

## Physiopathologie des comas

### I-Définition :

Coma est une perte de connaissance (abolition de la conscience et de la vigilance) non réversible par les stimulations. Il témoigne d'un dysfonctionnement cérébral sévère consécutif à une souffrance cérébrale diffuse (qui se manifeste par l'œdème cérébral) (d'origine traumatique, toxique ou médicale). Il constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Il se distingue de la syncope, perte de conscience brutale et brève d'origine cardio-vasculaire.

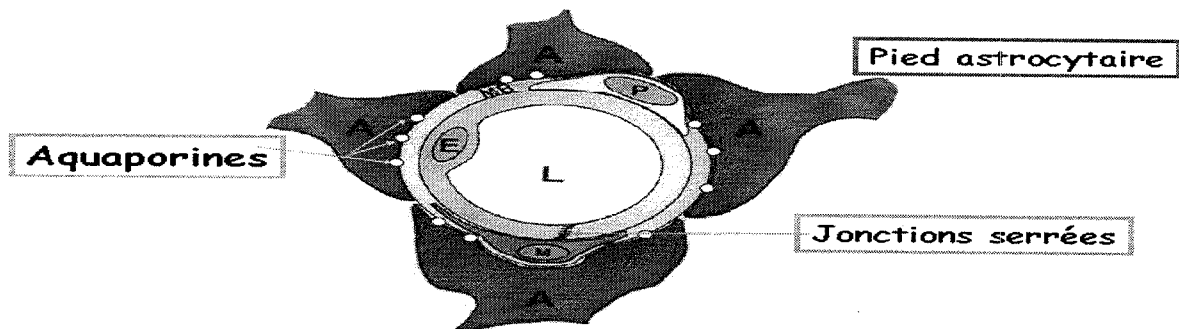
### II-Rappel physiologique :

Les barrières cérébrales sont de 3 types :

- Endothéliale : sang / cerveau → barrière hémato encéphalique (BHE)
- Ependymaire : cerveau / LCR → barrière cérébro-ventriculaire
- Epithéliale : sang / LCR (plexus choroïdes) → barrière hémato-liquidienne

La barrière hémato-encéphalique :

Capillaire cérébral



C'est une barrière sélective qui entoure les micro-vaisseaux cérébraux. Elle est formée par:

1° Les cellules endothéliales des microcapillaires cérébraux :

- > Monocouche continue,
- > peu de vésicules d'endocytose, très riches en mitochondries,
- > Jonctions serrées de type occlusives, 7Å

2° La membrane basale endothéliale

3° Les astrocytes et péricytes: Les astrocytes contiennent des aquaporines et constituent le lien avec les neurones en formant l'unité neuro-vasculaire. Les péricytes sont aussi associés à la face externe de la BHE au niveau capillaire.

**Passage de la BHE :** Elle assure au cerveau un environnement extra cellulaire extrêmement contrôlé en limitant les mécanismes de transport des molécules au seul passage au travers de la membrane des cellules endothéliales.

- Glucose : transport par une protéine
- Acides aminés : 9 transporteurs différents
- Lipides: habituellement associés à l'albumine du sang, seulement 5% des AG plasmatiques peuvent traverser en un seul passage
- Eau : selon les principes physiques de l'osmolarité (d'où rôle de la P osmotique)
- Sodium : sécrétion active à partir du plasma

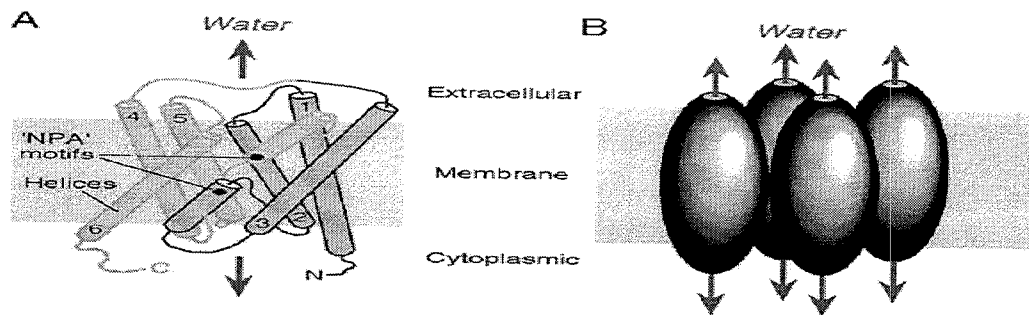
**Les aquaporines (AQP) :**

La découverte d'AQP4 dans le cerveau en 1994 avec une forte concentration sur les pieds astrocytaires en contact direct avec les vaisseaux sanguins

Les AQP4 sont une famille de protéines canal à eau (canaux hydriques membranaires)(au moins 13 sous-types identifiés chez les mammifères) qui fournissent la principale voie pour le mouvement de l'eau à travers les membranes plasmiques dans de nombreux types cellulaires.

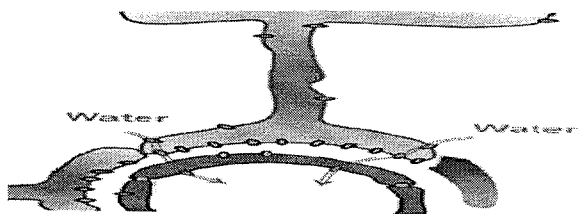
Les AQP4 sont de petites protéines membranaires hydrophobes (monomère d'environ 30 kDa) qui s'assemblent en homotétramères et facilitent le transport de l'eau de manière bidirectionnelle à travers la membrane en réponse à des gradients osmotiques et s'oppose au passage d'ions et petites molécules. Elle permet la Régulation hydrique.

**Structure of AQP1 monomers and their tetrameric assembly in membranes**



Verkman, A. S. J Cell Sci 2005;118:3225-3232

Milieu interstitiel -- eau -> astrocyte -- eau -> capillaire



**III-Physiopathologie de l'Œdème Cérébral :**

Œdème cérébral « OC » est un Facteur aggravant, Source d'hypertension intracrânienne (HTIC) et une Complication majeure des Accidents Vasculaires Cérébrales (AVC) et Traumatismes Crâniens (TC).c'est la 1ère cause d'aggravation neurologique chez les TC.

**1- Définition de l'OC :**

OC = augmentation du contenu en eau et en électrolytes (sodium)

- Compartiments extracellulaires (liquide interstitiel)
- Compartiments intracellulaires

→Augmentation du volume de la masse cérébrale

Contextes : ischémie, tumeur, hémorragie, trauma, infection, hémodynamique, osmotique, toxique

- focal (hypodensité) ou diffus (« uniformisation »)hémisphérique ou global

**2-la formation de l'œdème :**

- Par rupture de la BHE

Dans les suites d'une réaction inflammatoire, de nombreux signaux et cascades moléculaires conduisent à la rupture et à une augmentation de la perméabilité de la BHE, qui est le principal mécanisme par lequel les protéines plasmatiques et l'eau dont Le passage de l'eau très fortement facilitée par une protéine canal perméable de façon spécifique et exclusive à l'eau appelée aquaporine 4 (AQP4) .Ils pénètrent dans l'espace interstitiel (formation de l'oedème ).

La rupture de la BHE peut également faciliter l'afflux de globules blancs dans le parenchyme cérébral environnant .

- **la BHE est saine:**

L'œdème cérébral est constitué par:

- une différence de l'osmolarité de part et d'autre de la barrière hémato encéphalique suite à une diminution de l'osmolarité plasmatique
- perturbation du métabolisme cellulaire par dysfonction des pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>
- Différence de pression hydrostatique

### 3- Classification étiologique des OC :

En fonction du mécanisme physiopathologique, on distingue 04 types d'œdème cérébral :

**vasogénique, cytotoxique, osmotique, hydrostatique**

#### a-Œdème Cérébral osmotique (intoxication à l'eau) :

c'est une augmentation d'eau dans compartiments intra- et extracellulaire.

En temps normal l'osmolarité du liquide cérébro-spinal (LCS) et du liquide extracellulaire du cerveau est inférieur à celle du plasma.

Lorsque le plasma est dilué par des entrées d'eau excessives (qui se manifestent par une hyponatrémie) l'osmolarité du cerveau dépasse alors l'osmolarité du sérum, créant un gradient de pression anormal, selon lequel l'eau pénètre dans le cerveau, provoquant un œdème.

#### b-Œdème Cérébral hydrostatique (HTA aigue) :

À l'état normal la **Pression hydrostatique = pression sang / capillaire = pression de filtration**

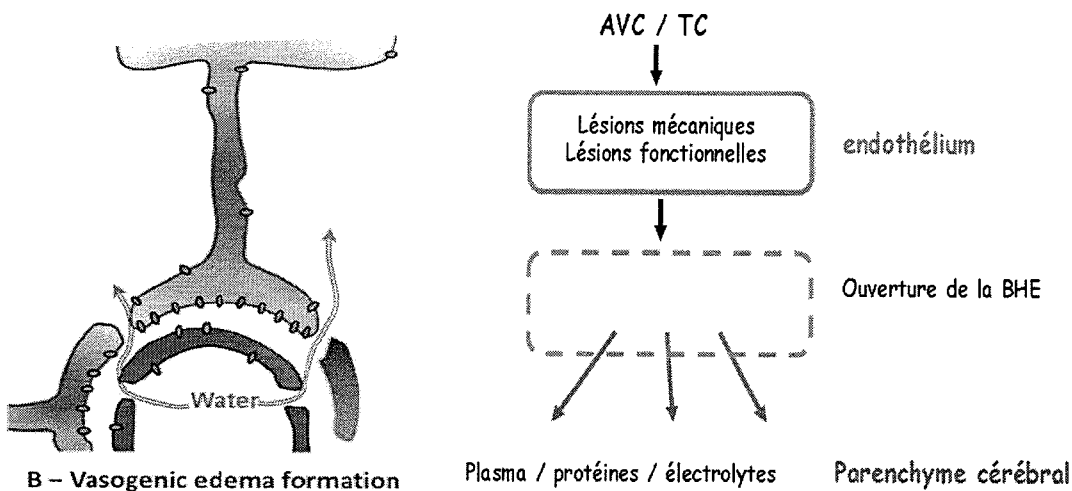
Cette forme d'œdème cérébral est observée dans les formes aiguës et malignes d'hypertension. il résulte de la transmission directe de la pression artérielle jusqu'aux capillaires cérébraux provoquant une transsudation de liquide des capillaires vers le milieu extracellulaire.

↑Pression hydrostatique capillaire, ↑ Pression capillaire, ↑Pression de filtration

#### c-Œdème Cérébral Vasogénique :

c'est une augmentation eau, protéines et électrolytes dans le compartiment extracellulaire qui Prédomine dans la substance blanche .

Il est dû à la rupture des jonctions serrées des cellules de la membrane endothéliale qui forment la barrière hémato-encéphalique(BHE), responsable de fuite de plasma dans le tissu interstitiel du parenchyme cérébral. Une fois que les éléments du plasma ont traversé la BHE, l'œdème s'étend. Ce type d'œdème est observé en réponse aux traumatismes, aux tumeurs, aux inflammations locales, aux derniers stades d'ischémie cérébrale et d'encéphalopathie hypertensive.



B – Vasogenic edema formation

Dans l'œdème Cérébral vasogénique on a : les 3 étapes

- **Genèse**

Rupture BHE + exsudation plasmatique

Préférentiellement substance blanche

- **Propagation**
- **Résorption**

Capture cellulaire des protéines extravasées (astrocytes)

Réabsorption eau (capillaires et astrocytes)

Drainage eau vers LCR

**d-œdème Cérébral Cytotoxique = œdème Cérébral Cellulaire**

C'est une augmentation eau et électrolytes dans le compartiment intracellulaire

Gonflement cellulaire : appelé « swelling »

Dans ce type d'œdème la barrière hématoencéphalique reste intacte

**3 mécanismes :**

Cet oedème est dû à :

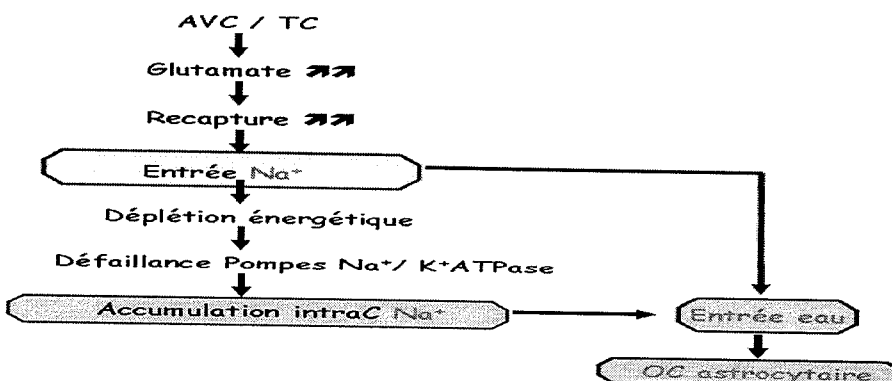
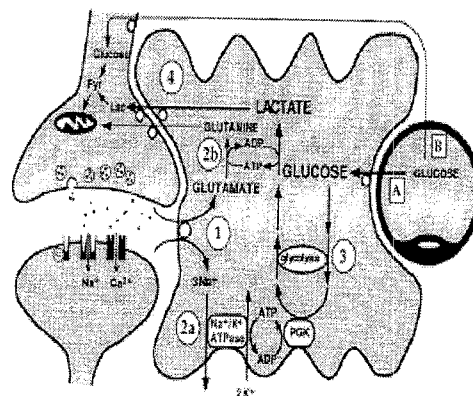
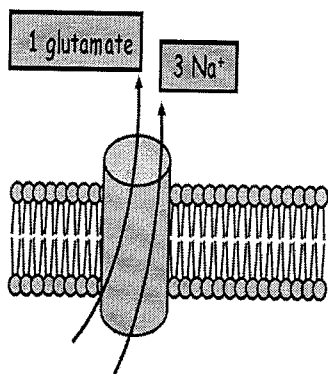
-une perturbation du métabolisme cellulaire, résultant d'un fonctionnement inadéquat des pompes sodium et potassium dépendantes dans la membrane des cellules gliales. (**Défaillance pompe Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase**)

-Perméabilité Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> et recapture du glutamate

**Recapture glutamate : neurone et astrocyte**

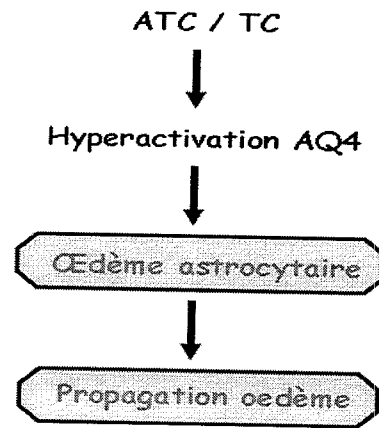
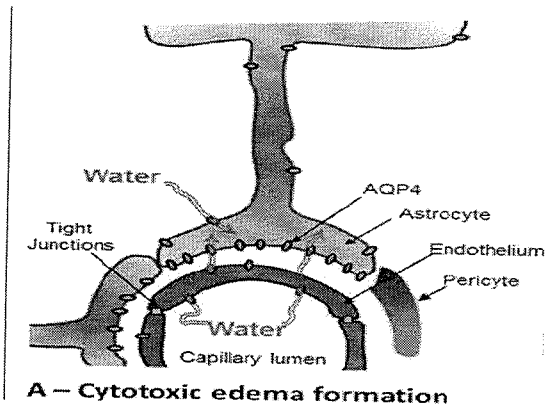
**Co-transport glutamate / Na<sup>+</sup>**

Glutamatergic Synapse      Astrocyte      Capillary



- Par conséquent, il y a une rétention cellulaire d'eau et de sodium par :
  - Capture osmotique des solutés
  - hyperactivation d' **aquaporines 4**

On observe des astrocytes hypertrophiés dans la substance grise et dans la substance blanche du cerveau.



L'œdème cytotoxique est observé dans diverses intoxications (dinitrophénol, isoniazid), les hypothermies sévères, les ischémies précoces, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou les hypoxies précoces, les arrêts cardiaques, l'hypertension intra-crânienne idiopathique .