dépression apparemment globale du métabolisme central : électrogénèse et homéostasie cellulaire. Les barbituriques, eux, ne dépriment que la part fonctionnelle du métabolisme.

La diminution de l'activité métabolique est, à peu près, proportionnelle à la baisse de température.

III-4-Thérapeutiques adjuvantes

a) L'héparinothérapie (62)

Il s'agit là du traitement étiologique de l'ischémie.

L'infarctus cérébral est secondaire à une occlusion artérielle thrombotique ou embolique dont il apparait, de prime abord, licite de vouloir limiter l'extension et la récurrence.

En plus, en cas de troubles du rythme cardiaque, il faut éviter toute formation de thrombus dans les oreillettes.

C'est dans ce but que sont proposés les anticoagulants. Le traitement héparinique au pousse-seringue électrique est logique mais son intérêt n'est pas formellement démontré.

b) Les fibrinolytiques (52)

L'emploi des fibrinolytiques est en cours d'évaluation dans les centres spécialisés. Des études multicentriques sont menées : on attend les résultats pour les années qui viennent.

De toute façon, pour l'instant, ce traitement ne peut être recommandé de façon courante.

c) Les corticoïdes

Ils possèdent, à très fortes doses, des propriétés de protecteurs de membrane et agissent aussi, sur certains types d'œdèmes.

Mais ils n'ont pas d'indication dans le cadre de l'œdème ischémique. Ils trouvent, uniquement, leur plein champ d'application dans l'œdème pérítumoral.

d) Les protecteurs de la muqueuse digestive

On utilisera le TAGAMET* (cimétidine) : amp. inj. de 200 mg/2 ml (seringue autopulsée).

C'est un antagoniste des récepteurs H₂.

Il inhibe la sécrétion acide lors des ulcères et permet ainsi de lutter contre les ulcères gastroduodénaux de stress qui apparaissent parfois dans de telles circonstances.

La prévention de l'ulcère de stress peut aussi se faire, au travers d'une alimentation (per os), progressive mais le plus tôt possible. On utilisera des mélanges équilibrés en calories, en eau, en glucides et en azote (ex : NUTRISON*, PEPTISON*,...).

e) Les oxygénateurs cérébraux

On emploiera le **DUXIL* (almitrine + raubasine)**

En optimisant l'oxygénation, on pourra créer un meilleur métabolisme cérébral, d'où l'intérêt du DUXIL*.

L'almitrine, principe actif du DUXIL*, a son activité potentialisée, en intensité et en durée d'action, par la raubasine.

Celle-là amène l'augmentation du rendement des échanges entre alvéoles et capillaires, entraînant :

- une élévation de la pression artérielle partielle en oxygène du sang artériel (PaO₂).
- une élévation de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂).
- une augmentation de la disponibilité de l'oxygène du sang artériel.
- une réorientation du métabolisme cellulaire cérébral vers la voie aérobie avec élévation du potentiel énergétique cellulaire.

Cette amélioration des paramètres gazométriques entraîne une optimisation du couple perfusion/métabolisme et une meilleure perfusion de réserve cérébrale.

Rq: Ce traitement ne sera, en général, utilisé que chez les patients en respiration spontanée.

f) Le nursing

Il se doit de prévenir les complications du décubitus :

- lutte contre les escarres : matelas à eau, protection des points d'appui.
- pose d'une sonde gastrique et d'une sonde urinaire indispensables quand il y a troubles de la conscience.
- kinésithérapie :
 - . à visée respiratoire : pour prévenir l'encombrement bronchique,
 - . à visée articulaire : mobilisation passive de tous les segments des membres pour éviter les raideurs articulaires et la perte de trophicité musculaire,
 - . à visée trophique : massage des points d'appui pour éviter les stases veineuses et l'apparition de phlyctènes.

Il convient de surveiller les schémas des membres afin d'éviter le "triple retrait" fréquent dans le cas d'atteintes centrales.

. surveillance de la survenue d'infections pulmonaires ou urinaires :
réalisation d'antibiogrammes.

III-5-La thérapeutique anti-ischémique proprement dite

C'est la dernière exposée car la plus pauvre encore à ce jour !

Cette thérapeutique permet d'espérer une meilleure récupération du patient en limitant les nécroses cellulaires ou les dommages irréversibles.

Mais ces thérapeutiques sont encore pour la plupart au stade d'évaluation.

Déjà certaines substances ont été testées, d'autres, on l'espère, feront leurs preuves dans un proche avenir ; parmi elles :

* Le REXORT* (CDP choline : cytidine de phosphate de choline)(24, 14)

C'est une molécule qui vise non pas à stabiliser ou à protéger les phospholipides de l'agression mais plutôt à les remplacer. L'équipe de N.C. de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux a montré la valeur de cette molécule dans la restauration des activités ATPasiques perturbées et l'effet bénéfique parallèle sur l'œdème vasogénique.

La CDP choline n'est pas un médicament à proprement parler mais une molécule normale du métabolisme intermédiaire des phospholipides. C'est un coenzyme intervenant dans la synthèse des phospholipides (lécithines et sphingomyélines). Sous l'action d'une enzyme spécifique, la choline phosphotransférase, elle additionne la choline aux molécules de di-acyl-glycérol phosphate venant ainsi terminer la synthèse de phosphatidyl choline. L'action thérapeutique de cette molécule s'expliquerait par une activation de la choline phosphotransférase capable de déplacer l'équilibre de la réaction vers la synthèse de la phosphatidyl choline.

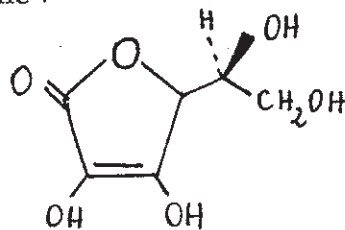
En relançant le métabolisme phospholipidique, il permettrait un rétablissement des principales fonctions du métabolisme cellulaire. Même si on n'est pas vraiment sûr de son efficacité, il semblerait que la récupération et l'évolution des troubles comportementaux soient favorablement influencées par la CDP choline. L'évolution vers la récupération des troubles de la conscience serait accélérée.

* La Vit. C (acide ascorbique) et la Vit. E (tocophérol) (68)

- La Vit C :

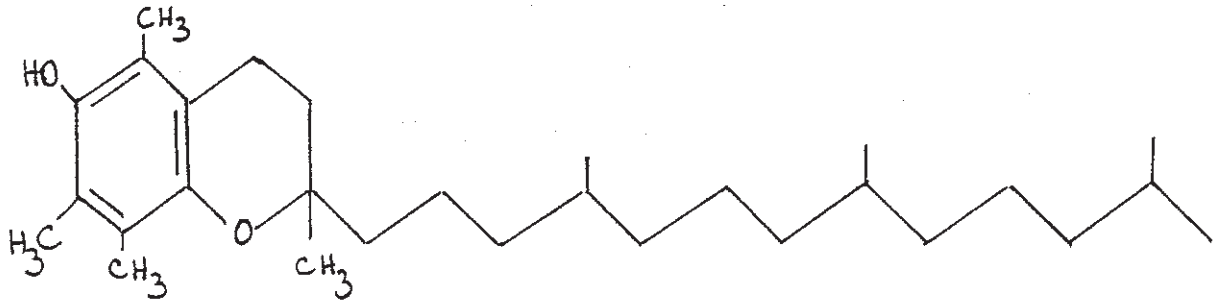
C'est une vitamine hydrosoluble.

Elle a pour formule :



Au cours des oxydations cellulaires, il peut se former des radicaux anions superoxydes, $\cdot\text{O}_2^-$. En raison de sa grande réactivité, ce radical provoque les lésions dans les tissus. L'enzyme superoxyde dismutase (SOD) a pour fonction de détruire l'ion superoxyde. L'acide ascorbique facilite cette action soit comme effecteur agoniste de la SOD, soit en réduisant directement une partie des ions superoxydes.

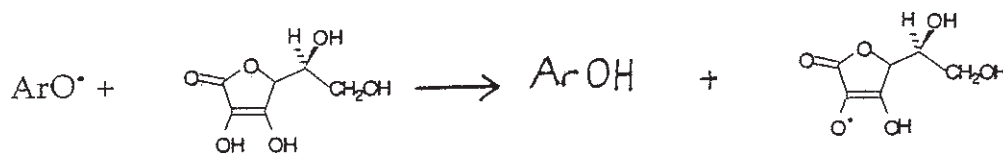
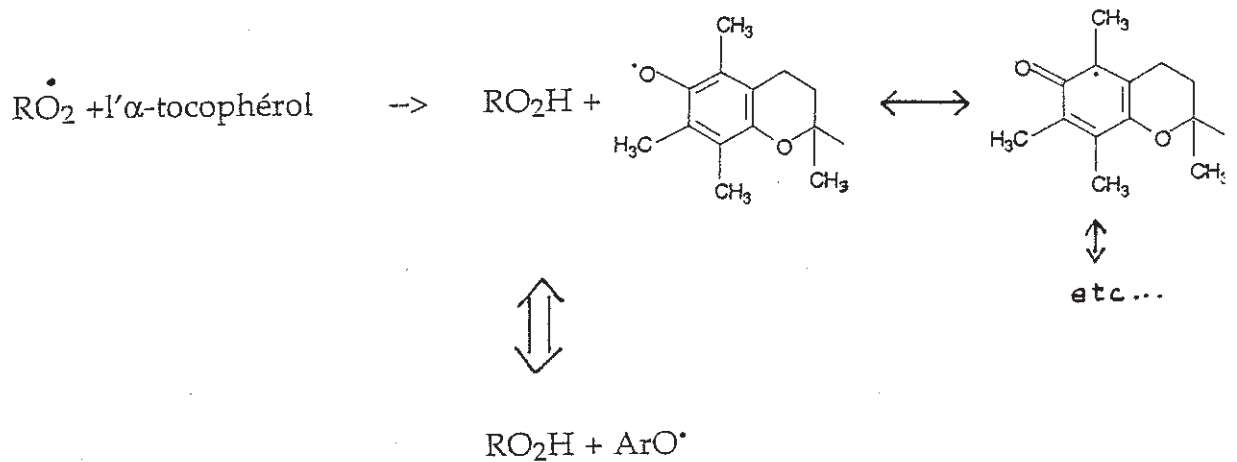
- La Vit E :



C'est l' α -tocophérol qui présente l'activité vitaminique la plus forte.

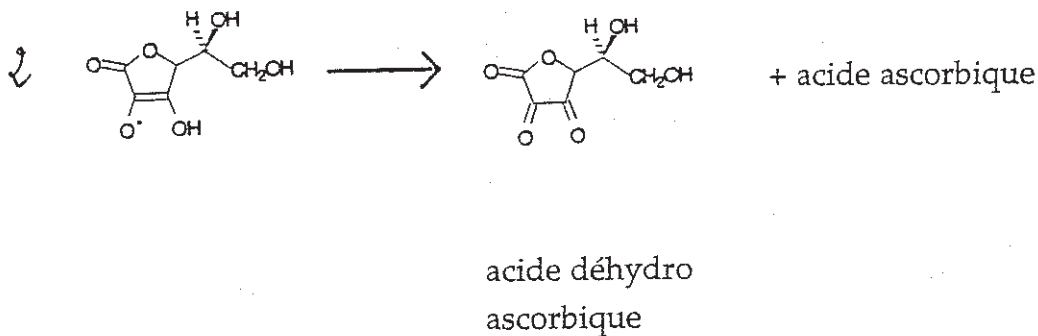
C'est, comme la vitamine C, un antioxydant efficace qui intervient dans les processus autocatalytiques mettant en jeu des radicaux libres peroxydes RO_2^\bullet .

Il existe une synergie entre les actions anti-oxydantes de l' α -tocophérol et de l'acide ascorbique selon le mécanisme suivant :



ac. ascorbique

acide monodéhydro
ascorbique



Pourtant, en pratique, on n'utilise pas la vitamine E car son délai d'action est trop long pour être efficace en pathologie humaine.

* Les inhibiteurs calciques

. Les antagonistes des récepteurs VOC

Parmi eux, un des plus utilisés, en clinique, est la nimodipine, NIMOTOP*.

Or ce dernier agit, préférentiellement, sur les canaux calciques VOC alors que l'entrée massive de calcium, si délétère pendant l'ischémie, se ferait, en priorité, par les canaux NMDA.

De ce fait, le NIMOTOP* n'est pas utilisé dans cette indication. Il ne serait efficace que dans les phénomènes de spasmes compliquant les hémorragies méningées.

. Les antagonistes des récepteurs N.M.D.A. (17, 49, 65)

Les acides aminés excitateurs (A.A.E.) dont le glutamate, sont présents en grande quantité dans le cerveau et normalement stockés dans les terminaisons présynaptiques. Récemment, le glutamate s'est révélé être un élément toxique pouvant aggraver les lésions neurologiques au cours des phénomènes d'ischémie (62). On présume que les A.A.E. provoquent des dégâts cellulaires en ouvrant les canaux sodiques (ce qui favorise l'œdème cellulaire) et en accroissant l'afflux de

calcium vers la cellule. Pendant l'ischémie cérébrale, une libération synaptique de glutamate augmentée et un recaptage altéré conduisent à son accumulation (10) qui atteindra rapidement un niveau toxique. C'est la diminution de l'ATP disponible qui favorise la libération des A.A.E. et la diminution de leur recaptage, ce qui conforte la thèse du rôle des A.A.E. dans les atteintes neurologiques.

N-méthyl-D-aspartate (NMDA), kaïnates (K) et quisqualates (Q) sont les principaux récepteurs de glutamate parmi lesquels seuls les NMDA sont liés aux canaux calciques.

C'est ainsi, que les antagonistes des récepteurs NMDA réduisent partiellement l'excitation neuronale provoquée par le glutamate et abolissent presque complètement la perte neuronale tardive qu'il provoque.

Ces molécules ont montré leur efficacité (62) surtout sur l'ischémie focale. Enfin, les antagonistes NMDA n'ont pas la même efficacité sur les différentes structures cérébrales.

Leur protection est bien plus importante sur les structures les plus vulnérables telles que l'hippocampe ou le néocortex. Ces régions sont très riches en récepteurs NMDA donc plus fragiles vis à vis des A.A.E.

Malheureusement des études récentes concernant, en particulier, le MK-801, un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, n'ont pas confirmé dans des modèles expérimentaux d'ischémie plus ou moins sévères, les premiers résultats prometteurs.

De plus, la toxicité de ces antagonistes rend leur application clinique actuellement difficile.

Il semblerait qu'on tende plus vers une modulation des récepteurs NMDA que vers un blocage de ceux-ci.

* Intérêt du magnésium (30, 45)

(XVIèmes journées de neuro-anesthésie-réanimation, Lausanne, les 17 et 18 nov. 1994).

Le récepteur NMDA est une entité moléculaire complexe qui comprend outre un canal ionique, une unité de reconnaissance pour le NMDA et des sites modulateurs (site glycine, Zn^{2+} et polyamine). Ces sites sont liés allostériquement et localisés dans des domaines distincts du complexe récepteur NMDA. La réponse excitatrice déclenchée par les agonistes NMDA présente la particularité d'être modulée par les ions Mg^{2+} et Zn^{2+} qui jouent un rôle inhibiteur.

Les ions Mg^{2+} extracellulaires inhibent les courants induits par l'activation des récepteurs N.M.D.A., en bloquant le canal associé à ce récepteur.

L'inhibition de la réponse N.M.D.A. est presque totale dans les conditions physiologiques.

Pendant l'ischémie, l'inhibition de la Na^+/K^+ ATPase provoque une augmentation de la concentration extracellulaire de K^+ . Celle-ci pourrait en déplaçant les Mg^{2+} , lever le blocage du canal associé au récepteur N.M.D.A. et ainsi augmenter la réponse provoquée par la stimulation de ceux-ci.

L'augmentation des concentrations extracellulaires de glutamate et d'aspartate, pendant l'ischémie, contribue aussi, à déréguler le récepteur N.M.D.A. Ces acides aminés excitateurs (A.A.E.), en stimulant les récepteurs AMP A/kainate, conduisent à une dépolarisation de la cellule cible et favorisent ainsi l'utilisation du canal associé au récepteur N.M.D.A., en levant son blocage par le magnésium.

En conclusion, l'absence d'ion magnésium semblerait aboutir à une hyperexcitation neuronale continue, délétère pour le cerveau.

On n'est jamais parvenu à visualiser la diffusion de l'ion magnésium de manière précise. Cependant, il semblerait logique qu'un acide aminé, étroitement lié au Mg^{2+} et ayant un rôle de neurotransmetteur, puisse se comporter comme un vecteur neuronal apportant le magnésium in situ.

Cet anion vecteur jouerait, alors, un grand rôle dans la pharmacocinétique d'une magnésiothérapie, dont l'impact souhaité se situe au niveau du S.N.C.

* Les LAZAROÏDES (15, 6)

Les 21-aminostéroïdes, ou Lazaroïdes, forment une nouvelle série de composés qui ont été mis au point dans le cadre des accidents ischémiques et traumatiques du S.N.C.

Ces composés émanent d'un désir des chercheurs de trouver des substances non glucocorticoïdes mimant les effets des hautes doses de corticoïdes lors des agressions du S.N.C.

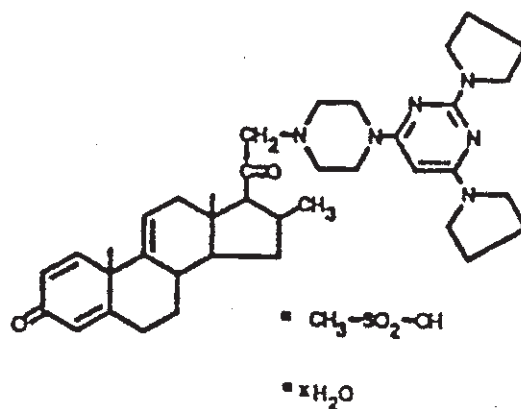
En effet, il avait été clairement établi, que l'effet bénéfique des corticoïdes sur les membranes n'était en rien lié à l'activité glucocorticoïde.

Ils ont alors synthétisé des analogues de la méthylprednisolone (sulfate sodique) qui, comme celle-là, à forte dose, inhibe la peroxydation lipidique.

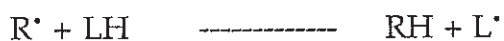
Le premier composé lazaroïde a été synthétisé en janvier 1985. Depuis ce temps, plus de 400 ont été mis au point et testés.

Parmi eux, le U74006 F, ou mésylate de tirilazad, a été beaucoup étudié et sa sortie sur le marché par les laboratoires UPJOHN sous le nom de FREEDOX* ne devrait plus tarder.

Sa formule est :



Ces composés ont pour but de stopper les réactions en chaîne engendrées par les radicaux libres sur les constituants membranaires :



Ils bloqueraient, grâce à leur propriétés antioxydantes, la libération de l'acide arachidonique par les cellules endommagées.

Le Tirilazad est un composé lipophile qui se distribue préférentiellement dans les lipides constituant les membranes cellulaires.

Des études non publiées, menées par Audus et Braugher, ont montré que les Lazaroïdes induiraient une augmentation de l'agencement lipidique c'est-à-dire une diminution de la fluidité de la trame phospholipidique. Cette action pourrait aider à inhiber la propagation de la peroxydation lipidique en diminuant les mouvements des radicaux libres à l'intérieur de la membrane.

Il semble donc que ce composé, à longue demi-vie, exerce ses effets au travers de plusieurs actions conjuguées :

- un blocage des radicaux libres (action antioxydante),
- une interaction physicochimique avec la membrane cellulaire (stabilisation).

Dans l'espace entourant l'œdème, le Tirilazad améliore le métabolisme en réduisant l'acidose lactique et en maintenant le niveau en glycogène du cerveau.

Sur les modèles ischémiques, celui-ci a aussi montré sa capacité à augmenter la survie et la protection des neurones (34).

On s'est aperçu, avec 24 heures de recul qu'une injection (3 mg/Kg, IV), 10 mn puis 3 heures après l'accident diminuait l'accumulation de sodium, la perte de potassium et l'œdème autour de la zone infarctée (71).

On a encore pu montrer que le Tirilazad préservait le taux plasmatique de vitamine E et réduisait donc ainsi, les phénomènes de peroxydation.

Les études, jusqu'à ce jour, ont montré une bonne tolérance de cette drogue. Les seuls effets secondaires rencontrés ont été :

- une douleur modérée au point d'injection, avec quelques signes inflammatoires (rougeur, induration, chaleur), dûs davantage à l'excipient qu'au principe actif lui-même.
- une augmentation transitoire de l'alanine transférase.

IV-CONCLUSION

Au terme de cet exposé sur les thérapeutiques, il apparait primordial, l'importance du traitement , en urgence, des conséquences de l'ischémie quand sa prévention s'est avérée inefficace.

La physiopathologie de l'ischémie cérébrale a montré l'intérêt de maintenir une PPC correcte, de lutter contre tous les effets engendrés lors de ce phénomène d'agression cérébrale : l'hypertension artérielle, l'hyperthermie, l'hyperglycémie, les troubles hydroélectrolytiques, l'HIC, l'œdème, la libération des radicaux libres.

Ce traitement est, en fait, un traitement symptomatique où l'on traite chaque affection au coup par coup : le pronostic vital est en jeu.

Pendant ce temps, les membranes sont agressées par les radicaux libres, les dommages deviennent peu à peu irréversibles et les possibilités de récupération, si le patient sort de ce périple, s'amenuisent.

Pour protéger le cerveau, on dispose de peu de médicaments (REXORT*, VIT C et VIT E, Magnésium) et de beaucoup d'espoir. Espoir tourné vers la recherche sur les antagonistes N.M.D.A. ou sur les capteurs des radicaux libres, les Lazaroïdes.

En conclusion, on est encore loin de pouvoir édicter des règles thérapeutiques.

Tout au plus peut-on espérer saisir, à un moment donné de l'évolution, le mécanisme prédominant.

Il n'existe pas de schéma thérapeutique unique mais plutôt un ensemble de modules thérapeutiques de complexité croissante à adapter aux situations cliniques.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION

Le traitement de l'ischémie cérébrale aiguë, quel que soit le contexte étiopathogénique, reste décevant, d'où l'importance des mesures préventives lorsqu'elles sont envisageables.

La prévention s'est déjà montrée efficace : dans les pays industrialisés occidentaux, le nombre de personnes atteintes diminue depuis plus de 20 ans, parce que l'on traite l'hypertension artérielle.

Le risque d'infarctus cérébral diminuerait encore si on luttait mieux contre l'athérosclérose, les maladies du cœur, le diabète et le tabagisme.

De surcroît, l'élimination chirurgicale des plaques d'athérosclérose semble diminuer le risque d'accident vasculaire cérébral chez certains patients.

Chez les personnes ayant subi une ou plusieurs ischémies transitoires - au niveau des organes cibles : cœur, rétine, cerveau - les antiagrégants plaquettaires dont l'aspirine, diminuent le risque d'accident plus grave.

Cependant, malgré cette prévention, l'accident ischémique surgit parfois. Le diagnostic doit être le plus précoce possible, précisant le territoire atteint.

Le médecin spécialisé devra pratiquement anticiper sur l'évolution.

De plus, les conséquences de l'ischémie varient beaucoup selon les patients et la région du cerveau endommagée.

Il faudra, alors, envisager les effets de chaque traitement précédemment cité.

L'arsenal thérapeutique que nous possédons actuellement nous permet de pallier aux désordres qui s'installent.

Peut-être dans quelques années, pourrions-nous éviter ces désordres (Lazaroides, antagonistes des récepteurs NMDA...).

Il demeure à ce jour que l'ischémie cérébrale est une atteinte des plus sournoises, qui laisse dans la plupart des cas des séquelles irrémédiables.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AMES A., NESBETT F.B.
Pathophysiology of ischemic cell death I : time of onset of irreversible damage ; importance of the different components of the ischemic insult.
Stroke 1983, 14 : 219-226.
- 2- Anesthésiques, débit et métabolisme du cerveau : l'enjeu.
Circulation métabolique cerv. 1986, 3 : 1-3.
- 3- ARTRU A. A.
Dose related changes in the rate of cerebrospinal fluid formation and resistance to reabsorption of CSF following administration of thiopental, midazolam and etomidate in dogs.
Anesthesiology, 1988, 69 : 541-546.
- 4- ARTRU F. et DELENZE R.
Traitement médical de l'œdème cérébral traumatique.
Lyon médical, 1977, 2, 237 : 97-103.
- 5- ASTRUP J.
Energy requiring cell functions in the ischemic brain.
J. Neurosurg. 1982, 56 : 482-497.
- 6- AUDUS K.L., GUILLOT F.L., BRAUGHLER J.M.
Evidence for 21-aminosteroid association with the hydrophobic domains of brain microvessel endothelial cells.
Free Rad. Biol. Med. 1991, 11 : 361-371.
- 7- BALDY-MOULINIER M.
La protection pharmacologique cérébrale.
Agressologie 1982, 23, C : 3-8.

- 8- BARON J.C.
Pathophysiology of acute cerebral ischemia :
PET studies in humans cerebrovascular Dis. 1991, suppl. 1 : 22-31.
- 9- BAUGHMAN V.L., HOFFMAN W.E., MILETICH D.J., ALBRECHT R.F.
Cerebral metabolic depression and brain protection produced by
midazolam and etomidate in the rat. J. Neurosurg. Anesth. 1989, 1 : 22-28.
- 10- BENVISTE H., DREJER J., SCHOUSBOE A., DIEMER N.H.
Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in
rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intra-
cerebral microdialysis.
J. Neurochem. 1984, 43 : 1369-1374.
- 11- BENZI G., ARRIGONI E., PASTORIS O.
Drug action on the metabolic changes induced by acute hypoxia on
synaptosomes from the cerebral cortex. Journal of cerebral blood flow and
metabolism 1982, 2 : 229-239.
- 12- BERLOT GIORGIO M.D. et VINCENT J.L.
Medical congress : anti oxydants en soins intensifs, 1992.
- 13- BES A. et GERAUD G.
Circulation cérébrale.
Physiopathologie, Sandoz, 1974.
- 14- BOURET J. Luc
Contribution à l'étude de la CDP choline dans le traitement médical des
traumatisés crâniens à propos de 75 cas. Thèse pour le Doctorat en
Médecine, Limoges, 1977, 49.
- 15- BRAUGHLER J.M. and HALL E.D.
Current "application of high dose" steroid therapy for CNS injury : a
pharmacological perspective,
J. Neurosurg. 1985, 62 : 806-810.

- 16- BRAUGHLER J.M. and PREGENZER J.F.
The novel 21-aminosteroid inhibitors of lipid peroxidation : Reactions with lipid peroxy and phenoxy radicals.
Free Rad Biol. Med. 1989, in press.
- 17- BUCHAN A., LI H., PULSINELLI W. A.
The N-methyl-D-aspartate antagonist, MK 801, fails to protect against neuronal damage caused by transient severe forebrain ischemia in adult rats.
J. Neurosci. 1991, 11 : 1049-1057.
- 18- CAMPAN L.
Histoire résumée de la protection en réanimation cérébrale.
Agressologie 1982, 22 : 3-47.
- 19- CHAUVIN M.
Pharmacocinétique et effets centraux du midazolam. Les nouveaux anesthésiques intraveineux.
JEPU 1987 : 51-62.
- 20- CHIORELO R. I., RAVUSSIN P., ANDERES J. P., TRIBOLET N., FREEMAN J.
Midazolam reversal with RO-15-1788 in patients with severe head injury.
Anesthesiology 1985, 65, A358.
- 21- CHYBURN P., KAY N. H., Mc KENZIE P.J.
Effects of diazepam and midazolam on recovery from anaesthesia in out patients.
Br. J. Anaesth. 1986, 58 : 872-875.
- 22- COHADON F.
Altération des membranes cellulaires dans les situations d'agression aiguë du parenchyme cérébral.
Neurochir. 1984, 30 : 69-83.

- 23- COHADON F.
Physiopathologie des œdèmes cérébraux.
Revue Neurol. Paris 1987, 143 : 3-20.
- 24- COHADON F., RIGOULET M., GUERIN B.
Œdème cérébral vasogénique : altérations des ATPases membranaires.
Restauration par un précurseur des phospholipides.
Nouvelle Presse Médicale 1979, 8 : 1589-1591.
- 25- DE CASTRO J.
L'utilisation en anesthésiologie du RO-4200. Premières observations
cliniques. Ars. Méd. 1972, 27 : 1233-1268.
- 26- DE LOS REYES R.A., AUSMAN J.I., DIAZ F.G.
Agents for cerebral edema.
Clinical Neurosurgery 1981, 28 : 98-106.
- 27- ESCURET E.
Gamma hydroxybutyrate de sodium. Certitudes et potentialités
thérapeutiques.
Agressologie 1991, 32, 8-9 : 417-426.
- 28- FILLASTRE J.P., APOIL E., GODIN N., TEMPERVILLE B.
Le Furosemide.
La revue du Praticien 1978, 28, 51 : 4035-4049.
- 29- GARCIA J.
Morphology of global cerebral ischemia.
Crit. care Med. 1988, 16 : 979-987.
- 30- GOUDOT A., PERROT
La chimie électronique du système nerveux.
Vigot (édit.), Paris, 1975 : 14-15.
- 31- GRAHAM D.I.
The pathology of brain ischemia and possibilities for therapeutic
intervention. Br. J. Anaesth. 1985, 57 : 3-17.

- 32- GUEGNIAUD P.Y., GAUSSORGUES Ph., ROCHETTE M., BERTIN-MAGHIT M.A., VAUDELIN Th., PETIT P.
Deséquilibres acido-basiques et métaboliques des arrêts circulatoires prolongés.
Réan. soins inten. Med. Urg. 1988, 4 : 300-305.
- 33- GUILLEVIN L.
La clonidine : place actuelle dans le traitement de l'HTA.
Information cardiologique 1990, 14, 8 : 749-753.
- 34- HALL E.D., BERRY K.P. and BRAUGHLER J.M.
The 21-aminosteroid lipid peroxidation inhibitor U 74 006 F protects against cerebral ischemia in gerbils. Strokes 1988, 19 : 997-1002.
- 35- HOSSMANN K.A.
Treatment of experimental cerebral ischemia ;
J. cerebral Blood Flow Metab. 1982, 2, 3 : 275-297.
- 36- HOUSTON M.C.
Le chlorhydrate de clonidine : revue des aspects pharmacologiques et cliniques.
Acquis Nouvel. Path. cardiov. 1981, 23 : 509-525.
- 37- KATZMAN R., PAPPIUS H.M.,
Brain electrolytes and fluid metabolism 1973 : 366-408.
- 38- KLATZO I.
Brain oedema following brain ischemia and the influence of therapy.
Br. J. Anaesth. 1985, 57 : 18-22.
- 39- KLATZO I.
Neuropathological aspects of brain oedema.
J. Neuropath. exp. neurol. 1967, 24 : 1-14.

- 40- KUSHNER M., NENCINI P., REIVICH M., RANGO M., JAMIESON D. RAZEKAS F., ZIMMERMAN R., CHARLUK J., ALAVI A, ALVES W.
Relation of hyperglyc. early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism and clinical outcome.
Ann. Neurol. 1990, 28 : 129-135.
- 41- LABORIT H. et WEBER B.
Physiopathologie de l'œdème cérébral.
Agressologie 1965, 6, 6 : 743-759.
- 42- LAGRUE G.
Le furosemide : action hémodynamique et propriétés diurétiques ;
principales applications.
Rev. Méd. 1977, 18, 31 : 1540-1544.
- 43- LAM A.M., WINN H.R., CULLEN B.F., SUNDING N.
Hyperglycemia and neurological outcome in patients with heart injury.
J. Neurosurg. 1991, 75 : 545-551.
- 44- LECRON L., LEVY D., DE CASTRO, J. COLLARD C., TOPPET E.
Etude clinique d'une nouvelle BZD en anesth., le RO5 4200 ou flunitrazépam. Exposé du quatrième congrès européen d'anesthésiologie, Madrid 1974, 9 : 5-11.
- 45- LEDERER Jean.
Magnésium : mythes et réalité, Maloine (édit.), PARIS, 1984.
- 46- LEGGATE J.R.S., DEARDEN N.M., MILLER J.D.
The effects of gamma hydroxybutyrate and sodium thiopentone on intracranial pressure en severe head injury.
Intracranial pressure VI, 1985. Sringer-Verlag Berlin : 754-757.
- 47- Mc CLUNE S., MAC KAY A.C., WRIGHT PM.C., PATTERSON, CLARKE RSJ.
Synergistic interaction between midazolam and propofol.
Br. J. anaesth. 1992, 69 : 240-245.

- 48- MASSAC Ch. H., PINARD G., COTE J.Y., TRETEAULT L.
Evaluation des propriétés hypnotiques de la prométhazine chez les schizophrènes chroniques.
Int. J. Clin. Pharmac. 1971, 4, 2 : 251-259.
- 49- MELDRUM B.
Protection against ischaemic neuronal damage by drugs acting on excitatory neurotransmission.
Cereb. brain métab. rev. 1990, 2 : 21-57.
- 50- MENGUY M.
Intérêt du Droleptan.
Psychologie médicale 1973, 5 : 527-529.
- 51- NUGENT M., ARTU A.A., MICHENFELDER J.D.
Cerebral metabolism and protective effects of midazolam maleate.
Anesthesiology 1986, 56 : 172-176.
- 52- PESSIN M.S., DELZOPPO G.J., ESTOL C.J.
Thrombolytic agents in the treatment of stroke.
Clin. Neuropharmacol. 1990, 13 : 271-289.
- 53- Phenergan : information médicale,
Specia Rhône Poulenc : note technique, 1967.
- 54- PLUM F.
What causes infarction in ischemic brain ? The Robert Wartenberg lecture,
Neurology 1983, 33 : 22-33.
- 55- RAICHLE M.E.
The pathophysiology of brain ischemia ; Annals of neurology 1983, 13,
1 : 2-10.
- 56- REULEN H.J.
"Vasogenic brain edema"
Br. J. anaesth. 1976, 48 : 741-752.

- 57- ROBINSON A.G.
DDAVP in the treatment of cerebral diabetes insipidus"
Horm. Metab. res. 1976, 294 : 507-511.
- 58- ROQUEFEUIL B.
Effets hémodynamiques et métaboliques des barbituriques sur le SNC de l'homme.
Annales anesth. Fr. 1978, 10, XIX : 807-813.
- 59- ROQUEFEUIL B., ESCUMET E., DUBOIN M.P.
Action du gamma-OH sur le métabolisme et le débit cérébral en chirurgie humaine.
Revue electroenceph. Neurophys. Clin. 1977, 7 : 93-97.
- 60- ROQUEFEUIL B., VIGINE E. et POMIEN M.
Le mannitol hypertonique en réanimation neurochirurgicale.
Ann. anesth. fr. 1973, 14, spécial I : 209-221.
- 61- ROTHMANN S.M., OHNEY J.W.
Glutamate and the physiopathology of hypoxi-ischemic brain damage.
Ann. neurol. 1986, 19 : 105-111.
- 62- SAGE J.L., BRUNSWIEK N.
Stroke, the use and overuse of heparin in therapeutic trials.
Arch. neurol. 1985, 42 : 315-317.
- 63- SHAPIRO H.M.
Intracranial hypertension : therapeutic and anesthetic considerations.
Anesthesiology 1975, 43 : 445-471.
- 64- SIESJÖ B.K. ans WIELOCH T.
Cerebral metabolism in ischemia : neurochemical basis for therapy ;
Br. J. anesth. 1985, 57 : 47-62.
- 65- SWAN J.H., MELDRUM B.S.
Protection by NMDA antagonists against selective cell loss following transient ischemia, J. Cereb. Blood flow metab. 1990, 10 : 343-351.

- 66- TOURSEL F., FONTAINE G.
"Un analogue synthétique de la vasopressine (DD AVP). Intérêt dans le traitement des diabètes insipides pitressino - sensibles (DIPS) -
Nouv. Press. med. 1975, 3 : 190.
- 67- TROP D.
Effets métaboliques des barbituriques sur le cerveau anoxique : le piégeage des radicaux libres. Ann. anaesth. franc. 1978, XIX, 10 : 815-820.
- 68- VILKAS Michel
Vitamines : mécanismes d'action chimique, Herman (édit.), PARIS, 1994 : 107-124, 149-152.
- 69- WEINRAUCH V., SAFAR P., TISHERMAN S, KUBOYAMA K.,
RADOVSKY A.
Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs.
Stroke 1992, 23 : 1454-1462.
- 70- WEIR D.L., GOODSCHILD C.S., GRAHAM D.I.
Propofol : effects on indices of cerebral ischemia.
J. Neurosurg. Anesth. 1989, 1 : 284-289.
- 71- YOUNG W., WOJAK J.C. and DE CRESCITO V.
Aminosteroïd lipid peroxidation inhibitor reduces ionic shifts and edema in the rat middle cerebral artery occlusion model of regional ischemia.
Stroke 1988, in press.
- 72- ZIVIN J., CHOI D.
Le traitement des AVC.
Pour la science 1991, 167 : 20-27.



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	11
PREMIERE PARTIE : L'ISCHEMIE CEREBRALE	
PHYSIOPATHOLOGIE.....	15
I-INTRODUCTION : CIRCONSTANCES ETIO-PATHOGENIQUES DE L'ISCHEMIE CEREBRALE	
	15
II-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ISCHEMIE	
	17
II-1-Chute de la perfusion.....	
	17
a) Le DSC.....	
	17
b) Les limites des phénomènes d'autorégulation.....	
	18
c) Cas types d'ischémie.....	
	22
α) l'ischémie globale.....	
	22
β) l'ischémie focale.....	
	23
II-2-Chute de l'énergie	
	24
a) Rappel : énergie et équilibres ioniques.....	
	24
b) La panne d'énergie et l'acidose.....	
	26
c) Les mouvements ioniques dans l'ischémie.....	
	29
II-3-Désordres biochimiques.....	
	29
a) Rôle du calcium dans la cellule	
	30
b) Mécanisme d'accumulation du Ca ²⁺	
	32
c) Conséquence de l'invasion calcique.....	
	35

1) Activation des phospholipases	35
α) Libération d'acides gras libres	35
β) Découplage de la respiration mitochondriale.....	37
χ) Destruction des phospholipides.....	40
2) Activation des protéases.....	41
III-L'ŒDEME ISCHEMIQUE.....	44
a) nature de l'œdème	46
α) l'œdème cytotoxique.....	46
β) l'œdème vasogénique.....	46
b) Conséquences de l'œdème.....	50
α) Effets de l'œdème cytotoxique	50
β) L'apparition d'une hypertension intracrânienne (HIC).....	50
IV-CONCLUSION	54
DEUXIEME PARTIE : LES THERAPEUTIQUES.....	56
I-INTRODUCTION	56
II-PRISE EN CHARGE DU PATIENT.....	59
III-AXES THERAPEUTIQUES.....	61
III-1-Prévention et correction des troubles généraux.....	61
a) Maintien d'une hématose correcte.....	61
b) Maintien d'une pression artérielle stable	63
c) Maintien de l'équilibre acido-basique	66
d) Maintien d'une glycémie proche de la normale.....	67
e) Lutte contre l'hyperthermie.....	69
f) Cas d'un diabète insipide.....	69
g) En présence d'HTA	70
h) Prévention des crises comitiales	73

III-2-Réduction de l'œdème cérébral et de l'HIC	74
a) Lutte contre l'œdème.....	74
b) Réduction de l'HIC.....	76
III-3-La "protection cérébrale"	78
a) La sédation.....	78
A-Cas particulier des barbituriques.....	78
B-Autres.....	80
b) L'hypothermie	86
III-4-Thérapeutiques adjuvantes.....	87
a) L'héparinothérapie.....	87
b) Les fibrinolytiques	87
c) Les corticoïdes.....	87
d) Les protecteurs de la muqueuse digestive	88
e) Les oxygénateurs cérébraux	88
f) Le nursing.....	89
III-5-La thérapeutique anti-ischémique proprement dite.....	89
IV-CONCLUSION	97
CONCLUSION GENERALE.....	98
BIBLIOGRAPHIE	100



MAUREL (Sophie-Hélène). — Ischémie cérébrale : démarche thérapeutique au C.H.R.U. de Limoges. — 112 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1994)

RESUME :

L'ischémie cérébrale reste une préoccupation majeure dans la pathologie des A.V.C.

Après avoir fait le point sur les différentes étapes de la physiopathologie (chute de la perfusion, de l'énergie, création de désordres métaboliques avec, quelquefois, apparition d'un œdème), nous avons tenté de développer l'essentiel des thérapeutiques qui s'offrent aux médecins spécialisés. L'étude a été conduite, en particulier, dans le service de N.C. du C.H.R.U. de Limoges.

Le traitement de l'ischémie cérébrale se résume, en grande partie, à un traitement symptomatique : correction de l'hématose, de la P.A., de l'équilibre acido-basique, de la glycémie ; réduction de l'œdème et de l'HIC parfois.

On maintiendra un métabolisme cérébral au repos grâce à la sédation par de nombreux agents hypnotiques et par l'hypothermie.

Mais, pour ce qui est du traitement de l'ischémie propre (désordres métaboliques), celui-ci apparaît bien décevant.

L'unique espoir, à ce jour, réside dans la recherche de nouvelles molécules (Lazaroïdes, antagonistes des récepteurs N.M.D.A.).

MOTS-CLES :

- Ischémie cérébrale.
- Œdème.
- Physiopathologie.
- Thérapeutiques.
- Lazaroïdes.

JURY : Président : M. le Professeur BUXERAUD.
Juges : M. le Professeur RAVON.
M. TEXIER, Médecin anesthésiste-réanimateur.
M. COMBY, Maître de Conférences.
Membres invités : M. le Professeur GHESTEM.
M. BARRIS Michel, Médecin généraliste.
M. COURTIAUD Alain, Pharmacien.
