

Accidents vasculaires cérébraux (2)

Comment optimiser l'utilisation du tPA ?

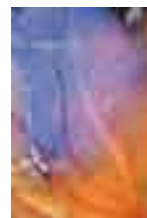
Denis Vivien, Maxime Gauberti, Pierre Guedin, Eduardo Anglés-Cano pour le réseau STROKAVENIR



Les options thérapeutiques associées à la thrombolyse

L'administration intraveineuse ou intra-artérielle de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA, *Figure 1*) agissant comme agent thrombolytique est confrontée à deux écueils : comment rendre son utilisation plus sûre et/ou efficace si l'administration de tPA intervient plus de 3 ou 4 heures après le début des symptômes ? De même se pose la question de l'utilisation conjointe de la thrombolyse et des ultrasons ou de l'association de la thrombolyse avec l'hypothermie, deux options qui font aujourd'hui l'objet d'essais cliniques. On peut aussi envisager une voie de recherche thérapeutique ciblant la cascade d'événements biochimiques et physiologiques qui suit un épisode ischémique, en parallèle des stratégies de reperfusion. En dépit de l'échec récent des essais cliniques SAINT II (*stroke acute ischemic NXY-059 trial*) qui examinaient l'effet du tPA en combinaison avec le NXY-059¹, des thérapies combinées avec le tPA devraient être encore considérées et encouragées.

¹ NXY-059 : une drogue dont le mécanisme d'action proposé est la capture des radicaux libres dont on connaît l'action délétère en période post-ischémique, par leur induction d'une neurotoxicité et d'altérations de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.



Le double jeu du tPA

Le tPA, outre son action fibrinolytique bénéfique dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux (AVC), est aussi suspecté de contribuer aux altérations de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et à la promotion de la toxicité neuronale. Par ailleurs, les données expérimentales montrent que le tPA vasculaire peut traverser la barrière hémato-encéphalique, atteindre le parenchyme cérébral et contribuer aux dommages post-ischémiques. Au niveau moléculaire, un modèle physiopathologique a été proposé [1] : en réponse à l'insulte ischémique, l'activité tPA augmenterait dans l'interface entre la membrane basale, les cellules endothéliales et les astrocytes périvasculaires. Le tPA, en interagissant avec les récepteurs LRP (LDL récepteurs- *light density lipoproteins receptors*) pourrait contribuer à l'œdème cérébral et à l'évolution vers un processus hémorragique. Ainsi, toute stratégie visant à bloquer ou diminuer l'interaction tPA/récepteur LRP aurait pour effet de limiter l'œdème cérébral, l'activation des métalloprotéinases, et par conséquent les altérations de la barrière hématoencéphalique. En 1995, alors que la FDA (*Federal drug administration*) était sur le point d'approuver l'utilisation du tPA dans

Inserm U919, Sérine protéases et physiopathologie de l'unité neurovasculaire, UMR-CNRS 6232 CINAPS, Cyceron, F-14074 Caen, France ; Université de Caen Basse-Normandie, GIP Cycéron, boulevard Henri Becquerel, 14074 Caen, France.
vivien@cyceron.fr
Eduardo.Angles-Cano@inserm.fr

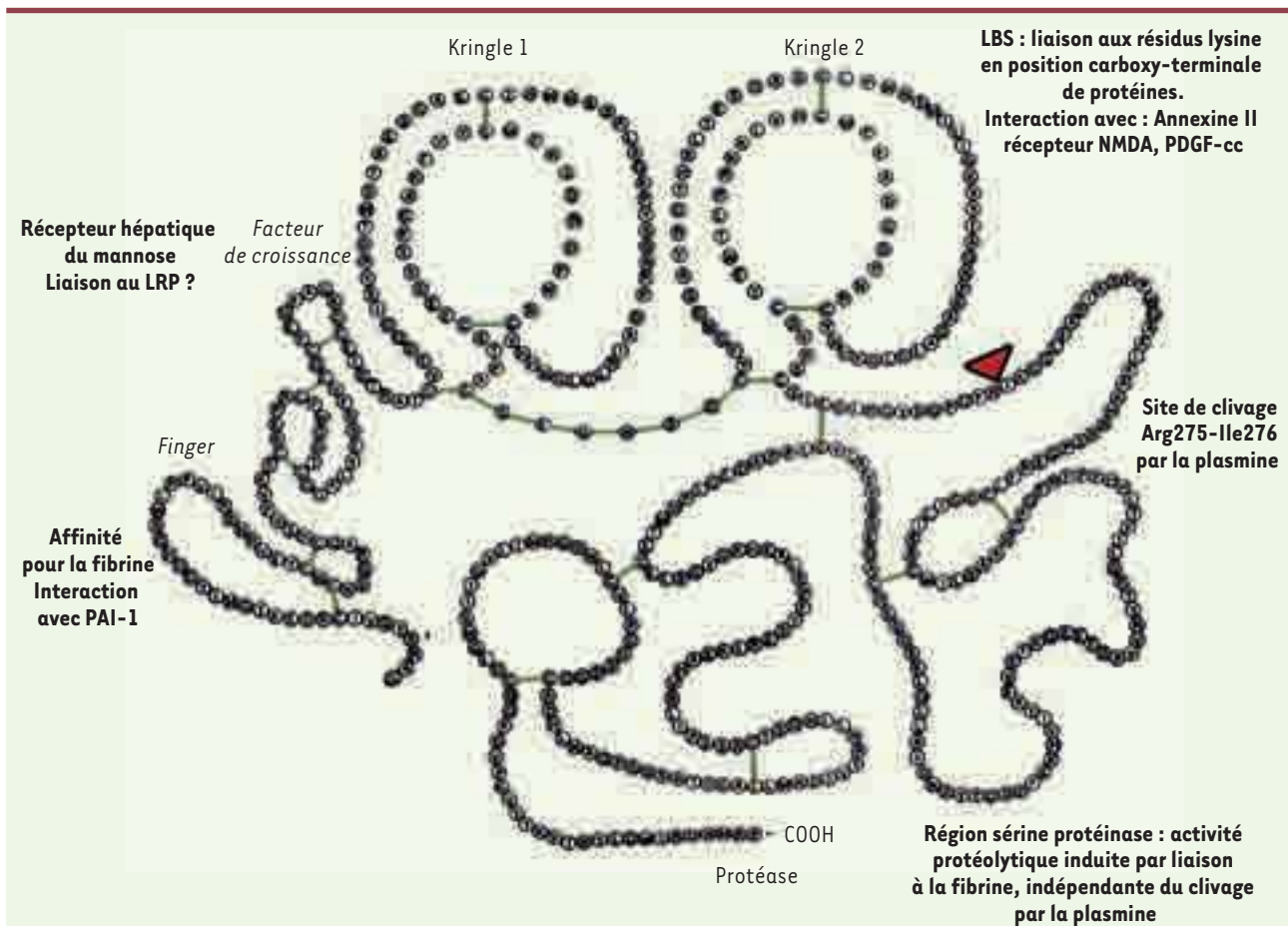


Figure 1. Structure et fonctions du tPA. Le tPA est une enzyme sérine-protéase pléiotrope exerçant des fonctions aussi bien au niveau vasculaire qu'au sein du parenchyme cérébral. Chacun des différents domaines du tPA, *finger*, *growth factor*, *kringle 1*, *kringle 2* et catalytique est à l'origine d'une ou de multiples fonctions de cette sérine protéase.

le traitement aigu des AVC, Tsirka et ses collaborateurs rapportaient le rôle aggravant de l'activité protéolytique du tPA endogène dans la mort neuronale ischémique. En effet, le tPA est exprimé non seulement par les cellules endothéliales vasculaires [2], mais également par des cellules du cerveau, dont les neurones qui peuvent le libérer par un processus d'exocytose [3]. Cet effet délétère du tPA endogène dans le parenchyme cérébral a été confirmé par plusieurs auteurs [4, 5], suscitant le doute dans la communauté scientifique, les effets bénéfiques de la thrombolyse pouvant être limités ou masqués par les conséquences délétères. Si la plupart des études basées sur un modèle thrombotique ont confirmé que l'injection intraveineuse du tPA a un effet de protection du cerveau parce qu'il facilite la reperfusion [6], d'autres études, utilisant les modèles mécaniques d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne et ne prenant pas en compte la composante vasculaire du tPA, ont clairement montré un renforcement des dommages ischémiques. Différentes hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'effet proexcitotoxique/proneurotoxique du tPA. La première se fonde sur la capacité qu'a cette protéase de convertir le plasminogène en plasmine [7]. On pense que l'action protéolytique extracellulaire de la plasmine favoriserait la dégradation de la matrice extracellulaire,

le substrat essentiel des neurones [8]. Le tPA module positivement la transmission glutamatergique en favorisant la signalisation dépendante des récepteurs NMDA. En effet, le tPA peut se lier à la sous-unité NR1 du récepteur NMDA et engendrer une augmentation du flux de calcium par le récepteur activé [9].

Comment limiter les effets négatifs du tPA ?

Un effort considérable a été entrepris par la communauté scientifique pour convaincre les cliniciens que les résultats obtenus chez les patients traités avec le tPA pourraient être grandement améliorés si l'on pouvait en limiter les effets délétères au sein du parenchyme cérébral. Ceci est illustré par le succès de plusieurs stratégies appliquées à des modèles animaux. Par exemple, la coadministration du tPA avec un peptide leurre du PAI-1 (l'inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène) ou avec la protéine C activée semble améliorer significativement l'effet du tPA en empêchant



son effet proneurotoxique [10]. En accord avec ces données, une stratégie d'immunothérapie *in vivo* avec des anticorps anti-NR1 cherchant à inhiber l'interaction du tPA avec NR1 réduit les dommages ischémiques chez la souris [11]. Conceptuellement, l'agent thrombolytique idéal devrait être un agent fibrinolytique efficace et « pur », exempt d'effets nocifs sur des cellules gliales ou neuronales et sur la barrière hémato-encéphalique. La structure des dérivés du tPA apporte quelques informations : les domaines structuraux minimaux requis pour l'effet proneurotoxique du tPA correspondent au reteplase², c'est-à-dire aux domaines K2 et SP. C'est en effet le domaine *kringle 2* qui est impliqué dans le processus d'interaction avec la sous-unité NR1 du récepteur NMDA. Contrairement au tPA, DSPA (ou desmoteplase)³, qui ne contient pas de domaine *kringle 2*, s'est avéré *in vivo* exempt d'activité proneurotoxique [12]. De façon intéressante, ce domaine *kringle 2* du tPA est essentiel pour que celui-ci puisse activer le pro-PDGF-cc (*platelet-derived growth factor*). Ce dernier, en se liant à son récepteur PDGFR- α au niveau endothélial, contribue à la perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique en conditions ischémiques [13]. Récemment, un modèle reconstituant une barrière hémato-encéphalique *in vitro* a permis de démontrer que le desmoteplase a la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique intacte par un mécanisme de transcytose dépendant des récepteurs LRP. Par ailleurs, la co-administration par voie intraveineuse de DSPA et de tPA contrarie les effets proneurotoxiques du tPA parce que le DSPA entre en compétition avec le tPA pour le passage de la barrière vasculaire vers le parenchyme cérébral [12]. En conséquence, une molécule dérivée du tPA dépourvu de l'activité due au domaine K2 serait, en théorie, incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'aggraver des dommages excitotoxiques tout en

conservant son action fibrinolytique bénéfique. En outre, une molécule tPA dépourvue de domaine *finger* réduirait également l'activation microgliale. Développer de nouveaux dérivés du tPA par l'introduction de mutations ponctuelles qui confèrent des propriétés bénéfiques ou suppriment des propriétés délétères est une voie prometteuse vers ce tPA idéal : le tenecteplase, dont la demi-vie est supérieure à celle du tPA, est un exemple illustrant cette démarche. \diamond

How to neutralize the neurotoxic effects of tPA

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Polavarapu R, An J, Zhang C, Yepes M. Regulated intramembrane proteolysis of the low-density lipoprotein receptor-related protein mediates ischemic cell death. *Am J Pathol* 2008 ; 172 : 1355-62.
2. Angles-Cano E, Balaton A, Le Bonniec B, et al. Production of monoclonal antibodies to the high fibrin-affinity, tissue-type plasminogen activator of human plasma. Demonstration of its endothelial origin by immunolocalization. *Blood* 1985 ; 66 : 913-20.
3. Gualandris A, Jones TE, Strickland S, Tsirka SE. Membrane depolarization induces calcium-dependent secretion of tissue plasminogen activator. *J Neurosci* 1996 ; 16 : 2220-5.
4. Wang YF, Tsirka SE, Strickland S, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) increases neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and tPA-deficient mice. *Nat Med* 1998 ; 4 : 228-31.
5. Nicole O, Docagne F, Ali C, et al. The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. *Nat Med* 2001 ; 7 : 59-64.
6. Nagai N, De Mol M, Lijnen HR, et al. Role of plasminogen system components in focal cerebral ischemic infarction : a gene targeting and gene transfer study in mice. *Circulation* 1999 ; 99 : 2440-4.
7. Tsirka SE, Rogove AD, Bugge TH, et al. An extracellular proteolytic cascade promotes neuronal degeneration in the mouse hippocampus. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 543-52.
8. Chen ZL, Strickland S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Cell* 1997 ; 91 : 917-25.
9. Fernandez-Monreal M, Lopez-Atalaya JP, Benchenane K, et al. Is tissue-type plasminogen activator a neuromodulator? *Mol Cell Neurosci* 2004 ; 25 : 594-601.
10. Armstead WM, Nassar T, Akkawi S, et al. Neutralizing the neurotoxic effects of exogenous and endogenous tPA. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 1150-5.
11. Benchenane K, Castel H, Boulouard M, et al. Anti-NR1 N-terminal-domain vaccination unmasks the crucial action of tPA on NMDA-receptor-mediated toxicity and spatial memory. *J Cell Sci* 2007 ; 120 : 578-85.
12. Lopez-Atalaya JP, Roussel BD, Ali C, et al. Recombinant Desmodus rotundus salivary plasminogen activator crosses the blood-brain barrier through a low-density lipoprotein receptor-related protein-dependent mechanism without exerting neurotoxic effects. *Stroke* 2007 ; 38 : 1036-43.
13. Su EJ, Fredriksson L, Geyer M, et al. Activation of PDGF-CC by tissue plasminogen activator impairs blood-brain barrier integrity during ischemic stroke. *Nat Med* 2008 ; 14 : 731-7.

² Le reteplase (rPA, Rapilysin®) dérive du tPA dont il ne conserve que les domaines *kringle 2* (K2) et protéasique (SP). Cette délétion est responsable d'une liaison à la fibrine cinq fois plus faible que celle du tPA natif.

³ DSPA : activateurs du plasminogène isolés de la salive de la chauve-souris *Desmodus*. Leurs structures les rapprochent du tPA.

TIRÉS À PART

D. Vivien



Tarifs d'abonnement M/S - 2009

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 878 dans ce numéro de *m/s*

