

Timo Kahles¹, Krassen Nedeltchev¹, Mira Katan²

Biomarqueurs et accident vasculaire cérébral

Chaque année, environ 15 millions de personnes sont victimes d'un accident vasculaire cérébral dans le monde (16 000 en Suisse), dont un tiers décède et un autre tiers conservent des séquelles durables. Un survivant sur six est victime d'un nouvel événement cérébro-vasculaire au cours des cinq années qui suivent [1].

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent donc un défi de taille pour notre société et notre système de santé, autant sur le plan médical que sur le plan socio-économique. En outre, ils impliquent une forte charge émotionnelle pour les personnes touchées et leurs proches.

La pose rapide et précoce du diagnostic, la stratification des risques ainsi que la classification étiologique sont des facteurs cruciaux pour une mise à disposition optimale des ressources nécessaires, pour un plus faible degré de handicap et pour une prévention secondaire efficace.

Les biomarqueurs (BM) visent notamment à simplifier, accélérer et améliorer

Les biomarqueurs visent notamment à simplifier, accélérer et améliorer les processus décisionnels.

les processus décisionnels. Le présent article donne un aperçu des domaines d'utilisation actuellement étudiés et cliniquement pertinents des BM sanguins.

BM diagnostiques

Les AVC peuvent être subdivisés en deux catégories: l'AVC ischémique, qui est la conséquence de l'occlusion d'une artère irriguant le cerveau et représente env. 85% de tous les AVC, et l'AVC par hémorragie intracrânienne (par ex. hémorragie intracérébrale ou hémorragie sous-arachnoïdienne), qui

est plus rare. Etant donné que la différenciation sûre de ces deux entités sur la seule base des symptômes cliniques n'est généralement pas possible, un examen d'imagerie cérébrale rapide (tomodensitométrie [TDM] ou imagerie par résonance magnétique [IRM]) est aujourd'hui encore nécessaire pour initier les étapes thérapeutiques correspondantes. Les procédés d'imagerie ne sont toutefois pas ubiquitaires et disponibles à tout moment; ils demandent des ressources importantes et sont associés à des risques potentiels en cas d'application de produit de contraste et de radiations. Même si la TDM/IRM permet d'exclure une hémorragie intracrânienne avec une grande certitude, un grand nombre de patients ne présentent aucune altération à la TDM lors de la phase précoce de l'ischémie cérébrale, et d'autres affections associées à des symptômes semblables à ceux de l'AVC (appelées *stroke mimics*), telles que la migraine ou la crise d'épilepsie, doivent en outre entrer en considération.

En revanche, les BM sont généralement adaptés pour surmonter les obstacles de l'imagerie médicale et pour compléter les informations manquantes. De plus, il existe un franc intérêt pour l'utilisation de BM diagnostiques adaptés dès la phase pré-hospitalisation car, par ex. en cas d'AVC ischémique, la thrombolyse intraveineuse (TIV) pourrait être initiée sur le lieu d'intervention, offrant ainsi un gain de temps et une probabilité accrue de degré de handicap moindre.

Le BM actuellement le plus prometteur est le marqueur astroglial GFAP *glial fibrillary acidic protein* qui, dans une analyse combinée de deux grandes études multicentriques (BE FAST I+II

[2, 3], a récemment fait preuve d'une sensibilité élevée (80,7%) et d'une spécificité élevée (95%) pour une précision diagnostique globale de 92% pour le diagnostic «hémorragie intracérébrale» chez les patients présentant des symptômes typiques d'AVC. Outre le fait que le développement d'un test GFAP point of care est actuellement toujours en attente, toutes les hémorragies intracrâniennes ne peuvent pas être exclues avec certitude malgré ces bons résultats, et une TIV seulement basée sur le GFAP n'est actuellement pas réalisée.

Les BM pour la stratification des risques / le pronostic

Les AVC ischémiques étendus sont plutôt rares mais ils comportent le risque d'une formation massive d'œdème avec hernie et décès. Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la craniectomie décompressive (CD) précoce – réalisée avant la survenue de signes cliniques pertinents d'hernie – par rapport à une approche conservatrice [4]. Le choix des candidats adaptés pour cette intervention salvatrice n'est pas toujours aisé. En 2004, une étude observationnelle [5] a montré de façon saisissante que le BM S100b, pouvant provenir d'astrocytes mais également de tissus extra-cérébraux, permet une bonne différenciation entre une évolution maligne (nécessitant une opération de CD) et un concept thérapeutique conservateur 24 heures après la survenue des symptômes d'AVC. Toutefois, aucune validation externe n'a jusqu'à présent eu lieu.

Le BM neuroendocrine hypothalamique copeptine est également très intéressant. Que ce soit dans l'étude COSMOS [6], dans l'étude de valida-

1 Dr méd. Timo Kahles et Prof. Dr méd. Krassen Nedeltchev, Klinik für Neurologie und Stroke Center, Kantonsspital Aarau

2 PD Dr méd. Mira Katan, UniversitätsSpital Zürich

tion Co-Risk [7] ou dans l'étude de population OXVASC [8], il s'est révélé être un bon prédicteur de récurrence d'AVC suite à un accident ischémique transitoire. Il a en particulier permis d'améliorer encore davantage la valeur pronostique du score de risque ABCD² déjà établi.

Par ailleurs, dans les trois études, la copeptine était un bon prédicteur de la mortalité, ce qui a encore été récemment confirmé dans une méta-analyse [9].

Les BM pour la classification étiologique des AVC

En ce qui concerne le petit groupe des AVC ischémiques associés à une vascularite ou à une thrombophilie, les paramètres de laboratoire BSG, ANA, ANCA ou les anticorps antiphospholipides sont déjà bien établis depuis des années.

Dans plusieurs études récentes, les peptides natriurétiques tels que MRproANP, BNP et NTproBNP ont montré une association élevée avec une étiologie cardio-embolique [10]. L'étude BIOSIGNAL, financée par le FNS, analyse actuellement dans plusieurs centres européens les BM étiologiques en cas d'AVC (NCT02274727).

Résumé et perspectives

Le besoin en BM adaptés pour les problématiques abordées ci-dessus en cas d'AVC ischémique reste grand. La plupart des BM ne se sont toutefois pas frayés de place dans la pratique clinique, aux côtés des procédés d'imagerie et scores cliniques déjà établis depuis des années. Cela est d'une part dû à la grande complexité du cerveau avec ses différents types de cellules et de tissus par rapport aux autres organes. D'autre part, l'étendue très variable de l'infarctus entraîne une grande variabilité des lésions tissulaires mesurables ainsi qu'une faible concordance interindividuelle. En particulier pour les BM diagnostiques, les protéines de la structure cérébrale qui doivent d'abord passer la barrière hé-

mato-encéphalique ont été analysées. Toutefois, l'ampleur spatiale et temporelle des lésions de la barrière hémato-encéphalique est elle aussi très variable. En outre, il est également nécessaire que les marqueurs soient stables dans la phase pré-analytique.

A ces défis anatomiques et physiopathologiques s'ajoutent également souvent des lacunes méthodologiques dans le plan de l'étude, avec en particulier des effectifs faibles, l'absence d'études de validation et l'absence d'études interventionnelles basées sur les BM. Des systèmes de test stables capables de fournir rapidement des résultats fiables et valides sont donc nécessaires pour l'utilisation clinique.

Les futurs BM candidats devraient être évalués à l'aide de critères méthodologiques stricts [11]. La combinaison de différents BM au sein d'un panel visant à améliorer la valeur prédictive devrait être examinée. Outre les BM décrits ici au niveau protéique, l'élargissement du spectre des marqueurs avec la génomique et la métabolomique ouvre de nouvelles perspectives.

Correspondance:
Timo.Kahles@ksa.ch

Références

- Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354(9188):1457–63.
- Foerch C, Niessner M, Back T, Bauerle M, De Marchis GM, Ferbert A, et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clinical chemistry*. 2012;58(1):237–45.
- Luger S, Witsch J, Dietz A, Hamann GF, Minnerup J, Schneider H, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Serum Levels Distinguish between Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Ischemia in the Early Phase of Stroke. *Clinical chemistry*. 2017;63(1):377–85.
- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):215–22.
- Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004;35(9):2160–4.
- Katan M, Nigro N, Fluri F, Schuetz P, Morgenthaler NG, Jax F, et al. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks. *Neurology*. 2011;76(6):563–6.
- De Marchis GM, Weck A, Audebert H, Benik S, Foerch C, Buhl D, et al. Copeptin for the prediction of recurrent cerebrovascular events after transient ischemic attack: results from the CoRisk study. *Stroke*. 2014;45(10):2918–23.
- Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, Poole DL, Mehta Z, Rothwell PM. Copeptin and Long-Term Risk of Recurrent Vascular Events After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Population-Based Study. *Stroke*. 2015;46(11):3117–23.
- Choi KS, Kim HJ, Chun HJ, Kim JM, Yi HJ, Cheong JH, et al. Prognostic role of copeptin after stroke: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2015;5:11665.
- Sonderer J, Katan Kahles M. Aetiological blood biomarkers of ischaemic stroke. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14138.
- Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(17):2408–16.

Biomarker und Hirnschlag

Nach Herzerkrankungen und Malignomen ist der Hirnschlag die dritthäufigste Todesursache in den Industrieländern und die häufigste Ursache andauernder Invalidität im höheren Lebensalter. Ein Hirnschlag stellt daher sowohl medizinisch als auch sozioökonomisch eine grosse Herausforderung für unsere Gesellschaft und unser Gesundheitssystem dar. Die frühe und schnelle Diagnosestellung, die Risikofaktorenidentifizierung und die ätiologische Einordnung des Ereignisses sind die ausschlaggebenden Faktoren zur Minimierung des Behinderungsgrades und zur Einleitung einer optimalen Sekundärprävention. Im neurovaskulären Bereich sind nur wenige aus dem Blut gewonnene Biomarker aktuell im klinischen Gebrauch. Anatomische und pathophysiologische Gegebenheiten des Gehirns sowie hohe methodische Ansprüche an Studiendesign und an die Testsysteme stellen und stellen die Herausforderungen für den ubiquitären klinischen Einsatz von Stroke-Biomarkern dar.

Der vollständige Artikel in deutscher Sprache steht online unter www.sulm.ch/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 2-2017) zum Download bereit.