
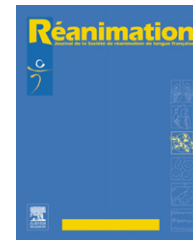




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Neuro-inflammation aiguë et stratégies neuroprotectrices

Neuroprotective strategies and acute neuro-inflammation

V. Degos^{a,*,b,c}, V. Chhor^{a,b}, P. Gressens^{a,b}, J. Mantz^{a,b,d}

^a U676 Inserm, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France

^b IFR02 et IFR25, faculté de médecine Denis-Diderot, université Paris 7, Paris, France

^c Département d'anesthésie-réanimation, université Pierre-et Marie-Curie, CHU de la Pitié-Salpêtrière, APHP, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^d Département d'anesthésie-réanimation, université Denis-Diderot, CHU Bichat-Beaujon, APHP, Clichy, France

Reçu le 28 mai 2009 ; accepté le 5 juin 2009

Disponible sur Internet le 1 juillet 2009

MOTS CLÉS

Neuroprotection ;
Inflammation ;
Excitotoxicité ;
Neuro-inflammation ;
Lésions cérébrales
aiguës

KEYWORDS

Neuroprotection;
Inflammation;
Excitotoxicity;
Neuro-inflammation;
Acute brain injuries

Résumé L'inflammation est un processus biologique adapté en réponse à de nombreux stimuli. Bénéfique dans certains cas, la production cytokinique pro-inflammatoire est aussi connue pour ses effets délétères dans le cas d'une réponse exacerbée ou inadaptée. Le processus inflammatoire est ainsi directement mis en cause dans l'aggravation des lésions cérébrales aiguës secondaires. Les mécanismes par l'intermédiaire desquels l'inflammation serait délétère sur le cerveau lésé restent incomplètement décrits. Les objectifs de cette mise au point non exhaustive seront, dans un premier temps, de décrire les conséquences cérébrales de l'inflammation périphérique et, dans un second temps, d'exposer les principaux processus impliqués dans l'inflammation cérébrale. Nous évoquerons enfin les axes neuroprotecteurs potentiels de la neuro-inflammation aiguë.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Inflammation is a biological process adapted in response to many stimuli. Beneficial in some cases, pro-inflammatory cytokine secretion is also known for its deleterious effects in case of inadequate or exacerbated response. The inflammatory process is directly involved in the worsening of a secondary acute brain injury. Mechanisms resulting in deleterious inflammation to the injured brain remain incompletely understood. The objectives of this non-exhaustive review are first to describe the consequences of peripheral inflammation on the brain, and secondly to present the key processes involved in brain inflammation. Finally, the protective effects of acute neurological inflammation will be shortly discussed.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vincentdegos@hotmail.com (V. Degos).

Le pronostic vital et fonctionnel des malades en réanimation est lourdement mis en jeu lorsqu'ils présentent des lésions cérébrales aiguës. Que ces lésions soient le motif du transfert en réanimation ou la conséquence d'une autre défaillance, l'optimisation et le contrôle des agressions cérébrales d'origine systémique est nécessaire pour prévenir l'apparition de lésions cérébrales secondaires. L'inflammation, un processus biologique adapté en réponse à de nombreux stimuli, est directement mise en cause dans l'aggravation des lésions cérébrales aiguës secondaires. Sur plusieurs cohortes de malades cérébrolésés, une association statistique a été retrouvée entre l'inflammation et le pronostic neurologique [1,2]. Pour confirmer cette hypothèse, de nombreuses expériences chez l'animal ont montré que l'inflammation périphérique génère une augmentation de la taille des lésions cérébrales qu'elles soient secondaires à un traumatisme, une hypoxie-ischémie ou tout autre processus mettant en jeu la cascade excitotoxique. Les mécanismes expliquant l'agression cérébrale par l'inflammation sont incomplètement décrits mais la compréhension des phénomènes impliqués dans la neuro-inflammation aiguë offrent des pistes neuroprotectrices innovantes. L'objectif de cette revue sera, dans un premier temps, de décrire les conséquences cérébrales d'une inflammation périphérique et, dans un second temps, de mettre en évidence les principaux processus impliqués dans l'inflammation cérébrale. Enfin, nous évoquerons les axes potentiellement neuroprotecteurs spécifiques de la neuro-inflammation aiguë.

Inflammation périphérique et cerveau

Le cerveau est en communication constante avec la périphérie. Il est ainsi capable de moduler l'inflammation périphérique par des voies de communication spécifiques et de réagir aux signaux périphériques pro-inflammatoires.

Communication entre le cerveau et la périphérie

L'inflammation périphérique peut atteindre directement le système nerveux central (SNC) par l'intermédiaire des médiateurs de l'inflammation qui pénètrent le cerveau par les zones dépourvues de barrière hémato-encéphalique (BHE) comme la région périventriculaire via les plexus choroïdes. La BHE est capable de faire transiter l'information inflammatoire de l'endothélium au SNC par des mécanismes actifs impliquant les cyclooxygénases (COX) [3]. Par ailleurs, le cerveau communique avec la périphérie par l'intermédiaire du nerf vague et du système nerveux autonome. Le système nerveux autonome interagit avec le cerveau, le tronc cérébral et l'hypothalamus. Les efférences hypothalamiques sont distribuées vers les systèmes sympathiques et parasympathiques dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Les afférences hypothalamiques participent à la régulation de la libération hormonale en jouant sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Enfin, la stimulation sympathique endogène ou pharmacologique participe aussi à l'immunomodulation périphérique.

Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

L'inflammation périphérique stimule les circuits sensitifs qui relayent l'information à l'hypothalamus déclenchant

alors une réponse anti-inflammatoire caractérisée par la libération de glucocorticoïdes. Cette dernière va, en retour, inhiber la libération de cytokines. Les neurones du SNC pouvant eux aussi synthétiser le *tumor necrosis factor* (TNF)- α et l'interleukine (IL)-1 β , ces cytokines sont alors capables d'activer l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Le SNC intègre les différentes informations concernant l'inflammation, que son origine soit centrale ou périphérique, mobilise les ressources de défense et permet la mémorisation de cette réaction.

Circuit anti-inflammatoire cholinergique

Un autre circuit participant à la régulation de l'inflammation a été récemment identifié. Celui-ci bloque l'activation macrophagique par l'intermédiaire d'une stimulation parasympathique. Dans ce « circuit anti-inflammatoire cholinergique », l'acétylcholine est le médiateur principal du système parasympathique [4] : elle freine l'activation des macrophages activés. L'interaction entre le système cholinergique et le système immunitaire se fait par l'intermédiaire du récepteur nicotinique à l'acétylcholine à la surface des macrophages (Fig. 1). La nicotine et l'acétylcholine bloquent la libération du TNF- α , de l'IL-1 β et de l'IL-18 lors d'une stimulation endotoxique en maintenant la libération des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 [4]. La modulation du nerf vague (X) permet d'illustrer le rôle de cette interaction entre le système immunitaire et parasympathique. La stimulation vagale induit le blocage de la synthèse de TNF- α dans le foie, la rate, le cœur et diminue les taux de TNF- α circulant lors d'un choc endotoxémique [4]. Au contraire, la vagotomie entraîne une exacerbation de la libération de TNF- α .

Les fibres afférentes vagales sont activées par de faibles doses d'endotoxines ou d'IL-1 β . Le mécanisme permettant la détection par le nerf vague de faibles doses d'endotoxines ou d'autres agents inflammatoires n'est pas encore élucidé. Cependant, non seulement les neurones du nerf vague expriment le transcrit du récepteur à l'IL-1 β mais également des sites de fixation de l'IL-1 β ont été identifiés sur les cellules glomériques du nerf vague. La boucle réflexe inhibitrice de l'inflammation est donc composée d'un système de détection de l'inflammation et d'une

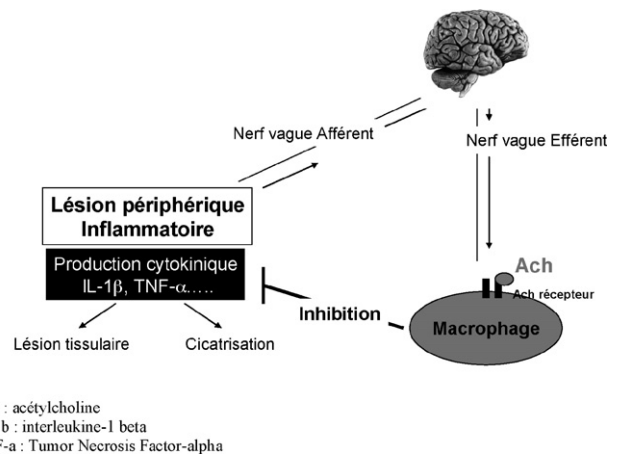


Figure 1 Circuit anti-inflammatoire cholinergique par l'intermédiaire du nerf vague par inhibition macrophagique.

fonction de suppression de l'inflammation. Lors d'une agression, les cellules immunitaires libèrent des cytokines qui entraînent l'activation des fibres sensibles ascendantes du nerf vague jusqu'au relais synaptique du tractus solitaire. L'augmentation des signaux efférents dans le nerf vague induit une suppression de la sécrétion périphérique de cytokines par l'intermédiaire des récepteurs nicotiques des macrophages et une activation de la voie anti-inflammatoire cholinergique. Cette boucle réflexe peut aussi induire une réponse humorale anti-inflammatoire par l'intermédiaire de la substance réticulaire médullaire, puis par le locus coeruleus et l'hypothalamus.

Enfin, le contrôle du cerveau sur l'inflammation périphérique a été retrouvé sur différents modèles animaux présentant des pathologies chroniques cérébrales. Dans un modèle de prion chez le rat, la concentration d'IL-1 β périphérique était majorée après une injection péritonéale de lipopolysaccharide (LPS) par rapport au contrôle [5]. L'immunosuppression induite par des lésions cérébrales est aussi décrites chez l'animal sur des souris présentant une lésion ischémique [6] et chez l'homme dans le cadre du traumatisme crânien [7].

Contrôle anti-inflammatoire sympathique

L'activité sympathique dépend de l'activité des neurones sympathiques pré-ganglionnaires localisés dans la colonne intermédiaire latérale de la moelle épinière. Les fibres nerveuses sympathiques arborisent le muscle cardiaque, les muscles lisses, les glandes exocrines, les cellules hépatiques, la graisse brune et les organes du système immunitaire comme la moelle osseuse, les ganglions, le tissu lymphoïde intestinal et la rate [8]. L'activité sympathique est caractérisée par la concentration locale de catécholamines. L'augmentation de cette concentration influence la réponse lymphocytaire [8]. Par l'intermédiaire des récepteurs β -adrénergiques lymphocytaires, l'administration intrapéritonéale d'adrénaline chez le rongeur modifie la production des immunoglobulines M et G. Le délai entre l'administration des catécholamines et le stress infectieux paraît primordial, les auteurs retrouvant une accélération de la réponse lorsque ce délai était de six heures et une inhibition lorsque celui-ci était de deux à quatre jours [9]. De plus, il existe une modification de la production et du *turn-over* de la noradrénaline intracérébrale, en particulier dans l'hypothalamus, dès la mise en route d'une réponse immunitaire après administration antigénique.

Conséquence de l'inflammation périphérique sur le cerveau sain et pathologique

Cerveau sain et inflammation

Chez l'homme, la présence d'un syndrome inflammatoire périphérique induit à la fois une synthèse cytokinique localisée au siège de la lésion et une modification des concentrations circulantes. Directement ou indirectement, les cytokines circulantes peuvent communiquer avec le cerveau. Lorsque le cerveau est sain, les conséquences sont principalement neuro-hormonales et réversibles. L'administration systémique d'IL-1 β chez l'animal entraîne l'activation de tout l'axe hypothalamo-surrénalien. On

retrouve en effet une activation des cellules à *corticotropin releasing factor* (CRF), une augmentation de la sécrétion d'*adreno corticotropic hormone* (ACTH) et de corticostérone plasmatique. Les mécanismes expliquant cette activation font principalement intervenir des mécanismes prostaglandine-dépendants. Cette activation se répercute sur les différentes cibles des glucocorticoïdes avec des conséquences métaboliques (contrôle glycémique), comportementales (sommolence, anorexie) et immunologiques (immunosuppression).

Cerveau lésé et inflammation

Dans le cas des patients cérébrolésés, les conséquences apparaissent comme étant plus sévères et irréversibles. Il existe en effet une association statistique entre le pronostic des malades cérébrolésés présentant un accident vasculaire cérébral et la concentration sérique d'IL-6 [1]. L'inflammation systémique provoque une inflammation cérébrale avec une augmentation des concentrations d'IL-1 β . Cette inflammation cérébrale est alors capable d'augmenter la taille des lésions sur plusieurs modèles telles que l'ischémie-reperfusion ou l'excitotoxicité [10] et sur plusieurs espèces de rongeurs [11].

Cytokines pro-inflammatoires intracérébrales et neurones

Un traitement unique d'IL-1 β sur des cultures de neurones primaires ne présente pas d'effet toxique immédiat mais après une administration répétée sur plusieurs jours, on retrouve une neurotoxicité capable de majorer l'impact de l'excitotoxicité. Ce phénomène de sensibilisation inflammatoire [10] pourrait être expliqué par le rôle modulateur des récepteurs métabotropiques au glutamate du groupe 1 impliquant la phospholipase C β 1. L'effet sensibilisant de l'inflammation impliquerait directement la voie Jak/Stat [11].

Cytokines pro-inflammatoires intracérébrales et glies

Les cellules gliales sont les cibles des cytokines et sont activées en réponse à un stimulus inflammatoire. Cette activation permet par la suite une libération cytokinique responsable de la réponse inflammatoire locale. Les astrocytes activés par l'inflammation sont susceptibles de produire des neurotrophines et des facteurs de croissance comme le *nerve growth factor* (NGF), le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) et le *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF). Ces facteurs trophiques ont un effet neuroprotecteur. En contraste, les microglies activées sont capables de relarguer des facteurs neurotoxiques tels que des cytokines pro-inflammatoires, des chémokines, des radicaux libres, de l'oxyde nitrique (NO) ainsi que des métalloprotéases matricielles, ces différents médiateurs participant à l'œdème cérébral et aux lésions secondaires.

Exemples de pathologies cérébrales liées à l'inflammation en réanimation

L'encéphalopathie associée au sepsis (EAS) est une dysfonction cérébrale liée à la réponse inflammatoire induite par un sepsis extra-cérébral et ne peut s'expliquer par une étiologie hémodynamique, respiratoire, rénale ou hépatique.

Elle se distingue de l'encéphalite septique par l'absence d'infection du SNC [12]. L'EAS est associée à un pronostic plus péjoratif que l'encéphalite septique. Plusieurs facteurs seraient responsables de l'EAS, notamment la libération de médiateurs inflammatoires et de radicaux libres systémiques traversant la BHE [13], responsables d'une dysfonction astrocytaire et d'une dégénérescence neuronale. Il existe probablement une composante microcirculatoire associée à une anomalie de la réactivité vasculaire et un défaut de l'extraction d'oxygène au niveau cérébral. Souvent limité à un trouble de la conscience d'intensité variable, d'autres événements intercurrents comme la iatrogénie ou les dysfonctions d'organe peuvent aggraver cette encéphalopathie. La physiopathologie de cette encéphalopathie reste assez obscure et le traitement ne repose pour l'instant que sur sa cause, c'est-à-dire le contrôle du sepsis.

Une autre atteinte du SNC liée à une infection extracérébrale est appelée encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM). Cette entité, survenant préférentiellement chez l'enfant, est secondaire à des lésions inflammatoires démyélinisantes prédominantes dans la substance blanche du SNC. L'étiologie la plus probable de l'ADEM est auto-immune, le mécanisme incriminé étant celui d'un mimétisme moléculaire, c'est-à-dire une similarité entre les épitopes infectieux et certaines protéines de la myéline (*myelin basic protein*; *myelin oligodendrocyte glycoprotein*). [14]. Les symptômes sont plus marqués que pour l'EAS puisqu'il peut se présenter comme un tableau d'encéphalite infectieuse avec fièvre, syndrome méningé, troubles de la conscience, voire convulsions. Le traitement repose actuellement sur une corticothérapie prolongée, voire des échanges plasmatiques.

Inflammation cérébrale secondaire aux lésions cérébrales aiguës

Les lésions cérébrales aiguës chez l'homme sont la conséquence d'une agression touchant les quatre principaux types cellulaires présents dans le cerveau mature : les neurones, les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie. L'excitotoxicité et la réponse inflammatoire cérébrale sont deux processus spécifiquement impliqués dans l'apparition des lésions dites secondaires.

Le glutamate et l'excitotoxicité

Le glutamate est un acide aminé exciteur du SNC. En situation physiologique, il permet l'influx nerveux et agit par l'intermédiaire de récepteurs pré- et post-synaptiques. Deux types de récepteurs au glutamate sont présents dans le SNC : les récepteurs ionotropiques et les récepteurs métabotropiques directement couplés aux protéines G. Sa libération en excès est l'un des événements essentiels intervenant dans la physiopathologie des lésions cérébrales aiguës ischémiques, anoxiques ou traumatiques.

Dans les suites d'une hypoxie-ischémie, on retrouve une chute massive des stocks d'ATP expliquée par une privation en oxygène et en glucose (Fig. 2). L'absence d'ATP entraîne alors le blocage de la pompe sodium-potassium-ATP qui participe au maintien de la polarité de la membrane neuronale. La dépolarisation membranaire entraîne alors une libération

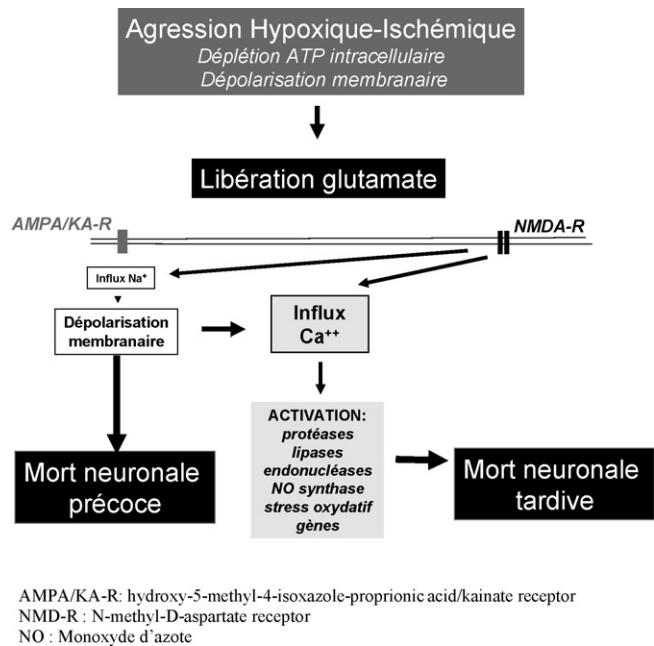


Figure 2 Schéma simplifié des phénomènes moléculaires impliqués dans les suites d'une lésion cérébrale aiguë.

massive de glutamate qui dépasse les capacités de recapture astrocytaire. L'arrivée massive de glutamate dans la fente synaptique ainsi que dans l'espace extrasynaptique entraîne un influx calcique et sodique neuronal par l'intermédiaire des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique acid/kainate (AMPA-kainate). L'entrée du sodium conduit à un œdème cellulaire aigu rapide. L'augmentation des concentrations cellulaires intramembranaires de calcium active différentes enzymes comme des phospholipases, des protéases et des endonucléases ainsi que la NO synthase neuronale (nNOS). Cette cascade délétère peut être aggravée dans un deuxième temps lorsque des phénomènes de reperfusion sont impliqués. La reperfusion favorise alors la formation de superoxyde, capable de détruire la chaîne respiratoire mitochondriale et de réagir avec le NO pour produire des peroxy-nitrites, ainsi que l'apparition de radicaux libres. Les substances oxydantes vont participer à l'oxydation des lipides et des protéines ainsi qu'à la dégradation de l'ADN. La mort neuronale a été décrite dans différents modèles animaux comme étant une combinaison de nécrose, d'apoptose et de mécanismes intermédiaires. Les dommages mitochondriaux, l'activation des caspases et de l'*apoptosis inducing factor* (AIF) jouent un rôle clé dans la mort neuronale.

Les différents types cellulaires impliqués dans l'inflammation cérébrale

Dans les suites d'une lésion cérébrale aiguë, la réponse inflammatoire est caractérisée par l'accumulation de cellules inflammatoires et de médiateurs pro-inflammatoires dans le cerveau lésé. Dans le cas d'une ischémie cérébrale, les leucocytes, les microglies activées et les astrocytes sont maintenant décrits comme étant les principales cellules impliquées dans le processus inflammatoire cérébral.

Les leucocytes et les molécules d'adhésion

L'infiltration leucocytaire apparaît rapidement (entre deux et six heures) après la lésion cérébrale aiguë. Après adhésion sur l'endothélium et diapédèse, les leucocytes s'infiltrent en regard de la lésion et relarguent des médiateurs pro-inflammatoires. Les polynucléaires neutrophiles sont les premiers leucocytes présents. Ils participent directement aux lésions dites « secondaires » ou « zones de pénombre ». Chez l'animal, l'inhibition de l'infiltration des neutrophiles diminue significativement la taille des lésions [15] et améliore le pronostic fonctionnel des animaux. L'infiltration lymphocytaire, plus tardive que celle des polynucléaires neutrophiles, est aussi décrite *in vivo* comme ayant un rôle délétère sur la taille lésionnelle [16].

Dans ces deux vagues d'infiltration leucocytaire, les molécules d'adhésion jouent un rôle primordial. En effet, l'adhésion et la migration trans-endothéliale sont impliquées dans l'infiltration et l'activation des leucocytes. L'interaction entre les leucocytes et l'endothélium fait intervenir trois groupes de molécules d'adhésion : les sélectines (principalement les E- et P-sélectines), les immunoglobulines (principalement les I-CAM-1) et les intégrines (comme les CD11b et les CD18). De nombreuses études expérimentales ont montré l'effet neuroprotecteur du blocage de ces molécules d'adhésion. Malheureusement, un traitement inhibiteur de ces molécules pour prévenir des lésions secondaires chez l'homme n'est pas encore d'actualité.

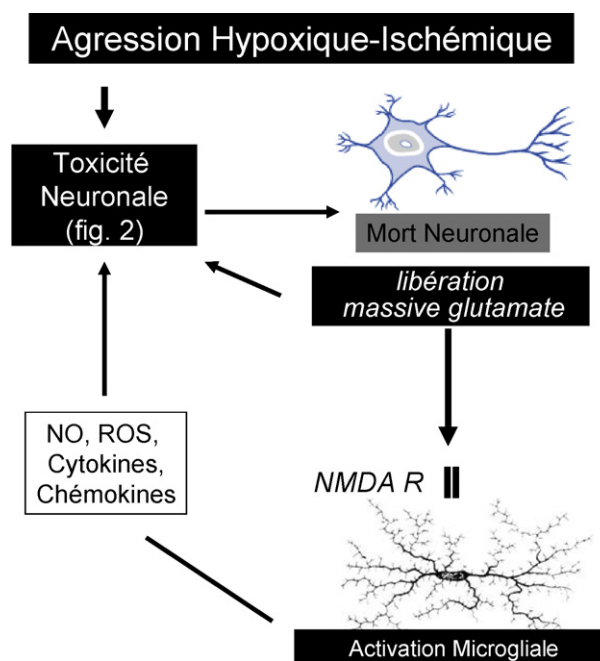
L'activation microgliale

Les microglies sont les macrophages résidents du cerveau. Une fois activées, les microglies changent de phénotype, les rendant difficile à distinguer d'un macrophage circulant secondairement infiltré. L'activation microgliale dans les suites d'une lésion cérébrale aiguë induit une libération de médiateurs cytotoxiques et cytoprotecteurs. Les processus permettant l'activation microgliale ne sont pas encore complètement décrits : le CD14 et le *toll-like receptor 4* seraient directement impliqués [17]. Plusieurs études expérimentales ont montré que l'activation microgliale contribue aux lésions secondaires. L'activation microgliale se caractérise par une production de cytokines, de radicaux libres, de NO ainsi que de métalloprotéases, ces différents médiateurs participant à l'œdème cérébral et aux lésions secondaires. L'inhibition de la production radicalaire par l'édaravone (bloqueur de radicaux libres) [18] ainsi que par la minocycline [19] ont permis expérimentalement la réduction de la taille de lésions ischémiques cérébrales. Récemment, une nouvelle voie d'activation microgliale a été décrite [20] : les microglies humaines et murines sont porteuses de récepteurs de type NMDA fonctionnel, rendant les microglies susceptibles de s'activer directement dans les suites d'une lésion excitotoxique (Fig. 3).

Les astrocytes

Les astrocytes sont habituellement décrits comme des cellules de maintien qui participent indirectement à la transmission nerveuse. Ils sont maintenant connus pour participer à la réponse inflammatoire dans le cas de lésions cérébrales aiguës.

Au décours d'un épisode ischémique, les astrocytes peuvent s'activer en modifiant leur phénotype morpholo-



NMDA-R : N-methyl-D-aspartate receptor
 NO : Monoxyde d'azote
 ROS: Reactive Oxygen Species

Figure 3 Interaction neurone–microglie et rôle du récepteur au glutamate de type NMDA microglial.

gique et fonctionnel. Ils participent alors à l'inflammation cérébrale en exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [21]. Ils sont aussi capables de sécréter des cytokines, des chémokines et de produire du NO en surexprimant la NO synthase inducible (iNOS) [21] et participent ainsi aux lésions cérébrales secondaires.

Les médiateurs circulants impliqués dans la réponse de l'inflammation cérébrale

Les cytokines

Après une agression cérébrale, les cellules inflammatoires, les neurones et les glies produisent rapidement des cytokines. L'étude des variations de concentrations des différentes cytokines après une agression ischémique a permis de mettre en évidence deux grands groupes de cytokines sur différents modèles : l'IL-1 β et le TNF- α aggravent les lésions cérébrales tandis que l'IL-10 et le *transforming growth factor* (TGF)- β ont un potentiel neuroprotecteur sur la taille lésionnelle. Le blocage pharmacologique ou la mutation transgénique du récepteur à l'IL-1 β permet ainsi la diminution de la taille lésionnelle et des dysfonctions comportementales [22]. Les concentrations des différentes cytokines étant interdépendantes, l'interprétation de la variation isolée d'une cytokine est très difficile. Par ailleurs, la concentration d'une cytokine à un temps donné est peu informative, seule la cinétique avec plusieurs mesures permet d'avoir une information pertinente : dans les suites d'une ischémie cérébrale murine de 20 minutes, l'expression de la protéine et de l'ARNm de l'IL-1 β augmente très rapidement (moins d'une heure de

reperfusion). Après une décroissance plus lente, on retrouve une deuxième augmentation plus retardée (entre six et 24 heures) [23].

Les chémokines

Les chémokines sont des polypeptides jouant un rôle dans la communication intracellulaire et le recrutement des cellules de l'inflammation. Leur expression est considérée comme délétère car elles favorisent l'infiltration leucocytaire dans les suites d'une lésion cérébrale. Chez l'animal, leur inhibition réduit la taille lésionnelle tandis que leur surexpression l'augmente [24]. La fractalkine (agoniste des récepteurs CX3CL1) est une chémokine produite par les neurones dont l'expression a été localisée dans les neurones vivants périlésionnels. Elle participerait directement à la communication entre neurones et microglies et son inhibition réduit la morbidité des animaux. Par ailleurs, les chémokines sont capables de modifier la perméabilité de la BHE en altérant les protéines de jonction dans un modèle *in vitro* [25]. La manipulation des chémokines pourrait laisser entrevoir des futures stratégies neuroprotectrices ciblées et efficaces.

Les métabolites dérivés de l'acide arachidonique

L'augmentation des concentrations calciques intracellulaires des cellules cérébrales lésées active la phospholipase A2 responsable de la synthèse de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est métabolisé par deux voies : les voies des COX et des lipoxigénases (LOX). Les différents métabolites appartiennent à la famille des eicosanoïdes (prostacyclines, thromboxanes, prostaglandines, leucotriènes). Ils favorisent la perméabilité microvasculaire de la BHE et ont un effet chémoattractant pour les neutrophiles dans le cerveau. L'inhibition des COX et des LOX ont montré un effet protecteur chez la souris concernant la taille des lésions et les déficits neurologiques [26].

L'oxyde nitrique (NO) et la NO synthase

Le NO est une molécule de signalisation participant à la régulation du tonus vasculaire, la communication neuronale et la défense immunitaire. Le NO est synthétisé par les NO synthases. Le cerveau exprime trois isoformes de cette enzyme : la NOS endothéliale (eNOS), la NOS neuronale (nNOS) et la NOS inductible (iNOS). L'inhibition pharmacologique de iNOS réduit de 30% la taille lésionnelle et la protection cérébrale induite par l'hypothermie est associée à une diminution de la production microgliale de NO et iNOS [27].

Les radicaux libres

De nombreux complexes enzymatiques sont impliqués dans la genèse de radicaux libres. Le superoxyde est produit par les COX, la xanthine déshydrogénase, la xanthine oxydase et la NADPH oxydase (NOX) tandis que la myéloperoxydase et la monoamine oxydase produisent le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). L'agent oxydant qui semble le plus impliqué dans les lésions cérébrales aiguës est l'anion superoxyde. En réagissant avec le NO, il est capable de générer des peroxy-nitrites connus pour leurs pouvoirs cytotoxiques.

Les métalloprotéases matricielles (MMP)

Les métalloprotéases matricielles (MMP) contrôlent, par clivage protéolytique, les composants de la matrice extracellulaire comme les protéines d'adhérence, les récepteurs membranaires et les protéines solubles. Elles sont utiles pour le remodelage de la matrice extracellulaire ainsi que pour la réponse neuro-inflammatoire. Les MMP sont exprimés par les neurones mais elles sont aussi retrouvées dans les astrocytes, les microglies, les leucocytes infiltrés et les cellules endothéliales. Après une ischémie, l'activation microgliale intervient dans la stimulation astrocytaire et de façon concomitante dans l'activation des MMP. L'inhibition des MMP réduit la taille des lésions ainsi que l'œdème cérébral [28] et leur activation paraît ainsi délétère. Le débat actuel porte sur le fait que les MMP sont aussi impliqués dans le remodelage et la migration neuronale endogène. Leur inhibition thérapeutique pourrait alors être délétère pour la récupération post-lésionnelle [29].

Neuro-inflammation aiguë et approche pharmacologique

Dans une revue exhaustive, Ginsberg [30] a repris les nombreuses études cliniques et fondamentales portant sur la neuroprotection dans l'AVC. À l'heure actuelle, aucune étude chez l'homme n'a démontré l'efficacité d'une stratégie neuroprotectrice pharmacologique. Ayant mis en exergue l'importance des conséquences de l'inflammation aiguë sur le parenchyme cérébral, il paraît opportun de mettre au point des stratégies de neuroprotection adaptée et spécifique prévenant l'exacerbation des lésions par l'inflammation. Certaines molécules présentant des interactions avec le système immunitaire pourraient être des molécules candidates dans le cadre de la neuro-inflammation aiguë.

Les molécules préexistantes

Les glucocorticoïdes

L'utilisation des corticoïdes dans le cadre des lésions cérébrales aiguës a été très débattue. Dans une revue exhaustive de la littérature, Gomes et al. ont repris l'étiologie par étiologie les études publiées de façon exhaustive [31]. Les glucocorticoïdes semblent inefficaces pour les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens ainsi que pour les hémorragies méningées. L'étude Crash prospective multicentrique contre placebo [32] ayant inclus plus de 10 000 traumatisés crâniens n'a montré aucune efficacité des glucocorticoïdes. Cette étude internationale avec un effectif très large et hétérogène a été lourdement critiquée, la prise en charge des malades n'étant pas standardisée entre les différents pays.

Les anesthésiques généraux intraveineux

Les anesthésiques généraux ont un effet direct sur la transmission glutamatergique et GABAergique, ils sont décrits comme étant des agents neuroprotecteurs puissants *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. En revanche, il n'existe pas encore de données statistiques chez l'homme permettant d'affirmer leur rôle protecteur. L'effet neuroprotecteur retrouvé expérimentalement se traduit par la diminution

de la taille lésionnelle, cela d'autant plus que les anesthésiques sont administrés avant la lésion [33]. Les mécanismes impliqués dans la neuroprotection des agents anesthésiques sont mal identifiés. L'hypothèse la plus avancée est celle du rôle inhibiteur de l'excitotoxicité glutamatergique. D'autres pistes pourraient être aussi impliquées: la potentialisation du GABA sur ses récepteurs, la réduction du transport intracellulaire de glucose, la diminution de la production radicalaire, la dépression des canaux sodiques voltage dépendant ainsi que l'augmentation des capacités de recapture du glutamate par les astrocytes. De nombreux travaux expérimentaux ont démontré le potentiel neuroprotecteur du thiopental chez l'animal notamment dans des modèles d'ischémie cérébrale ou d'arrêt cardiaque. Cet effet neuroprotecteur est probablement multifactoriel impliquant au niveau cellulaire, une diminution de l'excitotoxicité médiée par le glutamate ou par le monoxyde d'azote mais également via une diminution du débit sanguin cérébral et du métabolisme cérébral. Néanmoins, le thiopental n'a jamais pu démontrer un bénéfice neuroprotecteur chez l'homme.

Les agents hypnotiques classiques comme le thiopental, le midazolam ou le propofol ont des effets immunomodulateurs périphériques *in vitro* et *in vivo* [34]. Ils sont capables d'inhiber les principaux mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire comme le chimiotactisme, l'adhérence des neutrophiles, la phagocytose (formation des phagosomes, dégranulation des peroxydases et des hydrolases) et la libération de radicaux libres. Par ailleurs, une étude s'intéressant au relargage cytokinique a montré que le propofol inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β et le TNF- α de lignée macrophagique de souris. L'impact des anesthésiques généraux sur l'inflammation cérébrale est peu connu. Aucune étude jusqu'à présent n'a recherché l'impact des anesthésiques sur la réponse immunitaire cérébrale isolée ainsi que sur la réponse immunitaire dans le cadre d'une lésion cérébrale aiguë.

Les anesthésiques généraux inhalés

Dès 1983, l'isoflurane a démontré son potentiel neuroprotecteur chez des souris hypoxiques [35]. Les halogénés comme l'isoflurane sont reconnus comme agent neuroprotecteur notamment dans des modèles expérimentaux d'ischémie cérébrale ou de traumatisme crânien. Le xénon est un gaz inerte récemment utilisé comme agent anesthésique volatil et qui possède également des propriétés neuroprotectrices dans des modèles *in vivo* d'ischémie cérébrale ou d'excitotoxicité [36] mais également *in vitro*. Ces propriétés s'exercent également lors d'un préconditionnement ischémique [37]. Le xénon agirait par une inhibition indirecte des récepteurs NMDA davantage que par une activation des récepteurs GABA-A. Néanmoins, ces substances posent le problème de leur administration en réanimation puisqu'ils nécessitent un vaporisateur, pas encore disponible sur les respirateurs de réanimation.

L'érythropoïétine

L'érythropoïétine est davantage connue pour ses effets hématopoïétiques sur la croissance des hématies que pour ses effets neuroprotecteurs *in vitro* [38]. Cet effet neuropro-

tecteur a aussi été décrit *in vivo* dans l'ischémie cérébrale ou le traumatisme crânien. Les mécanismes neuroprotecteurs de l'érythropoïétine pourraient faire intervenir une action antioxydante, une activation de nombreux facteurs nucléaires de transcription, une action antiapoptotique et favorisant la néovascularisation [39], une activité anti-inflammatoire ainsi qu'une diminution de l'œdème cérébral par inactivation de récepteurs métabotropiques mGluR1 en interaction avec l'aquaporine-4. Une étude comparative conduite chez 40 patients atteints d'accident vasculaire cérébral ischémique de l'artère sylvienne a permis de retrouver une diminution de l'infarctus cérébral et une amélioration de la fonction neurologique à un mois chez les patients traités par érythropoïétine [40]. Cette étude préliminaire n'a pas encore été vérifiée dans des cohortes plus importantes.

Les statines

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase développés pour corriger les dyslipidémies. Néanmoins, cette classe médicamenteuse possède de nombreuses autres vertus qui sont toujours en cours d'exploration. Leur utilisation serait probablement bénéfique dans la prévention cardiovasculaire secondaire, au décours d'un accident vasculaire cérébral ou même dans la maladie d'Alzheimer [41]. Il existe également de nombreux arguments expérimentaux pour penser que les statines ont une action neuroprotectrice notamment dans des modèles d'ischémie cérébrale [42], d'hémorragie méningée [43], de traumatisme crânien [44]. La NO synthase joue un rôle central dans l'action neuroprotectrice des statines qui est probablement liée à une inhibition de l'iNOS et une *up-regulation* de l'eNOS. Néanmoins, d'autres voies de signalisation interviennent également en parallèle de cette dernière comme l'activateur tissulaire du plasminogène et la voie phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / sérine-thréonine kinase (AKT) [44].

Deux études préliminaires chez l'homme [45,46] ont suggéré le bénéfice des statines en termes de vasospasme et d'ischémie cérébrale chez des patients atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne. Une métaanalyse en 2008 est venue conforter ces conclusions en retrouvant en plus des constatations précédentes une diminution de la mortalité [47].

Les pistes de recherche

Modulation de la communication entre inflammation périphérique et cerveau

Des pistes prometteuses sont en cours d'exploration tentant de bloquer la communication entre le cerveau et l'inflammation périphérique (Fig. 4). Cette stratégie permettrait alors de maintenir les rôles bénéfiques de défense immunitaire et de cicatrisation de l'inflammation. L'inhibition de la communication par la BHE par des inhibiteurs de COX (nimesulide et indométacine) a montré un effet protecteur chez le souriceau cérébrolésé [3]. Enfin, la stimulation du nerf vague étant capable de limiter l'inflammation périphérique, cette voie de communication pourrait également être une cible de neuroprotection [4].

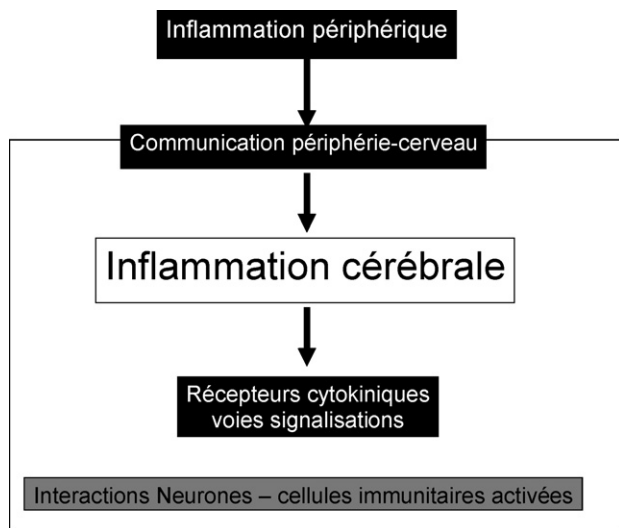


Figure 4 Schéma simplifié des cibles de neuroprotection dans le cadre de la neuro-inflammation aiguë.

Modulation de l'interaction entre l'IL1 intracérébrale et ses cibles

Plusieurs études expérimentales impliquent l'inflammation et en particulier l'IL-1 β dans la sensibilisation de l'excitotoxicité. La production d'IL-1 intracérébrale est directe dans les suites d'une lésion cérébrale aiguë ou bien secondaire à une inflammation périphérique. Afin de moduler l'inflammation centrale, la piste thérapeutique la plus concluante paraît être celle de l'antagoniste spécifique des récepteurs à l'IL-1 (IL-1ra). Cet antagoniste est produit de manière endogène dans les suites d'une lésion cérébrale, et son administration par voie périphérique ou intra-cérébroventriculaire réduit la taille lésionnelle sur plusieurs modèles de rongeurs [48,49]. Récemment, la même équipe a démontré que les souris transgéniques *knock-out* pour l'IL-1ra présentait des tailles lésionnelles augmentées et que la production endogène d'IL-1ra cérébrale était microgliale [50]. Dans une étude chez l'homme portant sur 15 traumatisés crâniens, l'IL-1ra mesurée par microdialyse apparaît comme étant associée à un meilleur pronostic et son augmentation est corrélée à une diminution de la pression intracrânienne [51]. Le passage de la BHE étant possible [52], cette molécule apparaît comme étant une cible intéressante. Enfin, l'étude des voies de signalisations impliquées après l'excitation du récepteur à l'IL-1 permettrait de définir d'autres stratégies permettant d'intervenir plus tardivement dans la prise en charge du malade.

Conclusion

Qu'elles soient la cause ou la conséquence du séjour en réanimation, les lésions cérébrales aiguës des malades de réanimation sont un problème grave et fréquent, impliquant le pronostic fonctionnel et vital des patients. La mise en évidence du rôle de l'inflammation dans l'aggravation secondaire de ces lésions nous oblige à poursuivre nos efforts dans la compréhension de ces processus. Malgré de grandes avancées, les cibles cellulaires et les voies de signalisation impliquées restent encore méconnues. Même si des études

sur de grands effectifs hétérogènes comme l'étude Crash n'ont pas été concluantes, le contrôle de l'inflammation cérébrale pourrait offrir des pistes innovantes de neuroprotection. Pour arriver à cet objectif, il faudra auparavant déterminer des sous-populations de malades pour lesquelles l'inflammation cérébrale est réellement délétère puis rechercher la stratégie de neuroprotection la plus efficace pour ces malades à l'aide des thérapeutiques les plus ciblées.

Conflits d'intérêts

Pas de conflits d'intérêts pour tous les auteurs.

Remerciements

Ce travail a été effectué avec le soutien de la Fondation motrice et de la Fondation des Gueules cassées.

Références

- [1] Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barبران EM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol* 2004;4:2.
- [2] Hagberg B, Hagberg G, Olow I, van Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987–90. *Acta Paediatr* 1996;85:954–60.
- [3] Favrais G, Schwendimann L, Gressens P, Lelievre V. Cyclooxygenase-2 mediates the sensitizing effects of systemic IL-1-beta on excitotoxic brain lesions in newborn mice. *Neurobiol Dis* 2007;25:496–505.
- [4] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007;117:289–96.
- [5] Combrinck MI, Perry VH, Cunningham C. Peripheral infection evokes exaggerated sickness behaviour in pre-clinical murine prion disease. *Neuroscience* 2002;112:7–11.
- [6] Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725–36.
- [7] Kox M, Pompe JC, Pickkers P, Hoedemaekers CW, van Vugt AB, van der Hoeven JG. Increased vagal tone accounts for the observed immune paralysis in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2008;70:480–5.
- [8] Madden KS, Felten DL. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev* 1995;75:77–106.
- [9] Depelchin A, Letesson JJ. Adrenaline influence on the immune response. I. Accelerating or suppressor effects according to the time of application. *Immunol Lett* 1981;3:199–205.
- [10] Dommergues MA, Patkai J, Renauld JC, Evrard P, Gressens P. Proinflammatory cytokines and interleukin-9 exacerbate excitotoxic lesions of the newborn murine neopallium. *Ann Neurol* 2000;47:54–63.
- [11] Degos V, Tessier N, Plaisant F, Lelievre V, Mantz J, Gressens P. Effets des cytokines pro-inflammatoires sur les lésions excitotoxiques : rôle du récepteur métabotropique au glutamate. Congrès de la Société française d'Anesthésie Réanimation 2007, Abstract R004.
- [12] Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can J Neurol Sci* 2003;30:98–105.

- [13] Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000;28:3019–24.
- [14] Gout O. Acute disseminated encephalomyelitis. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:114–22.
- [15] Yenari MA, Kunis D, Sun GH, Onley D, Watson L, Turner S, et al. Hu23F2G, an antibody recognizing the leukocyte CD11/CD18 integrin, reduces injury in a rabbit model of transient focal cerebral ischemia. *Exp Neurol* 1998;153:223–33.
- [16] Becker K, Kindrick D, Relton J, Harlan J, Winn R. Antibody to the alpha4 integrin decreases infarct size in transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2001;32:206–11.
- [17] Beschorner R, Schluesener HJ, Gozalan F, Meyermann R, Schwab JM. Infiltrating CD14+ monocytes and expression of CD14 by activated parenchymal microglia/macrophages contribute to the pool of CD14+ cells in ischemic brain lesions. *J Neuroimmunol* 2002;126:107–15.
- [18] Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, Liu M, Mizuno Y, Urabe T. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain. *Stroke* 2005;36:2220–5.
- [19] Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13496–500.
- [20] Degos V, Kaindl A, Gouadon E, Peinaud S, Lombet A, Mantz J, et al. Excitotoxicité et activation microgliale : mise en évidence et rôle du récepteur NMDA microglial. *Congrès de la Société française d'Anesthésie Réanimation* 2008, Abstract R001.
- [21] Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001;36:180–90.
- [22] Basu A, Lazovic J, Krady JK, Mauger DT, Rothstein RP, Smith MB, et al. Interleukin-1 and the interleukin-1 type 1 receptor are essential for the progressive neurodegeneration that ensues subsequent to a mild hypoxic/ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:17–29.
- [23] Haqqani AS, Nestic M, Preston E, Baumann E, Kelly J, Stanimirovic D. Characterization of vascular protein expression patterns in cerebral ischemia/reperfusion using laser capture microdissection and ICAT-nanoLC-MS/MS. *Faseb J* 2005;19:1809–21.
- [24] Chen Y, Hallenbeck JM, Ruetzler C, Bol D, Thomas C, Berman NE, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:748–55.
- [25] Stamatovic SM, Shakui P, Keep RF, Moore BB, Kunkel SL, Van Rooijen N, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:593–606.
- [26] Sugimoto K, Iadecola C. Delayed effect of administration of COX-2 inhibitor in mice with acute cerebral ischemia. *Brain Res* 2003;960:273–6.
- [27] Han HS, Qiao Y, Karabiyikoglu M, Giffard RG, Yenari MA. Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. *J Neurosci* 2002;22:3921–8.
- [28] Rosenberg GA, Cunningham LA, Wallace J, Alexander S, Estrada EY, Grossetete M, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures. *Brain Res* 2001;893:104–12.
- [29] Lee SR, Kim HY, Rogowska J, Zhao BQ, Bhide P, Parent JM, et al. Involvement of matrix metalloproteinase in neuroblast cell migration from the subventricular zone after stroke. *J Neurosci* 2006;26:3491–5.
- [30] Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008;55:363–89.
- [31] Gomes JA, Stevens RD, Lewin 3rd JJ, Mirski MA, Bhardwaj A. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med* 2005;33:1214–24.
- [32] Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321–8.
- [33] Bhardwaj A, Kirsch JR. Anesthetic agents and hypothermia in ischemic brain protection. *Anesthesiology* 1998;89:289–91.
- [34] Albanese J, Garnier F, Bourgoin A, Leone M. The agents used for sedation in neurointensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:528–34.
- [35] Newberg LA, Michenfelder JD. Cerebral protection by isoflurane during hypoxemia or ischemia. *Anesthesiology* 1983;59:29–35.
- [36] Ma D, Wilhelm S, Maze M, Franks NP. Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon. *Br J Anaesth* 2002;89:739–46.
- [37] Luo Y, Ma D, leong E, Sanders RD, Yu B, Hossain M, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology* 2008;109:782–9.
- [38] Morishita E, Masuda S, Nagao M, Yasuda Y, Sasaki R. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience* 1997;76:105–16.
- [39] Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin and the nervous system. *Brain Res* 2004;1000:19–31.
- [40] Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8:495–505.
- [41] Högglund K, Blennow K. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on beta-amyloid peptide levels: implications for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2007;21:449–62.
- [42] Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, Huang PL, Liao JK, Moskowitz MA. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001;32:980–6.
- [43] Cheng G, Wei L, Zhi-Dan S, Shi-Guang Z, Xiang-Zhen L. Atorvastatin ameliorates cerebral vasospasm and early brain injury after subarachnoid hemorrhage and inhibits caspase-dependent apoptosis pathway. *BMC Neurosci* 2009;10:7.
- [44] Wu H, Lu D, Jiang H, Xiong Y, Qu C, Li B, et al. Increase in phosphorylation of Akt and its downstream signaling targets and suppression of apoptosis by simvastatin after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008;109:691–8.
- [45] Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005;36:1627–32.
- [46] Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:2024–6.
- [47] Sillberg VA, Wells GA, Perry JJ. Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39:2622–6.
- [48] Garcia JH, Liu KF, Relton JK. Interleukin-1 receptor antagonist decreases the number of necrotic neurons in rats with middle cerebral artery occlusion. *Am J Pathol* 1995;147:1477–86.
- [49] Loddick SA, Rothwell NJ. Neuroprotective effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischaemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:932–40.

- [50] Pinteaux E, Rothwell NJ, Boutin H. Neuroprotective actions of endogenous interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) are mediated by glia. *Glia* 2006;53(5):551–6.
- [51] Hutchinson PJ, O'Connell MT, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Nortje J, Carpenter KL, et al. Inflammation in human brain injury: intracerebral concentrations of IL-1alpha, IL-1beta, and their endogenous inhibitor IL-1ra. *J Neurotrauma* 2007;24(10):1545–57.
- [52] Clark SR, McMahon CJ, Gueorguieva I, Rowland M, Scarth S, Georgiou R, et al. Interleukin-1 receptor antagonist penetrates human brain at experimentally therapeutic concentrations. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28(2):387–94.