

# BHE et accidents vasculaires cérébraux

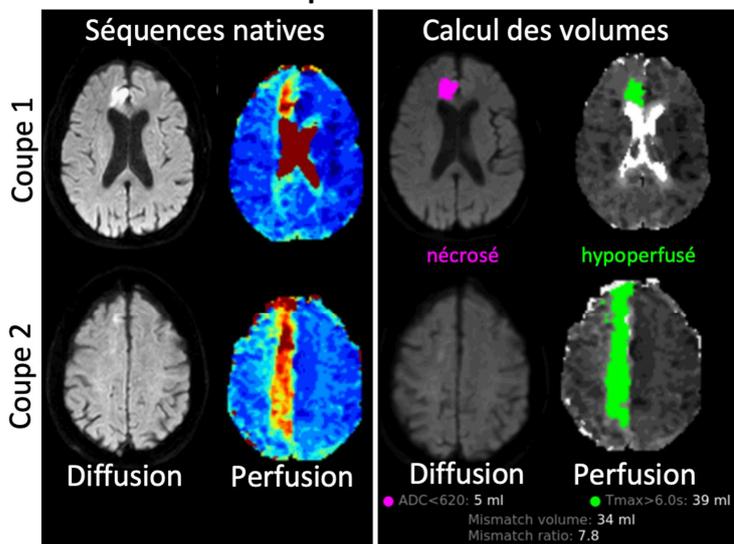
VINCENT BEREZOWSKI

Laboratoire Troubles Cognitifs Dégénératifs et Vasculaires, U1172 Inserm, Université de Lille, CHU Lille.

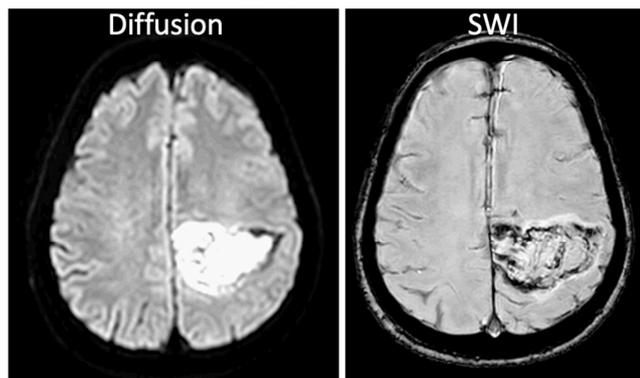
Depuis qu'ils suscitent l'intérêt des cliniciens qui les étudient par IRM (imagerie par résonance magnétique, Figure 1), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques représentent une manifestation claire de la fonction de BHE. Après avoir été privée de dioxygène et de nutriments par l'obstruction d'une artère cérébrale, les capillaires ischémisés de la BHE deviennent perméables au point de laisser entrer du plasma dans le cerveau et faire apparaître un œdème. Celui-ci accentue la lésion

nécrotique provoquée par la privation, et expose le patient à un risque de transformation hémorragique. Mais à partir de quel degré d'ouverture de la barrière le patient est-il en danger ? Dès sa simple fuite, ou seulement lors d'une rupture ? Le temps en est-il toujours le paramètre clé ? Si de nombreux mécanismes moléculaires ont décrit le phénomène, le brouillard persiste sur le plan de son histoire naturelle.

## A. AVC ischémique



## B. AVC hémorragique

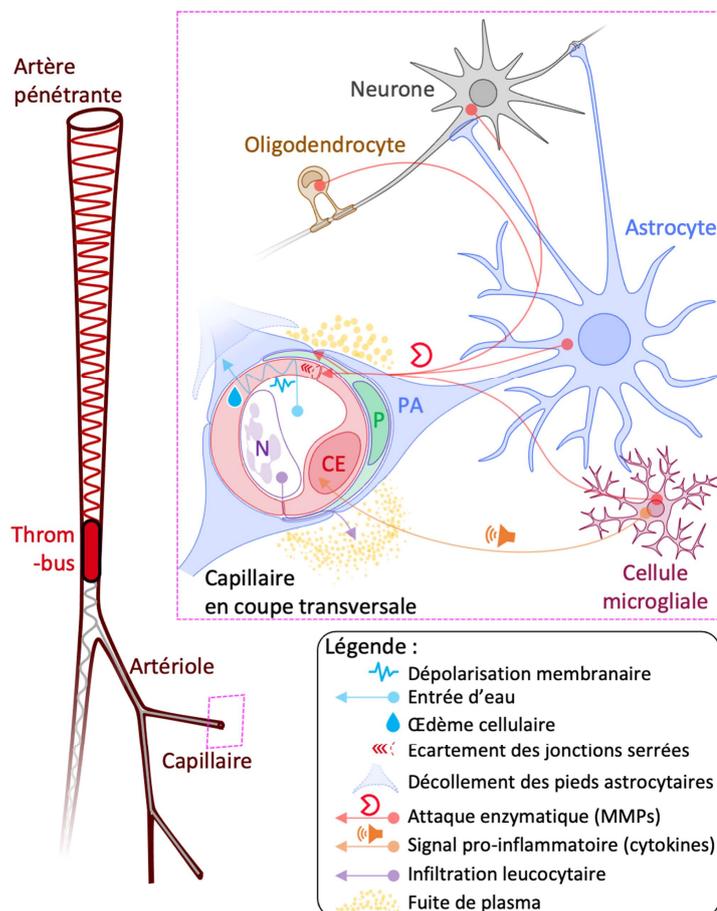


**Figure 1: Image d'une lésion cérébrale ischémique (A), ou hémorragique (B).** Le diagnostic de l'AVC est posé à l'arrivée du patient au service d'urgences neurovasculaires grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui revêt plusieurs modalités ou séquences. Les images sont ensuite créées et traitées numériquement. La lésion ischémique (A) est détectée grâce à une séquence de diffusion (qui révèle l'atteinte tissulaire nécrotique grâce à la mobilité aléatoire de l'eau dans le tissu cérébral), associée à une séquence de perfusion (qui révèle la perfusion sanguine). Les volumes des territoires cérébraux nécrosés et hypoperfusés sont calculés. Si tout le territoire hypoperfusé n'est pas atteint (mismatch, le cas présent), alors c'est qu'il n'est pas entièrement nécrosé et peut être partiellement récupéré sans danger en recanalisant l'artère occluse. Ici, sur 2 niveaux de coupe, le patient a un territoire atteint de 5 mL et un territoire hypoperfusé de 39 mL. On peut donc sauver 34 mL de territoire en souffrance mais non nécrosé. Si tout le territoire hypoperfusé est atteint, alors la recanalisation n'est pas réalisée car elle a trop de chances de provoquer une hémorragie. Dans l'AVC hémorragique (B), on associe la diffusion à la susceptibilité magnétique (SWI: susceptibility-weighted imaging) du fer présent dans l'hémoglobine du sang qui émet un signal fort dans l'hématome. Ceci permet de suivre avec précision l'expansion de l'hématome et les territoires cérébraux atteints, mais aucun traitement spécifique n'existe à ce jour. Toutes ces séquences ne révèlent pas l'état de la BHE. Une variante de la diffusion nommée  $D^*$  est à l'étude et permettrait de révéler la microcirculation et la fuite capillaires, mais n'est pas encore utilisée en routine clinique. ADC: Coefficient apparent de diffusion. Tmax: perfusion native (zone hypoperfusée en couleurs chaudes). Images aimablement fournies par le Dr François CAPARROS (Lille).

## La BHE, toujours une cible thérapeutique dans les AVC ?

La BHE a été principalement étudiée dans le cadre des AVC ischémiques, c'est-à-dire des obstructions vasculaires, majoritairement par un caillot sanguin. Le traitement disponible consiste à retirer le thrombus pharmacologiquement à l'aide d'un agent fibrinolytique, ou mécaniquement par voie endovasculaire. Mais le temps est compté, 4h30 après le début des symptômes. Les progrès de la télémédecine et l'organisation des centres de soin ont permis de pousser la proportion de patients pris en charge au-delà de 5%. Depuis plus de 30 ans, la stratégie de neuroprotection vise à retarder les événements délétères pour laisser le temps à une recanalisation sécurisée de l'artère obstruée. Après des années de recherche concentrée sur la mort neuronale post-ischémique sans traitement protecteur permettant de la prévenir ou de la retarder (1), la BHE est devenue une cible thérapeutique. Sa dysfonction est en effet le siège des complications œdémateuses et hémorragiques de la reperfusion. La neuroprotection se voulait alors une stratégie thérapeutique indirecte : il fallait préserver la BHE pour sauver les neurones. De nombreux agents pharmacologiques devaient désormais montrer un effet protecteur sur l'endothélium cérébral. Les cibles moléculaires ne manquaient pas, du fait des nombreux mécanismes décrivant comment l'endothélium desserrait ou perdait ses protéines de jonctions serrées. Beaucoup

incriminaient des mouvements ioniques, le stress oxydant, le décollement des pieds astrocytaires par l'action de protéases, la perte des péricytes, le tout selon une organisation temporelle peu consensuelle car très différente selon les modèles expérimentaux (2). Après le ciblage de chaque mécanisme, des approches pléiotropes ont été évoquées. Pourtant aucun composé neuroprotecteur n'a montré de réel bénéfice en clinique. Le NXY-059 ou Cerovive, premier agent pharmacologique dont le développement pré-clinique a été mené selon des critères de recommandation spécifiques (STAIR : *Stroke Therapy Academic Industry Roundtable*), est l'exemple illustrant la complexité de ce défi de recherche médicale. Ce composé protégeait la BHE *in vitro* et *in vivo* dans la plupart des modèles expérimentaux connus, et il n'a pas prouvé de bénéfice en clinique. Outre les critiques de l'étude clinique, les modèles expérimentaux n'ont pas pris en compte la perfusion parmi les paramètres mesurés (3). Chez l'animal, il a fallu attendre 2014 pour qu'une étude s'intéresse au rôle initial, certes difficile à démontrer, des capillaires dans le couplage neurovasculaire, c'est-à-dire l'ajustement du débit sanguin cérébral aux besoins de l'activité cérébrale locale (4). La BHE est depuis devenue une structure active dans la microcirculation cérébrale, partie prenante de l'unité neurovasculaire, et non plus seulement une interface de transport transcapillaire. Cette même étude a aussi montré que, dans un contexte ischémique, les péricytes meurent plus vite que l'endothélium, et se contractent pour étrangler définitivement les capillaires. Ceci expliquerait l'échec observé chez certains patients, de la perfusion (*no-reflow*) du tissu après la recanalisation de l'artère obstruée. L'ouverture de la BHE est déclenchée par la nécrose ischémique du tissu neuroglial, mais aussi par de nombreux facteurs influençant l'intégrité vasculaire : l'âge, une maladie sous-jacente dégénérative (Angiopathie Amyloïde Cérébrale), métabolique (diabète),



**Figure 2: Résumé des mécanismes menant à la perméabilisation de la BHE au cours d'un AVC ischémique.** Les mécanismes inducteurs sont représentés par des flèches indiquant l'origine (point) et la destination (pointe) des molécules impliquées. Brièvement, la chute d'ATP provoquée par l'occlusion artérielle affecte en premier lieu le potentiel de membrane et l'équilibre ionique de toutes les cellules, provoquant un œdème cellulaire qui peut notamment mener à l'écartement des jonctions serrées endothéliales capillaires, et au décollement des pieds astrocytaires. Ce dernier phénomène provoque une perte durable des propriétés de BHE. S'ajoute une attaque enzymatique touchant la membrane basale et les jonctions serrées endothéliales. Enfin, la sécrétion de molécules pro-inflammatoires provoque le recrutement exacerbé de leucocytes lors de la reperfusion, dont l'infiltration peut accentuer la rupture de la BHE et faire entrer davantage de plasma dans le cerveau. CE: Cellule endothéliale. P: Péricyte (indiqués dans le noyau). PA : Pied astrocytaire. MMPs: Métalloprotéases matricielles. N : Polynucléaire neutrophile.

hémodynamique (hypertension artérielle chronique) (5). Ainsi, la découverte de fuites de la BHE dans des maladies cérébrales plus chroniques comme la maladie d'Alzheimer et sa composante vasculaire, l'angiopathie amyloïde cérébrale, où se concentrent microlésions et problèmes de perfusion, ont ouvert un regard vers des hypothèses plus intégratives. Celles-ci impliquent que la BHE participe à la pathologie non plus uniquement dans sa fonction d'échange par perméabilité, mais aussi dans sa fonction microcirculatoire. Cette vision plus étendue et complexe est nécessaire pour améliorer notre compréhension des mécanismes pathologiques qui touchent la BHE, et des effets des molécules thérapeutiques dans le cadre des AVC. Curieusement, des revues et des travaux récents de la littérature sur la dysfonction de la BHE persistent dans une vision centrée sur la perméabilité, en décrivant les mêmes mécanismes cellulaires et moléculaires (Figure 2). Cependant, un phénomène commun aux situations pathologiques où la BHE est compromise, suscite un intérêt croissant et perturbe notre compréhension de ses mécanismes d'ouverture : la neuroinflammation.

### La confusion de la neuroinflammation

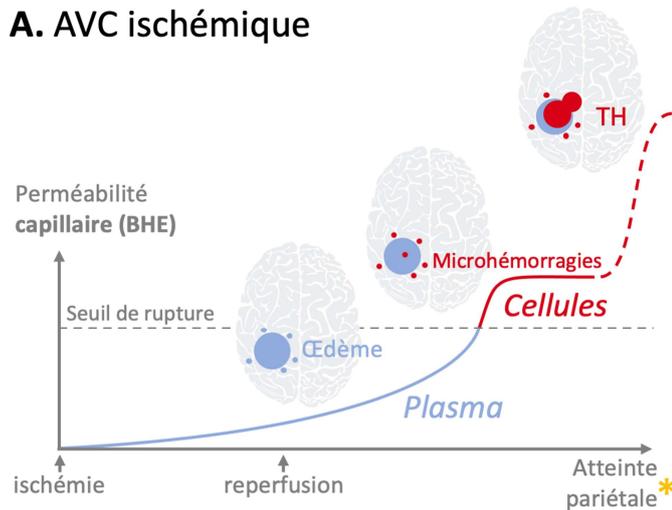
Les études biologiques sur la rupture microvasculaire post-ischémique se concentrent sur les mécanismes moléculaires, et n'accordent que peu d'importance à leur localisation capillaire, artériolaire, ou veinulaire. Le retentissement sur la fonction de ces différents segments vasculaires s'en retrouve mal connu. De même, il subsiste toujours une confusion entre rupture des capillaires de la BHE et inflammation, alors que celle-ci se déroule au niveau des veinules (6). Elle ne gagnerait les capillaires que lors d'une stimulation chronique, dérégulée de la phase pro-inflammatoire, en lien avec la taille de la lésion cérébrale et la difficulté éprouvée pour notre système immunitaire de la résorber. Une autre hypothèse repose sur le fait que les leucocytes traverseraient une BHE déjà perméabilisée par d'autres facteurs. Ainsi, les stratégies anti-inflammatoires consistent, dans le cerveau, à cibler le recrutement des leucocytes en même temps que l'ouverture de la BHE. Le défi est d'autant plus grand que le cerveau a une sensibilité particulière à l'inflammation du fait de la présence de la boîte crânienne qui entrave le gonflement du tissu. **L'œdème cérébral** est une complication fréquente et commune aux différents types d'AVC puisqu'il comprime le tissu et le fragilise, accentuant le risque de complication, dont la plus crainte est l'hémorragie. Le privilège immunitaire du cerveau accordé par la présence de la BHE qui limite l'infiltration des cellules sanguines, devient alors un désavantage dans l'AVC. Cependant, **le système glymphatique** assurerait un drainage périvasculaire continu de l'excès

de fluide cérébrospinal. Il implique la BHE et offre une nouvelle piste de recherche pour prendre en charge l'œdème et ses complications post-AVC (7). De nombreux travaux de recherche sont encore fondés sur l'inhibition de la neuroinflammation, alors que la difficulté consiste à la modérer pour qu'elle remplisse son rôle dans la résolution de la lésion sans les complications liées à la rupture de la BHE. Là aussi, la vision cellulaire et moléculaire devra s'accompagner d'une dimension plus intégrée et transversale pour aboutir à un traitement (8). Un éclairage possible entre inflammation et rupture de la BHE pourrait venir de la découverte de l'interconnexion entre l'hémostase et l'inflammation, qui conduirait non seulement à l'occlusion des vaisseaux cérébraux, mais aussi à des réponses inflammatoires associées aux lésions neuronales post-ischémiques. Cette **thrombo-inflammation** met en jeu une interaction entre l'endothélium de la BHE, les plaquettes, et les neutrophiles. Ces derniers entament alors un processus de mort cellulaire appelé NETose, qui aboutit à la libération de leur ADN nucléaire et de protéines en un réseau entrelacé nommé **NET (Neutrophil Extracellular Trap)**. Ces NETs piègent les micro-organismes, mais peuvent aussi, dans des situations lésionnelles encore mal comprises, déclencher l'hémostase, facilitant la thrombose, et entretenir l'inflammation, ce qui pourrait contribuer aux complications hémorragiques (9).

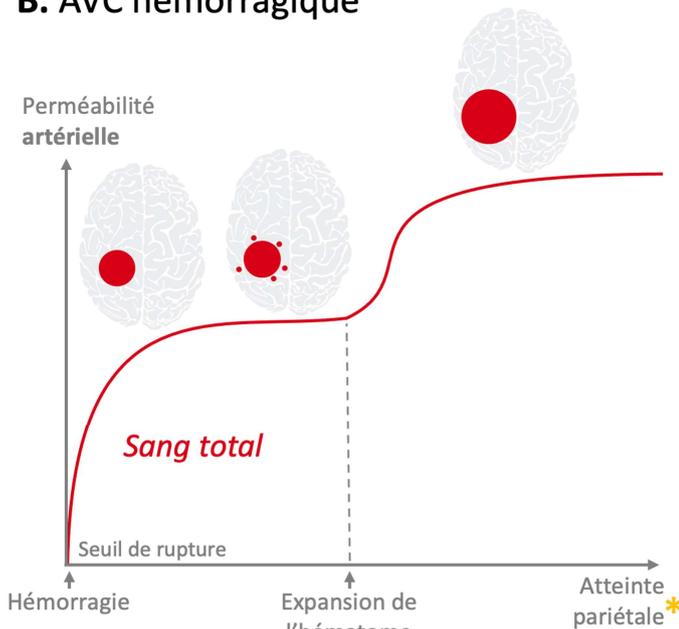
### L'hémorragie, ou la rupture absolue

Même si les ischémies cérébrales représentent la forme d'AVC la plus fréquente dans le monde, les hémorragies spontanées en sont la forme la plus mortelle, tout aussi invalidante pour les survivants, et dénuée de traitement (10). Bien que les hémorragies soient décrites comme une rupture d'artères et non de capillaires, la BHE pourrait y contribuer. Son intervention demeure mal connue, mais l'intérêt croissant pour les **microhémorragies** cérébrales introduit la BHE dans la physiopathologie des AVC hémorragiques. Grâce aux progrès de l'IRM, les microhémorragies cérébrales sont de plus en plus détectées dans la population générale, et contribueraient au déclin cognitif. Elles sont aussi détectées dans le cerveau des patients atteints d'AVC ischémique comme hémorragique. Leur rôle prédictif dans la récurrence de ces AVC est à l'étude, et tente de dessiner un lien entre les capillaires de la BHE qui, rompus, formeraient des microhémorragies dont la coalescence mènerait à une hémorragie plus grande. Ces multiples ruptures capillaires pourraient expliquer la **transformation hémorragique** des AVC ischémiques, ou **l'expansion de l'hématome** après une hémorragie intracérébrale spontanée. Ces hypothèses n'ont pas été démontrées (Figure 3), mais demeurent pour argumenter le risque de

## A. AVC ischémique



## B. AVC hémorragique



\* Degré d'altération de la paroi vasculaire en fonction du temps *post* AVC influencé par l'âge, une maladie cérébrovasculaire ou métabolique, une inflammation exacerbée ou chronique.

**Figure 3:** Hypothèses de la contribution de la BHE à l'histoire naturelle des AVC. Au cours d'un AVC ischémique (A), la fuite de la BHE provoque un œdème qui accélère la constitution de l'infarctus. Si sa paroi est suffisamment altérée, la BHE laisse passer les cellules sanguines, mais la faible pression autorise une hémostase rapide et produit une microhémorragie (petit point rouge). Les microhémorragies sont un signe de fragilité des microvaisseaux et peuvent mener à une transformation hémorragique (TH) de la lésion ischémique. Au cours d'un AVC hémorragique (B), la BHE peut se rompre dans la zone péri-hématome (microhémorragies) et faciliterait l'expansion de l'hématome.

récidive d'AVC dans une zone lésionnelle fragilisée par l'AVC primaire, mais aussi le risque d'apparition d'un premier AVC chez les personnes dont le cerveau est fortement chargé en microlésions. Considérer les microhémorragies cérébrales comme une forme de rupture de la BHE ouvre des pistes pour mieux comprendre l'étendue de l'importance de cette structure dans l'histoire naturelle des AVC.

### Conclusion

Avec le rôle suspecté de sa rupture absolue dans les événements hémorragiques cérébraux, la BHE bénéficie toujours du statut de cible thérapeutique dans le cadre des AVC. Cependant, de nombreux travaux restent à réaliser pour qu'elle change le pronostic des patients atteints ou à haut risque d'AVC. Une recherche plus transversale, c'est-à-dire associée étroitement à la clinique, est nécessaire pour éviter de reproduire l'échec de la neuroprotection post-ischémique, et aboutir à une meilleure prise en charge des patients.

vincent.berezowski@univ-lille.fr

### Références

- (1) Buchan AM & Pelz DM (2022) *Can J Neurol Sci* 49: 741–745.
- (2) Xue S, et al. (2023) *Front Neurol* 14, 10.3389/fneur.2023.1248970.
- (3) Savitz SI & Schabitz W-R (2008) *Stroke* 39: 1389–1391.
- (4) Hall CN, et al. (2014) *Nature* 508: 55–60.
- (5) Andjelkovic A V, et al. (2023) *Stroke* 54: 661–672.
- (6) Engelhardt B, et al. (2017) *Nat Immunol* 18: 123–131.
- (7) Das N, et al. (2023) *Metab Brain Dis* 10.1007/s11011-03-01327-y.
- (8) Candelario-Jalil E, et al. (2022) *Stroke* 53: 1473–1486.
- (9) De Meyer SF, et al. (2022) *Stroke* 53: 1487–1499.
- (10) Cordonnier C, et al. (2018) *Lancet* 392: 1257–1268.