

## La Lettre du Neurologue

**Directeur de la publication :** Claudie Damour-Terrason

**Rédacteur en chef :** Pr P. Amareco (Paris)

**Rédacteur en chef adjoint de La Lettre**

Dr M. Sarazin (Paris)

**Rédacteur en chef adjoint Les Actualités Neurosciences**

Dr P. Derkinderen (Nantes)

**Secrétaire scientifique :** A. Kemmel

**Comité de rédaction**

Dr J. d'Anglejan-Chatillon (Versailles) - Pr P. Azouvi (Garches)

Dr A. Béhin (Paris) - Dr P. Bouche (Paris) - Dr S. Dupont (Paris)

Dr O. Heinzlef (Poissy) - Dr M. Kalamirides (Clichy)

Pr P. Krack (Grenoble) - Dr F. Laigle-Donadey (Paris)

Dr T. Maisonobe (Paris) - Pr J.M. Pinard (Garches)

Dr P.F. Pradat (Paris) - Dr P.J. Touboul (Paris)

Dr J.M. Visy (Reims)

**Conseil de rédaction**

Pr S. Bakchine (Reims) - Pr H. Chabriat (Paris)

Pr J.Y. Delattre (Paris) - Pr B. Dubois (Paris)

Pr C. Lubetzki (Paris) - Pr F. Parker (Le Kremlin-Bicêtre)

Pr P. Pollak (Grenoble) - Pr J.P. Pruvo (Lille)

Pr M.J. Vidailhet (Paris)

**Conseillers scientifiques**

Pr Y. Agid (Paris) - Pr J.C. Baron (Cambridge, UK)

Pr M.G. Bousser (Paris) - Pr M. Chatel (Nice)

Pr P. Chauvel (Marseille) - Pr M. Clanet (Toulouse)

Dr P. Davous (Paris) - Pr C. Marescaux (Strasbourg)

Pr F. Mauguère (Lyon) - Dr B. Montagne (Roubaix)

Pr J.M. Orgogozo (Bordeaux) - Pr J. Perret (Grenoble)

Pr G. Said (Le Kremlin-Bicêtre) - Pr E. Tournier-Lasserre (Paris)

**Comité de lecture**

Professeurs et docteurs : G. Amareco - I. Arnulf

A. Arzamanoglou - P. Bedoucha - S. Blond - A. Bonafé

J. Boulliat - O. Boespflug-Tanguy - S. Bracadar - L. Brunereau

J.B. Cesari - B. Chabrol - P. Chaine - J.M. Chamouard

G. Chauplanaz - F. Chedru - P. Clavelou - C. Confavreux

J.M. de Bray - T. de Broucker - F. Demenais - A. Destée

A. Dusser - C. Duyckaerts - B. Eymard - B. Fontaine

F. Forette - J.M. Gaio - P. Galetti - M. Goncè - P. Gorce

F. Gray - N. Graziani - M. Gugenheim - D. Hannequin

P. Hinaut - O. Heinzlef - E. Hirsch - K. Hoang-Xuan

J. Honorat - P. Kahane - G. Leftheriotis - J. Le Guyader

C. Lévy - D. Leys - H. Loiseau - G. Lot - D. Malapert

M.H. Marion - P. Masnou - H. Massiou - J. Melki - A. Monjour

T. Moulin - A. Moulouguet - P. Neuschwander - P. Niclot

F. Pasquier - S. Peudener - V. Plante-Bordeneuve - O. Rascol

J. Reis - P. Rémy - G. Rodesch - D. Rodriguez - D. Rougemont

E. Rouillet - M. Sanson - J. Touchon - F. Turjman - L. Vallée

M. Verin - P. Vermersch - J.M. Verret - H. Vespignani

F. Viallet - J. Vrigneaud - S. Zembrag

**Société éditrice :** EDIMARK SAS

**Président-directeur général**

Claudie Damour-Terrason

Tél. : 01 46 67 62 00 - Fax : 01 46 67 63 10

**Rédaction**

**Directeur délégué de la rédaction**

Béatrice Hacquard-Siourd

**Secrétaire générale de la rédaction :** Magali Pelleau

**Secrétaire de rédaction :** Laurence Ménardais

**Rédactrices-révisseuses :** Cécile Clerc, Sylvie Duverger,

Muriel Lejeune, Catherine Mathis, Odile Prébin

**Infographie**

**Premier rédacteur graphiste :** Didier Arnoult

**Responsable technique :** Virginie Malicot

**Rédactrices graphistes :** Mathilde Aimée,

Christine Brianchon, Cécile Chassériau, Catherine Rousset

**Dessinateurs d'exécution :** Stéphanie Dairain,

Antoine Palacio

**Commercial**

**Directeur du développement commercial**

Sophia Huleux-Netchevitch

**Directeur des ventes :** Chantal Géribi

**Directeur d'unité :** Béatrice Tisserand

**Régie publicitaire et annonces professionnelles**

Vincent Le Divenach

Tél. : 01 46 67 62 92 - Fax : 01 46 67 63 10

**Abonnements :** Lorraine Figuière (01 46 67 62 74)



2, rue Sainte-Marie - 92418 Courbevoie Cedex

Tél. : 01 46 67 62 00 - Fax : 01 46 67 63 10

E-mail : [contacts@vivactis-media.com](mailto:contacts@vivactis-media.com)

Site Internet : <http://www.vivactis-media.com>

**Crédit photo :** ©Nataly Nevsky

# Les nouveaux marqueurs de l'ischémie cérébrale à la phase aiguë

## Early biomarkers of stroke



●● H. Abboud\*

Établir un diagnostic rapide et précis d'infarctus cérébral est primordial pour une meilleure prise en charge, le rt-PA par voie intraveineuse n'étant autorisé que dans une fenêtre de temps restreinte de 3 heures. Actuellement, le diagnostic d'infarctus cérébral est réalisé à partir de l'histoire clinique et de l'examen neurologique après avoir éliminé par un scanner cérébral les lésions hémorragiques et tumorales. Toutefois, il s'avère parfois difficile de différencier un infarctus cérébral d'une parésie postictale, d'une migraine avec aura prolongée ou d'une conversion hystérique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de détecter la zone nécrosée le plus précocement possible, d'évaluer l'étendue de la zone ischémisée et d'étudier la perméabilité des vaisseaux. Il s'agit cependant d'un outil cher, accessible dans la journée uniquement dans certains hôpitaux; en outre, l'IRM peut se révéler normale dans les infarctus de petite taille, surtout pour les territoires postérieurs.

La découverte d'un marqueur biologique sensible de l'ischémie cérébrale, par analogie avec l'infarctus myocardique, peut ainsi révolutionner la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral (AVC) aigu. En effet, pendant l'AVC, il y a rupture de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permet un passage des molécules de dégradation du neurone, de la cellule gliale et d'autres structures cérébrales dans la circulation systémique. En identifiant ces molécules spécifiques de l'infarctus cérébral, il serait peut-être possible de diagnostiquer et de prédire la taille finale de l'infarctus. Un bon marqueur d'ischémie cérébrale doit avoir les caractéristiques suivantes :

- être libéré après destruction du neurone ou de la cellule gliale ;
- être prélevé dans le sang circulant ;
- être spécifique de l'ischémie cérébrale, avec une sensibilité très précoce après le début des symptômes ;
- présenter un taux sérique corrélé au volume de l'infarctus ;
- permettre de prédire le pronostic fonctionnel.

\* Service de neurologie et centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale, hôpital Bichat, Paris.

Diagnostiquer un infarctus cérébral par une simple prise de sang a-t-il un avenir réaliste ? Sur la base de récentes données cliniques, on sera tenté de répondre à cette question par la négative. En effet, la cascade ischémique cérébrale, en particulier du neurone et de la cellule gliale, est plus complexe que l'ischémie myocardique et ne peut pas être résumée par un seul marqueur biologique spécifique. Ainsi, la plupart des études faites ces deux dernières décennies sur les marqueurs de l'ischémie cérébrale étaient décevantes.

## Biomarqueurs d'ischémie cérébrale

De nombreuses équipes ont recherché des biomarqueurs permettant de diagnostiquer l'infarctus cérébral et de prédire son pronostic fonctionnel à court terme. Plusieurs substances étaient identifiées au niveau du cerveau, au niveau du liquide céphalo-rachidien, et au niveau sanguin après un AVC. Certaines étaient considérées comme marqueurs de l'atteinte neuronale (tau[1], neuron-spécifique enolase [NSE] et B-type neurotrophic growth factor), d'autres comme marqueurs de l'atteinte gliale (la protéine S-100β [2], glial fibrillary acidic protein [GFAP] [3]), de l'inflammation (interleukines 1, 6 et 8, TNFα, les métalloprotéinases matricielles [MMPs] et le vascular cell adhesion molecule [VCAM]) ou de l'hémostase (facteur de Willebrand). S'ajoutent à toutes ces molécules deux nouvelles, PARK7 et nucleoside diphosphate kinase A, dont les taux sériques étaient augmentés dans les infarctus cérébraux et les accidents ischémiques transitoires [AIT] (4).

Par ailleurs, bien que ces données ne permettaient pas de dégager un consensus sur un biomarqueur spécifique pour le diagnostic d'infarctus cérébral, certaines substances avaient une valeur pronostique. Ainsi, les taux sériques de la protéine S-100β augmentent progressivement après l'infarctus (pic sérique :  $2,5 \pm 1,3$  jours) et sont corrélés au volume lésionnel et au pronostic fonctionnel, alors que les taux sériques du NSE (pic sérique :  $1,9 \pm 0,8$  jours) étaient simplement corrélés au volume de l'infarctus cérébral (5).

## Kit de biomarqueurs

Il apparaît dans les études que la plupart des marqueurs biologiques n'ont pas une sensibilité et une spécificité suffisantes pour être utilisés en première intention dans le diagnostic de l'ischémie cérébrale.

Compte tenu de ces données, l'intérêt s'est donc porté sur l'étude concomitante de plusieurs marqueurs biologiques, avec pour objectif d'optimiser leur valeur diagnostique.

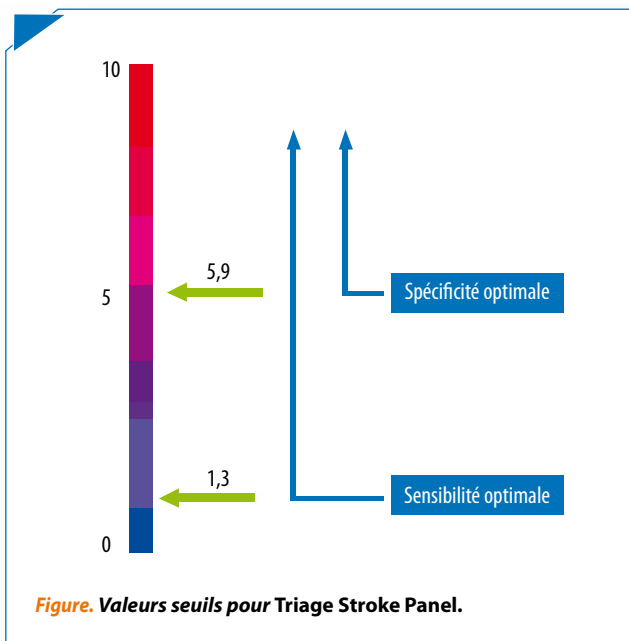
Lynch et al. (2) ont analysé 26 marqueurs biologiques chez des patients avec infarctus cérébral aigu (< 6 heures) et subaigu (6 à 24 heures depuis le début des symptômes). Parmi les marqueurs étudiés, la protéine S-100β, MMP9, le facteur de Willebrand (fWb) et le VCAM étaient les plus sensibles et spécifiques d'un infarctus cérébral. Dans des analyses secondaires, les auteurs ont découvert que le diagnostic d'infarctus cérébral était optimisé par l'utilisation concomitante de plusieurs marqueurs. Ainsi, la sensibilité et la spécificité étaient de 90 % en utilisant respectivement les modèles MMP9, fWb et VCAM dans l'infarctus cérébral aigu, et le fWb, la protéine S-100β et le VCAM dans l'infarctus cérébral subaigu.

De même, Montaner et al. (6) ont montré l'utilité de plusieurs marqueurs biologiques (CRP, D-dimère, RAGE, MMP9, S-100β, BNP, NT-3, caspase-3, chimerin et secretagoin) dans le diagnostic de l'infarctus cérébral aigu, avec une spécificité de 99 % (données présentées au 14<sup>e</sup> European Stroke Conference).

L'innovation est le Triage Stroke Panel, fabriqué par Biosite® et qui sera commercialisé prochainement en Europe. Il s'agit d'un test rapide qui utilise un petit échantillon sanguin pour mesurer simultanément 4 biomarqueurs : le peptide natriurétique de type B, D-dimère, MMP9 et la protéine S-100β. Le résultat d'indice peut varier entre 0 et 10. La probabilité d'avoir un infarctus cérébral est faible si le résultat est inférieur à 1,3 et très élevée si le résultat est supérieur à 5,9 (figure). Un résultat entre 1,3 et 5,9 est jugé anormal et justifie la réalisation d'examens complémentaires. Toutefois, il est important de signaler qu'il s'agit d'un outil de diagnostic complémentaire au scanner cérébral, qui peut aider dans la sélection des patients nécessitant une prise en charge thérapeutique urgente.

## Conclusion

Initialement absents des algorithmes diagnostiques, les marqueurs biologiques de l'ischémie cérébrale connaissent actuellement une expansion que les neurologues et l'ensemble des praticiens découvrent avec intérêt. Toutefois, les données actuelles ne permettent pas de dégager un consensus sur un biomarqueur spécifique et sensible de l'ischémie cérébrale. La découverte de



nouveaux marqueurs biologiques et l'utilisation d'un kit de plusieurs biomarqueurs peuvent aider dans le diagnostic, le monitoring et la surveillance de l'infarctus cérébral aigu.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bitsch A, Horn C, Kemmling Y et al. Serum tau protein level as a marker of axonal damage in acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;47(1):45-51.
2. Lynch JR, Blessing R, White WD et al. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004;35(1):57-63.
3. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100 $\beta$  and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000;31(11):2670-7.
4. Allard L, Burkhard PR, Lescuyer P et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem* 2005;51(11):2043-51.
5. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28(10):1956-60.
6. Montaner J et al. Biochemical diagnosis of acute stroke using a panel of plasma biomarkers. 14th European Stroke Conference, Bologne, Italie, 25-28 mai 2005.



**JOURNÉES DE NEUROLOGIE  
DE LANGUE FRANÇAISE**



[www.b-c-a.fr/jnlif2007](http://www.b-c-a.fr/jnlif2007)  
**Paris** PALAIS DES CONGRÈS  
PORTE MAILLOT  
11 AU 14 AVRIL 2007

*Président :*  
Docteur Thomas de Boesquier (Saint Denis)

---

Collège des Enseignants de Neurologie  
Collège National des Neurologues des Hôpitaux Généralistes  
Association des Neurologues Libéraux de Langue Française  
Association des Assistants et Internes en Neurologie de France

*Organisation scientifique*  
Professeur Lucien Rumbach  
Service de Neurologie - Hôpital Jean Poincaré  
3, boulevard Alexandre Fleming - 25030 BESANCON Cedex  
Tel. : 03 81 66 90 90 - Fax : 03 81 66 93 11  
Email : lrumbach@chu-besancon.fr

*Secrétariat d'organisation*  
**BCA**  
6, boulevard du Général Leclerc  
92115 Clichy Cedex - France  
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr  
T : +33 (0)1 41 06 67 70  
F : +33 (0)1 41 06 67 79