



Université Senghor
Université internationale de langue française
au service du développement africain
Opérateur direct de la Francophonie

Avril 2007

Promotion : 2005-2007

Mémoire

Pour l'obtention du

Master en développement

DE L'UNIVERSITÉ SENGHOR

Spécialité : **Santé Internationale**

Par

Haymen Kamal GIRGIS

**Conséquences neuro-histopathologiques
de l'hémorragie intracérébrale chez le
rat**

Lieu de stage : Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Université René Descartes / Paris 5

Directeur de stage : Pr Catherine MARCHAND-LEROUX

Jury

Président : Dr Christian MÉSENGE

(Université Senghor d'Alexandrie, département Santé)

Membre : Pr Catherine MARCHAND-LEROUX

(Université René Descartes, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques)

Courriel : abouhom2001@yahoo.fr

Membre : Pr Zaki SEDDIK
(Université d'Alexandrie, Faculté de Médecine)

Dédicace

A

Mes parents qui n'ont pas cessé de me mettre dans les bras du tout Puissant. Que cette œuvre porte ma profonde gratitude et le témoignage de ma reconnaissance.

Mon frère et sa petite famille qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de ce master avec toute ma reconnaissance et mon affection.

Mon oncle Dr Adel MAHROUS qui m'a toujours guidé dans ma carrière professionnelle.

Mon ami Mina et sa famille qui étaient toujours disponibles même pendant les moments les plus difficiles.

Tous ceux qui ont contribué à la création de l'université SENGHOR.

Remerciements

Je remercie tout d'abord, Madame le Pr **Catherine MARCHAND-LEROUX** et Monsieur le Dr **Christian MÉSENGE**, mes accompagnants académiques qui m'ont dirigé tout au long de ce master et qui m'ont offert toutes les facilités, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain pour que je puisse réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Je remercie particulièrement Monsieur le Pr **Michel PLOTKINE**, directeur du laboratoire de Pharmacologie de la Circulation Cérébrale, UPRES EA 2510 à la faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'université René Descartes pour m'avoir accepté gracieusement dans le laboratoire afin de mener mes recherches ainsi que pour son encouragement et son soutien pendant toute la démarche.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Madame le Dr **Valérie BESSON** pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont permis de recadrer le sujet et d'enrichir ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi, à l'ensemble des professeurs, maîtres de conférences et chercheurs que j'ai côtoyé au laboratoire et avec qui j'ai passé des moments passionnants d'apprentissage et de collaboration.

J'adresse l'expression de ma gratitude à tous les professeurs de l'université Senghor d'Alexandrie, auprès de qui j'ai bénéficié de la qualité d'enseignement et d'un excellent encadrement. Qu'ils veuillent recevoir mes amitiés sincères.

Enfin, à tout le personnel de l'université Senghor et en particulier à Mme **Alice MOUNIR**, l'Assistante de Direction du département « Santé », pour son amical soutien.

RÉSUMÉ

Les accidents de la voie de la circulation et le Traumatisme Crânien (TC) qui en résulte, sont un problème de santé publique majeur mais négligé. Ils sont la principale cause de mortalité dans le groupe d'âge de 1 à 40 ans. La plupart des cas concerne en effet les pays à faible revenu ou à revenu moyen dont l'Égypte fait partie. Le contrôle de ce fléau au sein du pays nécessite la prévention des accidents de la route mais également une meilleure prise en charge thérapeutique des victimes.

Le traitement du TC et de ses lésions, y compris l'œdème et l'hémorragie intracérébrale (HIC), est tout d'abord médical. Cependant, il n'existe toujours pas de traitement efficace pour améliorer le pronostic des victimes. Par conséquent, il est nécessaire d'explorer de nouvelles cibles thérapeutiques capables de contrôler les mécanismes physiopathologiques mises en route et limiter ainsi les séquelles.

Dans ce travail, nous avons caractérisé le déficit neurologique et la lésion à court-terme, c'est-à-dire à 24 heures post-hémorragiques mais également à long-terme ou à 7 jours après l'HIC, afin d'étudier leur évolution respective dans le temps.

Ce modèle consiste à administrer dans le striatum gauche une dose de 0,12 U/ μ l de collagénase grâce à une aiguille reliée à un pousse-seringue électrique. Le modèle est réalisé chez des rats mâles « Sprague-Dawley ». La surface de la lésion striatale et de la lésion totale ainsi que celle des ventricules cérébraux de chaque niveau de coupe est mesurée à l'aide d'un système d'analyse d'image. Le score neurologique des animaux est évalué juste avant l'euthanasie, puis le volume de lésion et celui des ventricules sont mesurés.

Tout d'abord, il faut noter que nous n'avons pas eu de mortalité parmi les rats. La collagénase entraîne un déficit neurologique important à 24 heures. Cependant, les animaux ont une amélioration du score neurologique total à 7 jours. Elle entraîne aussi à 24 heures une lésion striatale et totale qui régresse 7 jours après l'hémorragie avec une dilatation observée surtout au niveau du ventricule cérébral gauche.

Cette étude de caractérisation des lésions au cours de l'HIC représente une étape préliminaire dans une série d'expérimentation. Ce travail s'inscrit parmi les recherches internationales visant à améliorer la prise en charge des TC. De futures études sont planifiées pour définir plus finement les mécanismes physiopathologiques impliqués au cours de l'HIC ainsi que les thérapeutiques envisageables pour les moduler.

Mots-clés : Traumatisme crânien, Accidents de la circulation, Sécurité routière, Hémorragie intracérébrale, Collagénase, Déficit neurologique, Lésion histopathologique.

ABSTRACT

Road traffic accidents and their subsequent Cranial Trauma are a major but neglected public health problem. They are the principal cause of mortality in the 1 to 40 year-old age group. The majority of cases concern low and intermediate-income countries, including Egypt. The control of this scourge requires not only road accidents prevention but also a better therapeutic management of the victims.

The treatment of Cranial Trauma and its subsequent lesions, including intracerebral haemorrhage (ICH) and cerebral oedema, is above all medical. However, there is always no efficient treatment for improvement of the victims' prognosis. Hence, it is necessary to explore new therapeutic targets to control the induced physiopathological mechanisms and thus limiting the resulting sequelae.

We characterised in this study the neurological deficit and the short-term lesion, which means at 24 hours post-haemorrhagic, but also at long-term or at 7 days after ICH, in the aim to study their respective evolution with time.

This model consists of injecting collagenase in the left striatum in a dose of 0.12 U/ μ l by a special needle related to an electric push-syringe device. The model is realised using male "Sprague-Dawley" rats. The surfaces of the striatal and the total lesion as well as that of cerebral ventricles are measured for every cut-level using image analyser system. The animal neurological score is evaluated just before euthanasia. Then, the lesion's and the ventricles' volumes are measured.

First of all, we didn't have any mortality among rats. The collagenase results in an important neurological deficit at 24 hours. However, the animals have amelioration in the total neurological score at 7 days. It also induces at 24 hours, a striatal and a total lesion which is regressed 7 days after the haemorrhage with a dilatation particularly observed at the level of the left cerebral ventricle.

This study of the lesions' characterisation during ICH represents a preliminary step in a series of experimentation. This work is counted among international researches aiming at a better management of Cranial Trauma. Future studies are thus planned in order to define thoroughly the physiopathological mechanisms implicated in ICH as well as the considered therapeutic means for their modulation.

Key-words: Cranial trauma, Road traffic accidents, Traffic safety, Intracerebral haemorrhage, Collagenase, Neurological deficit, Histopathological lesion.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AVC	Accidents Vasculaires Cérébraux
AVCI	Années de vie corrigées de l'incapacité
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ESM	Ecart Standard à la Moyenne
HIC	Hémorragie intracérébrale
HTA	Hypertension Artérielle
HTIC	Hypertension Intra-crânienne
ICH	Intracerebral hæmorrhage
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-rachidien
MENA	Middle East and North Africa (Moyen Orient et Afrique du Nord)
MMPs	Matrix Metalloproteinases
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIB	Produit Intérieur Brut
TC	Traumatisme Crânien

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	I
REMERCIEMENTS.....	II
RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT.....	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	V
TABLE DES MATIÈRES.....	VI
I. INTRODUCTION.....	1
II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	3
II.1 Problématique de la sécurité routière en Égypte.....	3
II.2 Traumatisme crânien.....	5
II.2.1 Historique.....	5
II.2.2 Définition.....	6
II.2.3 Épidémiologie.....	6
II.2.3.1 Incidence.....	6
II.2.3.2 Étiologie.....	7
II.2.3.3 Morbidité et mortalité.....	7
II.2.3.4 Facteurs de risque.....	9
II.2.3.5 Impact socioéconomique.....	9
II.2.4 Prise en charge et pronostic.....	10
II.2.5 Score de Glasgow.....	11
II.2.6 Différents types de lésions.....	11
II.2.6.1 Lésions primaires.....	12
II.2.6.1.1 Lésions osseuses.....	12
II.2.6.1.2 Plaies ou lacérations cranio-cérébrales.....	12
II.2.6.1.3 Concussion cérébrale.....	13
II.2.6.1.4 Hémorragies intracrâniennes.....	13
II.2.6.1.5 Atteinte axonale diffuse.....	14
II.2.6.2 Évolution secondaire des lésions.....	14
II.3 Hémorragie intracérébrale.....	15
II.3.1 Données cliniques.....	15
II.3.1.1 Définition et étiologie.....	15
II.3.1.2 Diagnostic.....	16
II.3.1.2.1 Signes généraux.....	16
II.3.1.2.2 Signes focaux.....	17
II.3.1.2.3 Examens complémentaires.....	17
II.3.1.3 Prise en charge thérapeutique.....	17
II.3.1.4 Évolution et complications.....	18
II.3.2 Modèles expérimentaux.....	19
II.3.3 Physiopathologie.....	19
III. BUT DE TRAVAIL.....	22
IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	23

IV.1	Modèle in vivo d'hémorragie cérébrale chez le rat.....	23
IV.2	Évaluation du déficit neurologique.....	24
IV.3	Mesure du volume de lésion.....	26
IV.4	Expression et analyse statistique des résultats.....	28
V.	RÉSULTATS.....	29
V.1	Protocole expérimental.....	29
V.2	Résultats.....	29
V.2.1	Évolution du score neurologique à 24 heures et 7 jours après l'hémorragie intracérébrale.....	29
V.2.2	Évolution du volume des ventricules à 24 heures et 7 jours après l'hémorragie intracérébrale.....	31
V.2.3	Évolution du volume des lésions striatales et totales à 24 heures et 7 jours après l'hémorragie intracérébrale.....	32
VI.	DISCUSSION.....	33
VII.	CONCLUSION.....	35
VIII.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	36

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

L'accident de la circulation est une collision impliquant au moins un véhicule roulant sur une voie publique ou privée et dans laquelle une personne ou plus est blessée ou tuée (OMS, 2004). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Banque Mondiale ont publié conjointement le Rapport mondial sur la prévention des traumatismes dus aux accidents de la circulation. Ce dernier était à l'occasion de la Journée mondiale de la santé que l'OMS a choisi de consacrer en 2004 à l'amélioration de la sécurité routière. Selon ce rapport, près de 1 200 000 personnes meurent chaque année dans des accidents de la circulation dans le monde et les blessés pourraient être au nombre de 50 millions. Il met aussi en évidence la charge de plus en plus lourde que représentent pour la santé communautaire, les décès et les traumatismes liés aux accidents de la route, dans les pays à faible revenu et les pays à revenu intermédiaire. Ils sont en effet l'une des causes essentielles de mortalité et d'infirmité dans les pays en voie de développement et notamment ceux de la région du Moyen Orient et de l'Afrique du Nord (MENA) (Christensen-Rand et al., 2006; Hazen et al., 2006). Malgré un manque de données, l'Égypte est 34 fois plus touchée que les pays développés par ce fléau (Abbas, 2004). D'après les projections de la Banque Mondiale, les décès imputables aux accidents de la route augmenteront de plus de 80% entre 2000 et 2020 si des mesures plus énergiques ne sont pas prises simultanément, en matière de prévention des collisions et de prise en charge des traumatismes qui en résultent. Le rapport a encore souligné l'importance de la recherche comme un élément essentiel de tout programme efficace de sécurité routière. Un domaine qui est encore hors de la préoccupation des responsables au sein de la région.

D'autre part, le Traumatisme Crânien (TC) est l'une des conséquences les plus graves des accidents de la route de point de vue de la morbidité (Keita et al., 2005a; Lee et al., 2006; Saunders et al., 2006). Sa prise en charge a considérablement évolué au cours des deux dernières décennies grâce à plusieurs travaux de recherche permettant une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui aboutissent à une lésion secondaire post-traumatique (Marik et al., 2002). Cependant, à ce jour, il n'existe pas de traitement efficace pour améliorer le pronostic de ces victimes. Le TC et ses lésions, y compris l'hémorragie intracérébrale (HIC), demeurent toujours un problème majeur de santé publique (Rao et al., 2000; Bruns et al., 2003; Sakowitz et al., 2005).

C'est dans ce contexte que j'ai effectué mon travail de recherche à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, université René Descartes « Paris 5 », au sein du laboratoire de Pharmacologie de la Circulation Cérébrale (UPRES EA 2510), dirigé par Pr Michel PLOTKINE. Ce laboratoire travaille depuis de nombreuses années sur les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), le TC et plus récemment l'HIC. J'ai effectué mon stage, d'une durée de trois mois, sous la direction du Dr Valérie BESSON et sous la supervision du Pr Catherine MARCHAND-LEROUX. Pendant ce stage, j'ai participé à la caractérisation des conséquences histologiques et de score neurologique dans un modèle d'HIC chez le rat.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

II.1 Problématique de la sécurité routière en Égypte

Le problème des traumatismes dus à des accidents de la circulation a commencé avant l'avènement de l'automobile (OMS, 2004). Cependant, c'est avec l'apparition de différents types de véhicules qu'il a pris rapidement de l'ampleur. La problématique de la sécurité routière se présente aujourd'hui comme une pandémie qui touche à une grande échelle notre planète (Mohan et al., 2003). L'OMS et la Banque Mondiale estiment qu'en 2020, elle représentera la troisième cause d'Années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) perdues (Christensen-Rand et al., 2006). La carte stratégique suivante montre le fardeau mondial des accidents de route en 2002 :

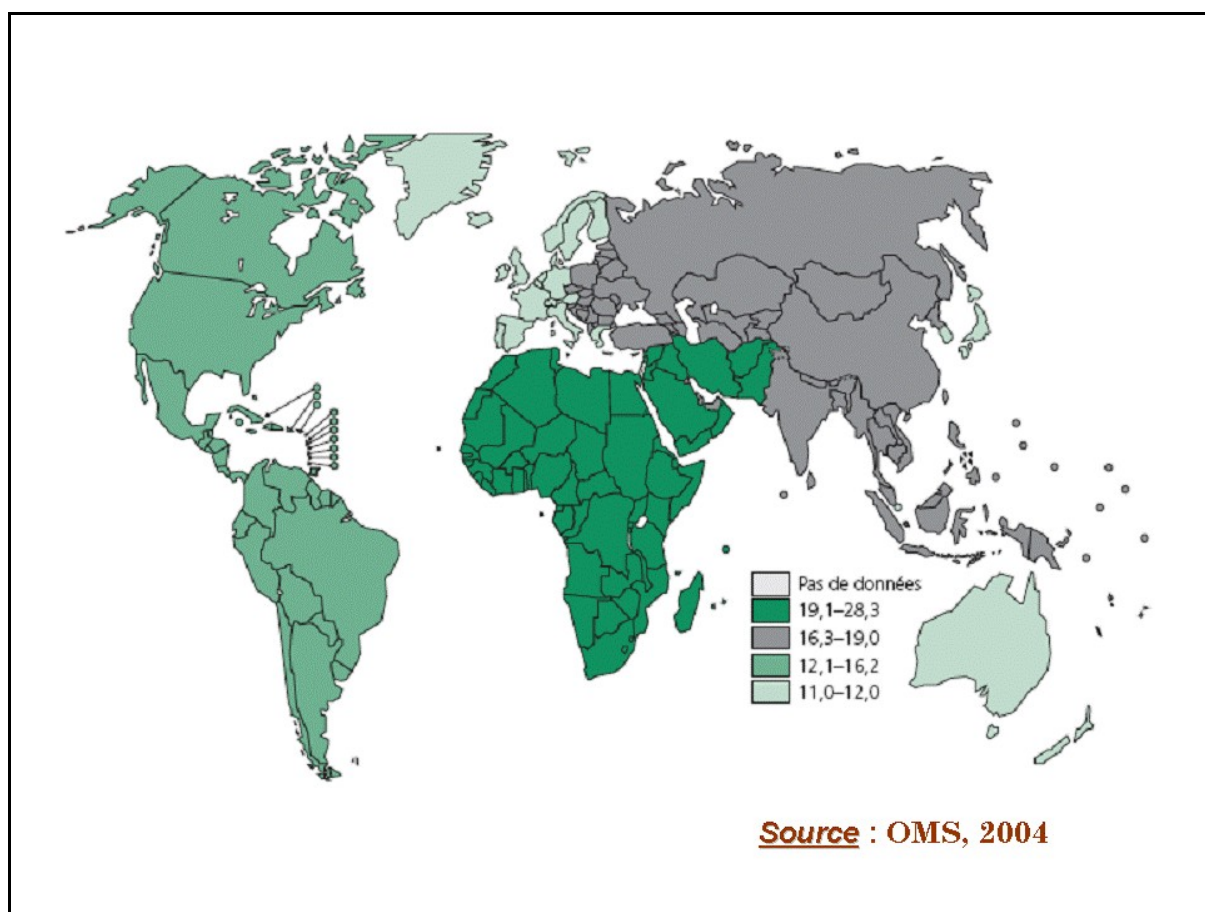


Figure 1 : Taux d'accidents de la circulation mortels (pour 100 000 habitants) par Région de l'OMS

Il est évident que le continent africain et la région du Moyen Orient sont en effet les plus touchés dans le monde par ce fléau.

La figure suivante illustre l'état de la sécurité routière dans 6 pays industrialisés et 4 pays du monde arabe :

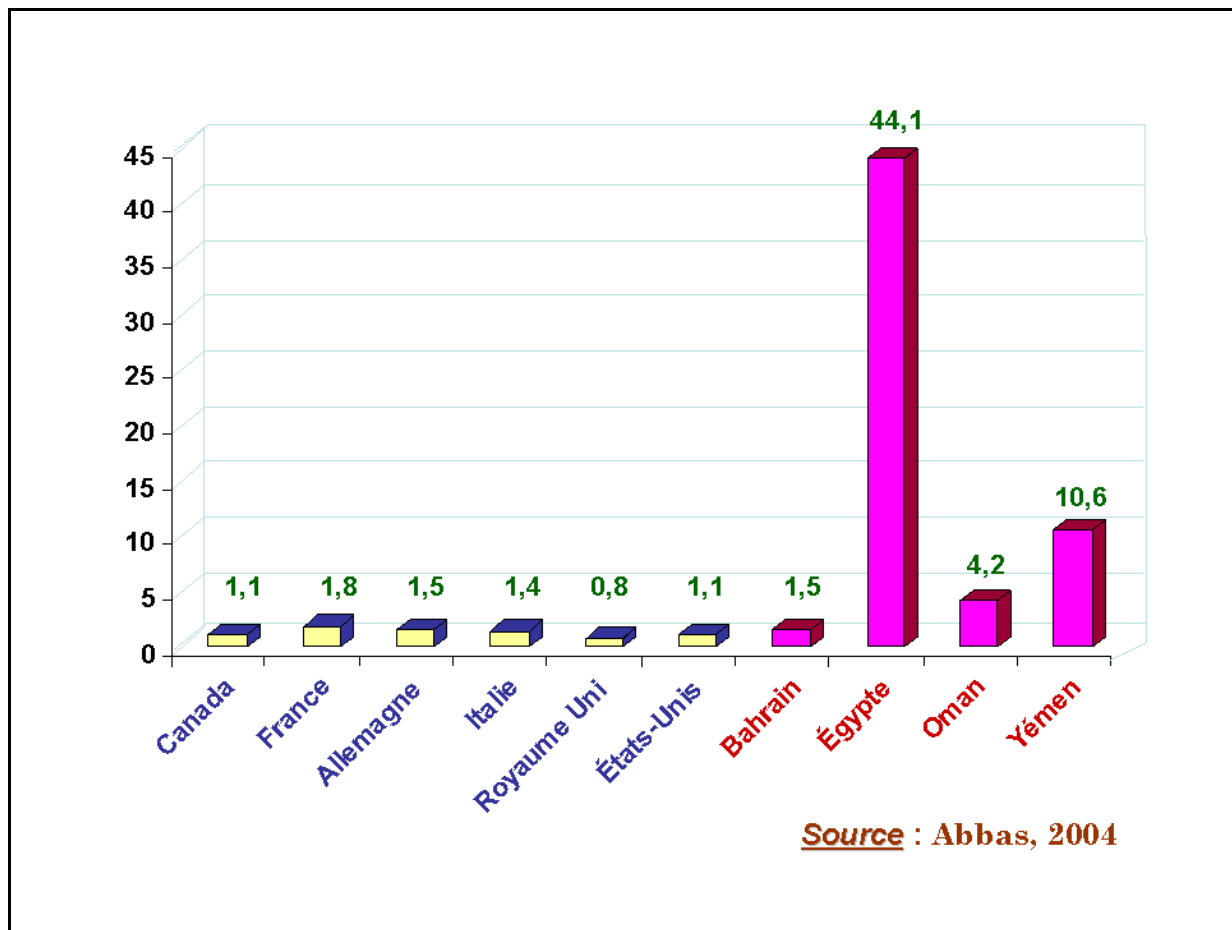


Figure 2 : Taux de mortalité par pays pour 100 millions véhicule kilomètres

D'après ce schéma, il est assez clair que l'Égypte présente des chiffres de mortalité liée aux accidents de la route, très élevés par rapport aux pays les plus développés. Si cela est à un certain degré acceptable, l'écart entre l'Égypte et d'autres pays arabes de la région dont le contexte socioculturel et économique est le même voire plus modeste, reste toujours incompréhensible. Le prétexte de manque des moyens financiers et de croissance économique est donc à rejeter.

Malgré une prise de conscience des décideurs à propos de plusieurs enjeux de santé publique, la mortalité et la morbidité associées aux traumatismes dus aux accidents de la circulation n'ont pas encore fait l'objet d'une priorité d'intervention au niveau politique.

Le tableau suivant montre la mortalité imputable aux accidents de la route en Égypte (en nombre de décès et en taux pour 100 000 habitants), par sexe et groupe d'âge en 2000 :

Source : OMS, 2004						
Total		Hommes			Femmes	
Nombre	4 717	3 601			1 117	
Taux	7,5	12,1			3,5	
Hommes	0-4 ans	5-14 ans	15-29 ans	30-44 ans	45-59 ans	• 60 ans
Nombre	207	579	1 060	751	563	440
Taux	4,9	6,9	11,2	12,7	14,8	20,7
Femmes	0-4 ans	5-14 ans	15-29 ans	30-44 ans	45-59 ans	• 60 ans
Nombre	180	275	180	175	174	132
Taux	4,4	3,4	1,9	2,9	4,5	5,3

Bien que l'Égypte soit l'un des premiers pays en voie de développement qui ont communiqué à l'OMS des données concernant les traumatismes non intentionnels (Smith et al., 1991), les statistiques présentées au-dessus sont à vérifier. En fait, le rapport du Ministère de transport sorti en novembre 2005 et publié le 22 octobre 2006 au journal *El Ahram*, le quotidien le plus répandu en Égypte, estime que chaque année il y a plus de 50 000 accidents liés à la circulation avec 6 300 morts et 45 000 blessés. Le taux annuel de mortalité est de 9 pour 100 000 habitants. De plus, le rapport indique que le coût économique estimé est de 3 milliards de Livres Égyptiennes, ce qui est équivalent à 522 millions de US\$ et à 3% du Produit Intérieur Brut (PIB). Le rapport a encore ajouté, conformément aussi aux chiffres de l'OMS, que les accidents de la circulation routière sont la première cause d'hospitalisation pour la tranche d'âge entre 15 et 40 ans et que les hommes adultes sont beaucoup plus touchés que les femmes.

D'autre part, le rapport a mis l'accent sur le fait que le facteur humain, tel qu'une erreur du conducteur, une conduite irrationnelle ou un comportement irresponsable et inattentif de la part du piéton, est incriminé dans plus de 70% des cas. Un état médiocre des véhicules est également responsable de 22% des cas des accidents de la circulation. De plus, une grande vitesse, un mauvais état des routes et un brouillard épais surtout en hiver, sont aussi incriminés.

II.2 Traumatisme crânien

II.2.1 Historique

Au bord du Nil, l'histoire était témoin d'une des plus antiques civilisations connues par l'humanité. En ancienne Égypte, tous les domaines de connaissance et de sciences

sociales ont atteint un degré de développement assez élevé il y a plus de 3 milles ans (Sullivan, 1995). La médecine qui apparaissait à l'aube de l'histoire égyptienne, reflétait en effet le contexte socioculturel des Pharaons où la santé était le précurseur du progrès social (Risse, 1986). Malgré l'aspect religieux qui a déterminé toutes ses activités, la médecine à cet époque était pratiquée d'une manière rationnelle et les égyptiens étaient les inventeurs de l'observation clinique (Martin-Araguz et al., 2002).

Imhotep le premier ministre du roi **Zoser** qui est le père fondateur de la troisième dynastie, a été renommé « le guérisseur magnifique » et plusieurs siècles après son décès, il a été considéré comme le « dieu de Médecine » (Risse, 1986).

Du point de vue neurologique, les égyptiens étaient les premiers à décrire les séquelles du Traumatisme Crânien (TC) ainsi que le syndrome de transection de la moëlle épinière (Martin-Araguz et al., 2002). Le papyrus d'**Edwin Smith** qui date dès 1550 AC et qui fait partie de la collection de l'Académie des Sciences à New York, a discuté 33 cas de lésions crâniennes, spinales, cervicales, faciales et mandibulaires (Miller et al., 1997). Les Pharaons ont aussi décrit le tétanos, le migraine, l'épilepsie et selon **Hérodote**, ils ont montré un certain professionnalisme dans la prise en charge des neuro-traumatisés et ils étaient en fait « les précurseurs » des neurologues de nos jours (Martin-Araguz et al., 2002).

II.2.2 Définition

Le TC est un événement mécanique où une lésion aiguë du cerveau est provoquée par un contact brusque entre la matière cérébrale et la boîte crânienne (Cohadon, 1992; Lee et al., 2006). Du fait des forces physiques mises en jeu, il entraînera des lésions du crâne et de son contenu dont la gravité dépend des circonstances de l'accident et de la violence de l'événement mécanique en question (Cohadon, 1992). Elle dépend aussi de la localisation au point d'impact ainsi que son profondeur (McIntosh et al., 1998).

La lésion cérébrale induite va selon sa taille et sa localisation entraîner des séquelles plus ou moins intenses (Cohadon, 1992). En général, le TC peut être suivi par une altération de l'état de conscience voire un coma, des convulsions ou d'un déficit moteur et sensoriel (Bruns et al., 2003).

II.2.3 Épidémiologie

II.2.3.1 Incidence

Les TC sont ubiquitaires et touchent également les pays industrialisés ainsi que les pays en voie de développement (Leon-Carrion et al., 2005; Lee et al., 2006). Il est difficile d'avoir une conception précise à propos de leur incidence. En fait, la sous-notification des cas de traumatisme léger sans une assistance médicale, questionne la pertinence de la comparaison des données obtenues (Bruns et al., 2003).

Pourtant, plusieurs études épidémiologiques descriptives estiment que l'incidence des TC varie entre 200 et 400 cas pour 100 000 habitants chaque année (Kraus et al., 1984; Agha et al., 2004; Sakowitz et al., 2005). Il paraît que ce taux augmente régulièrement, d'une part à cause de surpeuplement ainsi que l'accroissement du nombre des véhicules dans les centres urbains et d'autre part à cause d'une criminalité toujours croissante liée à la pauvreté, au chômage et à l'alcoolisme (Kalangu, 1992; Agran et al., 1998; Bruns et al., 2003).

D'ailleurs, les phénomènes actuels du vieillissement de la population et de la technologie médicale augmenteront l'incidence potentiel du TC ainsi que l'handicap associé pour les survivants (Brown et al., 2004).

II.2.3.2 Étiologie

Malgré une multiplicité des causes, les accidents de la circulation représentent généralement la cause principale des TC où ils sont en effet responsables de 50% des cas (Kraus et al., 1984; Rao et al., 2000; Keita et al., 2005a; Parslow et al., 2005; Acerini et al., 2006; Lee et al., 2006; Saunders et al., 2006). De plus, ils sont aussi la première cause du TC pour la tranche d'âge entre 15 et 24 ans (Kraus et al., 1984; Bruns et al., 2003). D'ailleurs, le TC peut également survenir lors d'une chute, par exemple à bicyclette ou en patins roulants à roues alignées. Il peut encore avoir lieu lors d'un accident sportif.

Quant à l'étiologie la moins fréquente, c'est la chute d'une fenêtre, d'un chariot d'épicerie ou à domicile surtout pour les enfants et les personnes âgées (Kraus et al., 1984; Bruns et al., 2003; Lee et al., 2006). Même un adulte qui secoue un bébé avec maladresse, risque de lui causer un TC par un mécanisme d'accélération/décélération (Cohadon, 1992). L'abus physique des enfants et l'accouchement sont aussi mentionnés en littérature (Sharma et al., 2005; Acerini et al., 2006).

II.2.3.3 Morbidité et mortalité

Le TC reste toujours la cause principale de morbidité et de mortalité chez les adultes (Rao et al., 2000; Pickett et al., 2001; Sundstrom et al., 2005; Lee et al., 2006) avec une prédominance de la tranche d'âge de 20 à 29 ans (Keita et al., 2005a) mais aussi chez l'enfant (Agran et al., 1998; Pfenninger et al., 2002; Parslow et al., 2005). Le TC est responsable de la moitié des mortalités dues aux blessures (Bruns et al., 2003) avec un taux de mortalité global de 25 pour 100 000 (Rao et al., 2000).

Il est souvent derrière des déficits neuropsychologiques ainsi que des troubles cognitifs et comportementaux qui ont un effet pervers sur les activités sociales et productives de la vie quotidienne (Kraus et al., 1984; Rao et al., 2000; Adekoya et al., 2002; Agha et al., 2004; Brown et al., 2004; Leon-Carrion et al., 2005; ORS, 2005; Max et al., 2006; Saunders et al., 2006). En fait, ce genre de morbidité a un effet majeur sur la qualité de vie. Il est même plus grave que celui des troubles physiques également induits par le TC (Deb et al., 1999). L'âge avancé, l'artériosclérose et l'alcoolisme sont les facteurs de risque pour ce type de séquelles causant un délai de récupération du déficit au niveau du système nerveux central (Rao et al., 2000). D'ailleurs et dès la prise en charge en hôpital pour la phase aiguë jusqu'au temps de rééducation et de réadaptation fonctionnelle, un approche multidisciplinaire est nécessaire pendant toute la démarche (Rao et al., 2000; Casanueva et al., 2006). Au-delà de cet affaire, se pose la délicate question de la réinsertion socio-professionnelle des patients pour lesquels les déficits cognitifs et les troubles comportementaux qui demeurent, font obstacle à la resocialisation (ORS, 2005).

De plus, le TC peut être responsable d'un déficit émotionnel sous forme d'une perception affaiblie des expressions faciales et une hyposensibilité générale envers les stimulations émotionnelles (Saunders et al., 2006). Ce changement de comportement dépend généralement de la sévérité de l'atteinte cérébrale, sa localisation, du score de Glasgow et en plus de la personnalité pré-morbide qui reflète la capacité d'adaptation (Deb et al., 1999; Rao et al., 2000; Max et al., 2006; Saunders et al., 2006).

D'autre part, une dysfonction de la portion antérieure de l'Hypophyse après un TC n'est pas rare. Une prévalence relativement élevée des anomalies hormonales résultantes qui n'étaient pas diagnostiquées d'emblée, a été également démontrée (Agha et al., 2004; Acerini et al., 2006; Casanueva et al., 2006; Chang et al., 2006). Ce déficit hypophysaire aggrave considérablement la morbidité physique et neuropsychique des TC et par conséquent, la souffrance du malade et de son entourage (Agha et al., 2004; Leon-Carrion et al., 2005; Chang et al., 2006). Enfin, le TC est aussi considéré comme un facteur de risque majeur d'épilepsie (Bruns et al., 2003).

II.2.3.4 Facteurs de risque

En général, l'homme est au moins deux fois plus touché que la femme (Kraus et al., 1984; Langlois et al., 2003; Keita et al., 2005a; Sundstrom et al., 2005) avec un risque de létalité quatre fois de plus (Rao et al., 2000). Cela est dû en effet à un comportement à risque relativement observé chez le premier (Lee et al., 2006). Les adolescents, les jeunes adultes et les personnes âgées sont des groupes particulièrement à risque (Kraus et al., 1984; Bruns et al., 2003; SmartRisk, 2003; Agha et al., 2004; Lee et al., 2006).

Plusieurs études chez l'homme ont essayé de mettre en relief l'interaction entre l'âge et le sexe comme des facteurs déterminants du pronostic. En fait, elles n'ont pas aboutit à de résultats concluants. Pourtant, un pronostic relativement modeste est observé chez les femmes qui ont plus de 30 ans où une récupération partielle du déficit n'a jamais eu lieu jusqu'à 6 mois post-traumatiques (Kirkness et al., 2004). De plus, le facteur génétique a aussi un rôle décisif. L'Apolipoprotéine E, par exemple, peut modifier la réaction du cerveau face au traumatisme (Nathoo et al., 2003).

D'autre part, l'analphabétisme et un niveau social défavorisé peuvent être également considérés comme facteurs de risque (Agran et al., 1998; Bruns et al., 2003). Une variation saisonnière et diurnale de l'incidence a été encore observée (Parslow et al., 2005).

II.2.3.5 Impact socioéconomique

Le TC représente un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés ainsi que le monde en voie de développement (Sakowitz et al., 2005; Lee et al., 2006). Même si de toute évidence les conséquences les plus importantes des blessures se traduisent en douleur et en souffrance humaine qui sont incalculables, elles ont également des conséquences sociétales qui s'expriment en coûts et qui selon les chiffres, sont vraiment considérables (SmartRisk, 2003; ORS, 2005; Sakowitz et al., 2005 ; Lee et al., 2006).

Le TC représente une épidémie silencieuse au Canada depuis plusieurs années (SmartRisk, 2003). Il est responsable de 18 000 cas d'admission à l'hôpital chaque année avec un coût socioéconomique de 1,2 milliard de US\$ (Pickett et al., 2001; SmartRisk, 2003). Plus de 860 habitants de la région atlantique en sont victimes d'une façon quotidienne avec environ deux décès par jour et près de 6 700 cas d'incapacité par année (SmartRisk, 2003). Aux Etats Unis d'Amérique, 2 millions de personnes chaque année sont touchées avec 80 000 cas d'handicap (Rao et al., 2000). La charge financière annuelle due à une perte de productivité et au coût des soins médicaux est de 100 milliards de US\$ (Marik et al., 2002).

En Europe, les valeurs moyennes des taux de mortalité et de létalité sont de 15 pour 100 000 et de 11% respectivement (Tagliaferri et al., 2006). Il n'y a malheureusement pas de données sur l'Afrique et le Moyen Orient. Pourtant, d'après des données du centre d'information au Ministère de la santé et de la population en Égypte, 3 664 cas de TC ont été enregistrés en 2005 dans un échantillon représentant 10% des hôpitaux publics (communication personnelle).

Hélas, cette problématique sanitaire reste toujours sans solution bien qu'elle soit évitable (Kraus et al., 1984; Rao et al., 2000; Bruns et al., 2003). Pourtant, par une action préventive ciblée concernant les groupes à risque, on pourra peut-être contrôler ce fléau (Bruns et al., 2003).

II.2.4 Prise en charge et pronostic

Le plus souvent en effet, il s'agit de sujets polytraumatisés pouvant présenter plusieurs lésions viscérales graves. Par conséquent, tout TC doit bénéficier d'un interrogatoire si possible et d'un examen clinique complet. De plus, tout TC est potentiellement accompagné d'un traumatisme du rachis cervical d'où les précautions nécessaires de mobilisation durant la prise en charge préhospitalière.

L'examen clinique et notamment l'examen neurologique orienteront vers une éventuelle lésion et son siège. S'il est normal, l'examen devra être répété et le patient est mis en surveillance. L'exploration neuroradiologique constitue un apport complémentaire souvent indispensable pour aboutir à un meilleur diagnostic et à un traitement plus approprié (Kalangu, 1992). La tomodensitométrie et la radiographie du crâne sont les examens de référence à réaliser en première intention en cas de TC (Merino-deVillasante et al., 1976; Keita et al., 2005a). Le scanner, dans la plupart des cas, apporte le diagnostic précis en un minimum de temps et d'une manière atraumatique (Zimmerman et al., 1978; Kalangu, 1992). Il permet aussi de préciser l'existence, la topographie et le degré de gravité des lésions cérébrales ou méningées (Keita et al., 2005a). Il est considéré jusqu'à présent, comme un fiable outil pour la prise de décision d'admission à l'hôpital surtout dans le cas de TC léger (Geijerstam et al., 2005). Quant à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), elle peut être utile surtout en cas d'HIC.

Selon l'intégrité de la dure-mère, les TC sont classifiés en TC fermés ou ouverts (Rao et al., 2000; Sakowitz et al., 2005). En ce qui concerne la sévérité clinique, plusieurs critères ont été utilisés, parmi lesquels le plus répandu est celui de l'échelle de Glasgow (Bruns et al., 2003; Sakowitz et al., 2005). D'une telle façon, les TC sont légers, modérés ou

sévères. Cette classification est importante car elle est en forte relation avec le pronostic des traumatisés et la mortalité en particulier (Brown et al., 2004). Les victimes du forme sévère par exemple, ont presque toujours besoin de l'unité des soins intensifs ou d'une intervention neurochirurgicale et par conséquent des spécialistes pluridisciplinaires (Sakowitz et al., 2005). D'ailleurs, d'autres critères de gravité tels que la durée de perte de connaissance et celui d'amnésie post-traumatique ont été également décrits (Rao et al., 2000; Brown et al., 2004).

Plusieurs études de recherche à propos des facteurs influençant le pronostic du TC, des déficits neuropsychologiques et endocrinologiques ainsi que des recherches dans le but de développer de nouvelles thérapeutiques, sont nécessaires et recommandées pour le prochain futur (Bruns et al., 2003; Nathoo et al., 2003; Leon-Carrion et al., 2005; Sakowitz et al., 2005; Acerini et al., 2006).

II.2.5 Score de Glasgow

Le score ou l'échelle de Glasgow en français et le « Glasgow Coma Scale » en anglais, est un test qui était mis au point au début des années 70 dans l'institut neurologique de Glasgow en Écosse, d'où son appellation (Jennett et al., 1975; Wilson et al., 1998).

Il permet d'apprécier la profondeur d'un coma. Il est donc utilisé pour juger de la gravité d'un TC. Il décrit en effet la réactivité d'une victime à un instant donné afin d'évaluer les troubles de la conscience. Comme les autres éléments du bilan diagnostique initial du TC, il doit être réévalué car il est évolutif.

Il s'établit à partir de trois critères cliniques précis qui sont : l'ouverture des yeux (4 points), la réponse verbale aux questions posées (5 points) et la réponse motrice (6 points). Ainsi, l'échelle de Glasgow s'étage de 3 à 15. Le score de 3 correspond à l'absence de toute réponse tandis que celui de 15 convient aux réponses adaptées d'un sujet conscient.

II.2.6 Différents types de lésions

Les conséquences médicales du TC peuvent être classifiées en lésions primaires et secondaires (Hlatky et al., 2003; Sakowitz et al., 2005). Les lésions immédiates sont dues à des mécanismes **de contact** où les forces mécaniques sont mises en jeu ainsi que des mécanismes **d'inertie** avec une accélération/décélération du crâne (Cohadon, 1992). Comme lésions primaires, le TC peut causer des atteintes multifocales ou diffuses (Rao et al., 2000; Saunders et al., 2006).

II.2.6.1 Lésions primaires

Ce sont des lésions qui se produisent à la phase aiguë et résultent directement du TC. On peut distinguer des lésions : osseuses, dures, extradurales, sous-durales, sous-arachnoïdiennes et cortico-sous-corticales.

II.2.6.1.1 Lésions osseuses

L'os du crâne est une forte muraille et la première ligne de défense face au traumatisme. Sa résistance n'est pas homogène.

- **Les fractures simples**

Elles sont importantes à déceler surtout quand elles croisent un sillon vasculaire ou en cas de lésion de l'os temporal (Kalangu, 1992). Au niveau de la voûte, la fracture se présente comme une image linéaire à bords nets, soit rectiligne ou bien changeant brusquement de direction.

- **Les fractures avec embarrure ou enfoncement**

Celles-ci peuvent toucher la voûte ou la base (Kalangu, 1992). Concernant la première, les fractures prennent le nom d'un enfoncement en « balle de ping pong » chez le nourrisson et le petit enfant, sans rupture des corticales. Chez le plus grand, il s'agit d'une embarrure en « bois vert » avec rupture des corticales sans solution de continuité. Une variété d'embarrure médiane est encore décrite où une description précise du fragment osseux concernant sa taille, sa forme et sa direction est nécessaire. D'ailleurs, l'embarrure en « marche d'escalier » est une fracture où il y a un détachement total d'un fragment osseux qui tend à se glisser sous l'os voisin et se comporte ainsi comme un corps étranger entre la voûte et la dure-mère. Ce dernier peut alors entraîner une brèche méningée. Elle est par conséquent, considérée comme la forme la plus grave.

Les fractures d'enfoncement de la base concernent le plus souvent l'étage antérieur, notamment le sinus frontal, le plafond de l'orbite, la grande aile du sphénoïde et le sinus caverneux.

II.2.6.1.2 Plaies ou lacérations cranio-cérébrales

Elles sont dues à l'onde de choc de l'accident, une plaie par arme à feu ou à n'importe quel agent causal ayant un bord tranchant. Quoique le diagnostic clinique de ce type des lésions soit patent, la radiographie standard démontrera et localisera la brèche osseuse ainsi que l'irradiation des fractures vers la base du crâne. Elle mettra en outre en évidence les esquilles osseuses et éventuellement un corps étranger.

II.2.6.1.3 Concussion cérébrale

Il s'agit d'une perte de la fonction nerveuse transitoire et diffuse qui s'exprime par une perte brève de la conscience et s'accompagne d'une amnésie lacunaire. La concussion cérébrale n'a pas d'expression en imagerie

II.2.6.1.4 Hémorragies intracrâniennes

Plusieurs types de lésions hémorragiques peuvent avoir lieu après un TC (Zimmerman et al., 1978). En réalité, le tableau lésionnel associe souvent plusieurs types à la fois. Les ruptures vasculaires produites au moment de l'accident vont en effet saigner à des débits variables. De façon générale, le développement de l'hématome entraîne une augmentation de la pression intracrânienne qui tend à s'opposer à la poursuite du saignement (Cohadon, 1992).

- **Hématome extradural**

Classiquement, il est moins fréquent chez l'enfant que chez l'adulte jeune mais il n'est pas exceptionnel même chez le nourrisson. Il résulte d'un décollement de la dure-mère de la voûte avec rupture d'artérioles et de veinules ostéo-durales, ou bien de la déchirure d'une artère méningée chez l'adulte. Son volume dépend de l'adhérence osseuse de la dure-mère et de l'existence de voies intra-osseuses permettant une résorption partielle du sang épanché (Cohadon, 1992). Il est parfois associé à une fracture. Si la déchirure n'affecte pas un tronçon artériel volumineux, l'hématome peut se développer de façon relativement lente et silencieuse. Si un scanner n'est pas pratiqué, certains peuvent passer inaperçus ou découverts tardivement sur une calcification de leur paroi. Il constitue l'urgence neuro-radiologique et neurochirurgicale par excellence (Kalangu, 1992; Keita et al., 2005a).

- **Hématome sous dural aigu**

Il s'étend sur toute la convexité dans un plan de clivage entre la dure-mère et le feuillet externe de l'arachnoïde. Sa pression de saignement est une pression veineuse (Cohadon, 1992). Plusieurs hémorragies successives peuvent se constituer dans des plans de clivages adjacents, superposant ainsi des hématomes sous duraux d'âges différents.

De plus, ils peuvent se chroniciser. Leur densité au scanner diminue donc progressivement mais ne descend jamais jusqu'à celle du Liquide Céphalo-rachidien (LCR).

- **Hématome intracérébral**

C'est une hémorragie au sein du parenchyme cérébrale. Il est produit par des lésions de vaisseaux de petit calibre et il est limité par la résistance mécanique du tissu cérébral qu'il dilacère (Cohadon, 1992). C'est une lésion qui est largement rencontrée au cours du TC dont le pronostic dépendra alors de l'efficacité de sa prise en charge (Sakowitz et al., 2005). Elle peut être secondaire à une fracture osseuse ou à des forces d'inertie ou de rotation.

- **Hémorragie sous-arachnoïdienne**

Elle se voit dans les citernes ou dans les sillons de la convexité cérébrale. Elle peut être isolée ou résulter d'une déchirure parenchymateuse sous-jacente.

II.2.6.1.5 Atteinte axonale diffuse

Elle est la plus grave des lésions parenchymateuses. Le patient présente en règle un coma sévère. Au scanner, l'atteinte axonale diffuse se manifeste par de multiples lésions lacunaires de petite taille au sein de la substance blanche et dans les régions périventriculaires (Cohadon, 1992). L'IRM qui est toujours plus sensible, permet une meilleure évaluation d'ensemble. Ce type de lésion résulte de l'étirement des fibres nerveuses par un mécanisme d'accélération/décélération. Ce dernier aboutit à une interruption du flux axonal, altération des fonctions membranaires et éventuellement un gonflement axonal. Il peut s'ensuivre une dégénérescence des fibres nerveuses avec séquelles fonctionnelles importantes. Une récupération plus ou moins complète des lésions est néanmoins possible.

II.2.6.2 Évolution secondaire des lésions

La plupart des lésions produites à l'instant de l'accident, à l'exception notable des lésions axonales diffuses, a un caractère immédiatement évolutif. Par conséquent, la surveillance et le contrôle de cette évolution dominent la prise en charge des traumatisés crâniens à la phase aiguë (Sakowitz et al., 2005). Les hématomes et les œdèmes cérébraux constituent des masses expansives responsables de compression et de déplacement des structures encéphaliques d'une part et d'augmentation de la pression intracrânienne d'autre part. En fait, ils entreront dans un conflit d'espace avec la vascularisation cérébrale dont l'ischémie constitue l'enjeu vital et fonctionnel (Miller et al., 1977, Sakowitz et al., 2005). De plus, les phénomènes biochimiques complexes au niveau des zones parenchymateuses altérées ainsi que les éventuels désordres du polytraumatisme, sont responsables de troubles circulatoires ou d'œdème aggravant à leur tour les détériorations cérébrales (Cohadon, 1992).

En général, les destructions parenchymateuses qui surviennent, sont en pratique définitives. Elles échapperont en effet à toute thérapeutique puisqu'elles sont peu ou pas réparables. En revanche, les altérations lésionnelles suite à ces destructions initiales pourraient faire l'intérêt d'une intervention médicale (Cohadon, 1992). Par conséquent, cette différenciation est assez importante car le concept fondamental du traitement de TC qui est essentiellement médical (Keita et al., 2005a), est de prévenir la survenue des lésions secondaires ou de les traiter (Cohadon, 1992; Sakowitz et al., 2005).

II.3 Hémorragie intracérébrale

II.3.1 Données cliniques

II.3.1.1 Définition et étiologie

L'hémorragie intra-cérébrale (HIC) est un [accident vasculaire cérébral](#) au cours de laquelle une collection de sang se forme dans le parenchyme cérébral suite à la rupture d'un vaisseau. Il s'agit en fait d'une hémorragie intra-cérébrale lorsque le diamètre de l'hémorragie est inférieur à 3 cm. Au-delà, on parlera d'un hématome intra-cérébral qui peut dilacérer le tissu cérébral s'il atteint une taille importante.

La localisation des hémorragies est variable : tantôt à la superficie du cerveau, comme le cas de l'hémorragie corticale, parfois profonde, comme l'hémorragie des noyaux gris centraux, par exemple. L'hématome peut aussi n'occuper qu'un seul lobe du cerveau, soit le lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital. De plus, l'hémorragie peut avoir lieu dans un des ventricules cérébraux comme le cas de l'hémorragie intra-ventriculaire accompagnant les hémorragies des noyaux gris centraux.

La rupture d'un vaisseau cérébral peut être attribuée à plusieurs causes, dont la première est l'hypertension artérielle (HTA) chronique associée ou non à l'alcoolisme chronique. Une HTA élevée est présente dans plus de 60 % des cas des HIC (Lammie, 2002; Woo et al., 2004; Keita et al., 2005b; Yen et al., 2005). Il s'agit en fait, de la formation de micro-anévrismes qui constituent une partie fragile de la paroi vasculaire avec un risque majeur de rupture à n'importe quel moment ([Matsumoto](#) et al., 2004). C'est le cas de l'hémorragie cérébrale "primaire", qui est la forme la plus fréquente, où l'hémorragie est très souvent localisée au niveau des noyaux gris centraux. Cette affection touche surtout l'homme dans la tranche d'âge de 50 à 70 ans. Le risque d'hémorragie cérébrale augmente

alors avec l'âge, aussi bien chez l'homme que chez la femme. On peut donc imaginer l'ampleur d'un tel enjeu de santé publique surtout avec le vieillissement de la population, un phénomène qui touche presque tous les pays industrialisés, dont la France fait partie. Par conséquent, la prévention de l'HTA ainsi que les facteurs de risque vasculaire, tels que l'obésité, le cholestérol et l'alcoolisme, pourrait donc en limiter la fréquence.

En revanche, l'hémorragie cérébrale, dite "secondaire", est celle qui est due à une autre étiologie, comme la rupture d'une malformation vasculaire ou d'un anévrisme, d'une thrombophlébite d'une veine cérébrale, d'un trouble de la coagulation lié à une pathologie ou à un surdosage par les anticoagulants. Plus rarement, il s'agit d'une hémorragie secondaire à une angiopathie amyloïde (Ritter et al., 2005) ou à une tumeur cérébrale maligne, primaire ou secondaire. De manière plus exceptionnelle, l'infarctus cérébral qui devient secondairement hémorragique est aussi mentionné dans la littérature médicale.

II.3.1.2 Diagnostic

En fait, le diagnostic de l'HIC repose sur les manifestations cliniques ainsi que les examens complémentaires (Ohtani et al., 2003). Quant au tableau clinique et presque dans tous les cas, le début des signes est rapide et le tableau complet s'installe en quelques heures. Les signes du déficit neurologique sont liés, d'une part au volume de l'hémorragie, mais aussi à sa localisation qui peut avoir un effet délétère sur les zones du cerveau ayant un rôle important au niveau fonctionnel.

La compression du cerveau dans la boîte crânienne est due à la fois, à un hématome rapidement constitué et atteignant une taille assez importante mais aussi à l'œdème qui se forme autour de l'hématome et qui à son tour, peut entraîner ou aggraver une hypertension intra-crânienne (HTIC). Ce n'est pas rare que l'hématome se rompe dans un ventricule cérébral, ce qui est un facteur supplémentaire d'HTIC et de risque d'[engagement cérébral](#) avec ses propres manifestations cliniques.

On peut distinguer deux types de signes cliniques : les signes généraux d'une HIC ainsi que les signes focaux.

II.3.1.2.1 Signes généraux

Le patient se plaint presque toujours d'avoir des nausées, des céphalées, surtout en cas d'hémorragie méningée dite minimale associée, ainsi que des vomissements. Des crises épileptiques partielles ou généralisées peuvent aussi être présentes.

Une altération de l'état de conscience, des troubles de la vigilance et un œdème papillaire sont des signes qui s'accompagnent souvent d'un mauvais pronostic. Des troubles de la respiration, de la motricité et une diplopie annonçant une paralysie oculomotrice, sont des signes d'alerte qui doivent être régulièrement recherchés pour éliminer une compression du tronc cérébral, puisque cette dernière peut mettre le pronostic vital en péril par des troubles de la commande centrale de la respiration et éventuellement un décès par [asphyxie](#).

II.3.1.2.2 Signes focaux

Ce sont ceux qui sont liés d'une part au volume et d'autre part à la localisation de l'hémorragie, donnant des signes de déficits neurologiques focaux d'apparition brutale et qui sont en rapport avec les structures détruites par l'installation et l'expansion de l'hématome. C'est pour cela qu'ils sont inconstants et très variables. On peut citer comme exemple : une [paralysie](#) associée à des troubles de la sensibilité de l'hémicorps controlatéral et une [aphasie](#) sont provoquées par un hématome des noyaux gris centraux. Par contre, un [syndrome cérébelleux](#) avec une ataxie cérébelleuse et des tremblements, fait appel à un hématome du cervelet.

II.3.1.2.3 Examens complémentaires

Le scanner pratiqué sans injection de produit de contraste est l'examen de première intention pour le diagnostic de l'HIC. Il permet de localiser l'hémorragie et d'en préciser le volume. Ce sont en fait, les deux éléments essentiels pour le diagnostic, mais aussi pour discuter de la nécessité d'autres explorations (Keita et al., 2005b).

L'examen IRM n'est recommandé que pour le diagnostic de petites hémorragies situées profondément dans le cerveau ou le cervelet. L'angiographie cérébrale ne sera demandée que si des éléments de l'histoire du patient ou des signes du scanner orientent vers la recherche d'une malformation vasculaire qui pourrait être à l'origine de l'hémorragie. Pourtant, compte-tenu de l'excellente sensibilité de l'angio-IRM, l'angiographie cérébrale conventionnelle est désormais rarement réalisée.

II.3.1.3 Prise en charge thérapeutique

Le traitement de l'hémorragie cérébrale est tout d'abord médical. Son but principal est d'essayer de limiter les conséquences de l'hémorragie et d'éviter sa récurrence. En dehors des cas où il existe une malformation vasculaire ou une tumeur à l'origine de l'hémorragie qui nécessiteront peut-être une intervention, le traitement n'est que rarement chirurgical. Dans

certains cas, il sera indispensable d'évacuer l'hématome et de diminuer l'HTIC. Mais, malheureusement, la chirurgie ne permet pas de réparer les dégâts créés par l'hémorragie et par conséquent ses séquelles.

Les modalités de traitement comprennent le traitement symptomatique. Ce dernier repose sur l'hospitalisation en service spécialisé avec les mesures générales de [réanimation](#). Cela regroupe une surveillance rapprochée, des examens neurologiques réguliers, le dépistage des complications ainsi que la prévention d'[escarres](#), d'[infections](#) et de [thrombose veineuse](#) des membres inférieurs.

Le traitement peut également être chirurgical en cas d'aggravation progressive du tableau clinique, en particulier chez un sujet jeune non hypertendu. Dans ce cas, une malformation vasculaire ou une tumeur à l'origine de l'hémorragie, doivent être suspectées et nécessiteront alors, sans doute, une intervention. Les indications de l'évacuation d'un hématome intra-cérébral sont conditionnées par la présence d'une HTIC qui se traduit surtout par les troubles de la conscience allant de la somnolence jusqu'au coma. Les risques du traitement chirurgical sont liés à la situation clinique du patient. Le traitement des séquelles et l'amélioration du déficit neurologique ne dépendent absolument pas du geste chirurgical mais plutôt de la localisation ainsi que de l'importance de l'hémorragie.

Malgré un manque d'efficacité absolue, le traitement médical demeurera le traitement de référence en cas d'HIC. Celui-ci repose en fait sur le traitement de l'HTA, notamment avec l'utilisation des anti-hypertenseurs tels que les bêta-bloquants. De plus, en cas de signes d'alerte d'HTIC, l'administration de mannitol ou de produits hyperosmotiques, permettra un contrôle de la situation.

II.3.1.4 Évolution et complications

La mortalité globale de l'HIC est élevée. Elle est de l'ordre de 30%. Elle se produit le plus souvent précocement, après une inondation ventriculaire, un engagement cérébral ou une hydrocéphalie aiguë (Fei et al., 2005).

Le pronostic fonctionnel, ou en d'autres termes, la récupération du déficit neurologique, est meilleur que dans les accidents ischémiques. En effet, les déficits qui sont dus à une compression des structures nerveuses sans être détruites, peuvent s'améliorer en même temps que la résorption de l'hématome. Pourtant, il est très difficile d'établir un pronostic fonctionnel à la phase aiguë, même si les principaux paramètres, tels que l'âge, la taille et la localisation de l'hématome, sont connus.

En général, la récupération la plus importante se fait dans les trois premiers mois et se poursuit jusqu'à six mois. Au delà, l'amélioration fonctionnelle tient à la réhabilitation au handicap résiduel.

II.3.2 Modèles expérimentaux

Les études chez l'homme ainsi que celles réalisées chez l'animal, ont permis de comprendre la progression des lésions cérébrales après une HIC. L'HIC expérimentale peut être réalisée chez plusieurs espèces (Andaluz et al., 2002; Nakamura et al., 2004a). Les rats et les souris sont les espèces les plus communément utilisées dans les études expérimentales d'HIC. Tout d'abord, les rongeurs sont des espèces très faciles à manipuler. De plus, ils sont aussi peu coûteux compte-tenu leur coût d'élevage peu élevé contrairement à celui des cochons ou des primates. Par ailleurs, leur poids relativement faible permet de n'utiliser que peu de produit rendant l'expérience plus économique.

Les modèles expérimentaux d'HIC sont obtenus, soit par l'injection d'un volume précis de sang directement dans le cerveau de l'animal, afin de mettre en relief l'effet toxique du sang sur la substance cérébrale (Yang et al., 1994 ; Wagner et al., 1996; Xi et al., 1998a,b), ou par l'injection intra-cérébrale de collagénase pour induire une rupture vasculaire (Rosenberg et al., 1990; Lema et al., 2005). Cependant, l'injection intra-parenchymateuse de sang comme la cause de l'hémorragie, sans rupture vasculaire est en elle-même une borne pour les études thérapeutiques. Pour cette raison, le modèle utilisant la collagénase est préféré pour les études chez l'animal. D'une part, elle induit une rupture vasculaire qui est proche de ce qui se passe spontanément chez l'homme. D'autre part, la collagénase existe naturellement dans les cellules cérébrales mais sous forme inactive (Rosenberg et al., 1990).

II.3.3 Physiopathologie

Les études expérimentales réalisées chez l'animal permettent d'étudier les mécanismes physiopathologiques impliqués au cours d'une HIC et notamment ceux qui sont liés à la formation de l'hématome et de l'œdème cérébraux (Rosenberg et al., 1990; Yang et al., 1994; Del Bigio et al., 1996; Wagner et al., 1996; Xi et al., 1998a,b; Power et al., 2003; Lema et al., 2005).

L'HIC est due à la rupture d'un vaisseau, il s'ensuit donc une extravasation érythrocytaire dans le parenchyme cérébral très précocement dans les heures qui suivent l'HIC. Ensuite, le sang commencera à diffuser autour du vaisseau rompu et plus largement au sein de l'hémisphère cérébral touché (Rosenberg et al., 1990).

La lyse érythrocytaire peut avoir lieu en deux phases. La première se passe précocement dans les heures qui suivent l'HIC (Xi et al., 2006). Elle peut être liée soit à une déplétion des réserves énergétiques des globules rouges ou bien à cause de l'activation de la cascade du système du complément ou soit les deux causes à la fois (Kase et al., 1994 ; Hua et al., 2000). Après 48 h de l'hémorragie, une autre vague de dégradation érythrocytaire coïncide avec la résolution de l'hématome, chez l'animal (Xi et al., 1998a,b) ainsi que chez l'Homme (Xi et al., 2006). L'hème, après sa libération par les érythrocytes, est dégradé dans le parenchyme cérébral par l'hème-oxygénase en: fer, monoxyde de carbone et biliverdine, qui à son tour, est converti en bilirubine par la biliverdine-réductase. Le fer libéré va être à l'origine de lésions oxydatives sur l'ADN et il a été montré qu'il participe à la formation de la lésion cérébrale post-hémorragique en touchant notamment les cellules astrocytaires et neuronales (Hua et al., 2002; Xi et al., 2006). Dans ce contexte, plusieurs expérimentations chez l'animal ont montré que l'inhibition de l'hème-oxygénase ou l'utilisation de *deferroxamine*, un chélateur de fer, réduit les lésions et notamment l'œdème cérébral post-hémorragique (Nakamura et al., 2004b,2005; Xi et al., 2006). Par conséquent, l'hémoglobine libérée par les érythrocytes ainsi que ses produits de dégradation sont largement toxiques pour le cerveau et représentent des causes importantes de lésion tissulaire cérébrale au cours d'une HIC (Hua et al., 2002; Nakamura et al., 2005; Xi et al., 2006).

L'HIC est également caractérisée par une zone inflammatoire adjacente (Power et al., 2003). Cette inflammation est liée à plusieurs phénomènes dont la première est la lyse érythrocytaire et la libération d'hémoglobine dans le tissu cérébral (Xi et al., 2006). L'inflammation parenchymateuse au cours d'une HIC est initiée par une adhérence leucocytaire avec les cellules endothéliales endommagées (Del Bigio et al., 1996; Power et al., 2003). Ensuite, une réponse inflammatoire chez l'animal ainsi que chez l'Homme, s'installe dans la partie adjacente du cerveau et atteint son maximum plusieurs jours après l'hémorragie (Xi et al., 2006). Une infiltration par les neutrophiles avec des débris cellulaires se développe après 12 h chez le rat et une invasion successive par les macrophages commence après 48 h (Del Bigio et al., 1996). De plus, l'inflammation peut être associée à une production de métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (MMPs). Ces enzymes à activité sérine-protéase sont impliquées dans la pathogenèse des diverses maladies neurologiques caractérisées par une inflammation et une mort cellulaire (Power et al., 2003). Elles sont impliquées dans le clivage de la matrice extracellulaire autour des neurones ainsi que les vaisseaux sanguins (Liu et al., 2005).

De plus, ces protéases participent à plusieurs réactions immunologiques notamment la chimiotaxie ainsi que le clivage protéolytique des précurseurs moléculaires au cours de la réponse immunitaire (Galis et al., 2002; Power et al., 2003). Au cours d'une HIC, les MMPs entraînent une dégradation de la barrière hémato-céphalique et par conséquent, une aggravation de l'œdème cérébral ainsi qu'une mort cellulaire (Rosenberg, 2002; Liu et al., 2005; Xi et al., 2006). Par ailleurs, dans un modèle *in vivo* chez le rat, il est démontré que l'HIC a augmenté les MMP-2, -3, -7, -9 ainsi que l'ARNm dans la zone adjacente de l'hématome. La MMP-12 est celle qui est la plus augmentée (Power et al., 2003). Des études immunohistochimiques ont montré que la MMP-12 est la métallo-élastase des macrophages et a été détectée autour de l'hématome. La thrombine, libérée au cours de l'HIC, augmente l'expression de la MMP-12 dans les macrophages et cela a été réduit par la minocycline (Power et al., 2003).

Enfin, il est à noter que les conséquences physiopathologiques de l'HIC sont extrêmement complexes et étroitement liées (Schmidt et al., 2005). À l'heure actuelle, la cascade physiopathologique post-hémorragique reste encore mal connue. Pour ces raisons, l'HIC fait l'objet de nombreuses recherches expérimentales et cliniques.

BUT DU TRAVAIL

III. BUT DE TRAVAIL

Dans le but d'améliorer les connaissances sur la physiopathologie de l'HIC, le laboratoire dispose depuis peu d'un modèle animal d'HIC qui consiste à injecter de la collagénase dans le striatum gauche chez le rat. Ainsi, c'est dans ce contexte que je me suis attaché à caractériser le déficit neurologique et la lésion post-hémorragique à court terme, c'est-à-dire à 24 heures post-HIC mais également à plus long terme ou à 7 jours, dans ce modèle expérimental.

**MATERIELS
ET
METHODES**

IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES

IV.1 Modèle *in vivo* d'hémorragie cérébrale chez le rat

Ce modèle consiste à administrer dans le striatum gauche une dose de 0,12 U/ μ l de collagénase grâce à une aiguille reliée à un pousse-seringue électrique. En détruisant la matrice extracellulaire par une lyse du collagène de type IV qui est contenu dans la lame basale des vaisseaux sanguins ainsi que le tissu cérébral interstitiel (Rosenberg et al., 1990), la collagénase est destinée à induire une hémorragie intra-cérébrale observée au cours de diverses pathologies afin d'en étudier les mécanismes.

L'appareillage servant à faire l'injection intrastriatale est constituée de la canule d'injection, du cathéter d'apport de la solution (E03402 et PE10, Merck-Clevenot Diagnostic) et d'une seringue Hamilton de 10 μ l. La canule d'injection est une aiguille dentaire 30G (0,30 x 21; Carpule). Celle-ci est fixée sur le micromanipulateur d'un appareil stéréotaxique (David Kopf, Roucaire, Courtaboeuf, France). Le cathéter d'apport de la solution relie la canule d'injection à la seringue Hamilton. La seringue Hamilton est fixée sur un pousse-seringue (Infors AG HT type Precidor, Bale, Suisse) dont la vitesse est réglée pour délivrer 1 μ l de collagénase 0.12U en 5 minutes.

La collagénase type IV-S (C-1889, Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France) est solubilisé dans du NaCl 0,9 %. Les animaux témoins reçoivent du NaCl 0,9 % selon le même protocole.

Le modèle est réalisé chez des rats mâles Sprague-Dawley (300-330 g; élevage Janvier, Le Genet St Isle, France) anesthésiés par l'hydrate de chloral (C1015, Prolabo, Fontenay sous Bois, France) à la dose de 350 mg/kg (10 ml/kg) par voie intra-péritonéal.

La surface du crâne de l'animal est rasée puis celui-ci est placé en contention stéréotaxique. Une incision de la peau du crâne est effectuée de manière à dégager le *calvarium*. Un orifice est percé à l'aide d'une fraise dentaire (Micro-Méga, Anthogyr, France) pour permettre l'introduction de la canule dans le striatum dorso-médian.

Les coordonnées d'implantation déterminées d'après l'atlas de Paxinos et Watson (1986) sont les suivantes :

- antéropostériorité : 0 mm par rapport au bregma,
- latéralité : 3,5 mm à gauche du bregma,
- hauteur : -7 mm par rapport à la surface du crâne.

Pour éviter que la canule d'injection ne dévie de sa trajectoire lors de son introduction, la dure-mère est découpée puis retirée à l'aide d'une aiguille. La canule est alors descendue lentement à l'aide du micromanipulateur jusqu'à la profondeur précédemment déterminée.

Après un temps de 5 minutes de stabilisation, 1 µl d'une solution de collagénase 0,12 U/µl est injecté en 5 minutes. A la fin de l'injection, la canule est laissée en place pendant 5 minutes, pour permettre à la solution de diffuser correctement dans le striatum, puis retirée.

La plaie est ensuite refermée à l'aide d'agrafes chirurgicales et l'animal est placé en cage individuelle thermostatée à 26°C-28°C jusqu'à son réveil. Durant toute la durée de l'expérimentation, la température des animaux est maintenue à $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Les animaux sont ensuite remis en cage (5 animaux par cage) avec de l'eau et de la nourriture *ad libitum* dans une animalerie à 22°C en alternance jour/nuit par cycle de 12 h.

IV.2 Évaluation du déficit neurologique

L'examen neurologique consiste à évaluer la présence de différents réflexes et réactions motrices. Cet examen est basé sur les scores neurologiques décrits par Wahl et collaborateurs (1997) pour celui coté sur 9 points et Rosenberg et collaborateurs (1990) pour le test du Beam Walking et le Circling.

Le déficit neurologique des animaux est évalué, juste avant l'euthanasie, selon un score total combinant la somme de 3 types de tests et coté sur 15 points. Un animal naïf, ou non opéré, a un score total de 15. Plus le score neurologique est petit, plus le déficit neurologique est important.

Les tests sont répartis de la façon suivante :

➤ **Sur 4 points : le test du Beam Walking**

Une poutre est située à 1 mètre de hauteur (longueur : 70 cm et largeur : 2,5 cm). A l'extrémité gauche est placée une surface verticale blanche et à droite une boîte en carton, de couleur foncée pour attirer les rats. Chaque rat est placé sur l'extrémité gauche de la poutre et doit marcher jusqu'à rentrer dans la boîte. L'apprentissage des rats à marcher sur la poutre est réalisée la veille de l'injection et leur aptitude à reproduire ce test du Beam Walking est évaluée juste avant l'euthanasie. La cotation du test varie selon leur attitude sur la poutre : marche sur la poutre jusque dans la boîte sans stimulus sonore ou tactile (4 points), marche jusqu'à l'intérieur de la boîte avec un stimulus sonore ou tactile (3 points), marche et rentre dans la boîte en faisant plus de 3 fautes d'appui (2 points), marche et rentre dans la boîte avec une patte pendante (1 point), ne tient pas ou ne bouge pas sur la poutre (0 point).

➤ **Sur 2 points : le test du Circling**

Ce test évalue l'attitude du rat posé sur la paille. S'il marche droit : 2 points ; s'il explore en effectuant de grands cercles (tournant toujours dans le même sens) : 1 point ; s'il tourne sur lui-même en faisant de petits cercles : 0 point.

➤ **Sur 9 points : ensemble de tests**

Chaque test est coté 1 si la réponse est normale et 0 si la réponse est déficitaire. Ce score neurologique est donc compris entre 0 et 9.

Réflexe d'agrippement: chez le rat maintenu par la peau du cou, le contact d'une tige métallique, au niveau de la face interne des pattes antérieures et postérieures gauches, provoque la flexion des doigts autour de la tige ainsi qu'une résistance à son retrait.

Réflexe de redressement avec le test de la rotation : chez un animal, maintenu au niveau de la région lombo-sacrée et placé en position horizontale, la rotation de son corps autour d'un axe antéro-postérieur provoque une rotation de la tête dans le sens opposé qui lui permet de reprendre sa position initiale.

Réactions de placement :

- ✓ Placement visuel : lorsque le rat suspendu par la queue est doucement approché du bord de la table, il y pose instantanément ses 2 pattes antérieures.
- ✓ Placement par perte d'appui : l'animal est maintenu au bord d'une table, les pattes antérieures et postérieures gauches sont amenées successivement dans le vide. L'animal répond en reposant immédiatement sa patte sur la table.

Réaction à la suspension par la queue :

- ✓ Flexion de la patte antérieure gauche : appréciée lorsque l'animal est suspendu par la queue au dessus de la table.
- ✓ Torsion du thorax vers la gauche : de la même façon, on apprécie cette torsion en suspendant l'animal par la queue.

IV.3 Mesure du volume de lésion

- **Euthanasie des rats et prélèvement des cerveaux**

Les animaux sont anesthésiés par du pentobarbital sodique (Sanofi) administré à la dose de 60 mg/kg par voie intra-péritonéal, puis décapités à 24 heures ou à 7 jours après l'injection du malonate. Les cerveaux sont prélevés et congelés dans l'isopentane (Rectapur Prolabo) à - 40° C. Des coupes frontales de 50 µm d'épaisseur sont effectuées à l'aide d'un cryostat (Bright, Instrument Company Ltd, Angleterre), dont la température est toujours maintenue à - 15° C. Les coupes sont prélevées à partir du niveau d'antériorité 11,2 mm par rapport à la ligne interaurale et ceci tous les 500 µm jusqu'au niveau d'antériorité 4,2 mm. Elles sont ensuite placées à l'étuve à +60°C (12 heures) pour déshydratation avant leur coloration par le violet de Crésyl.

- **Coloration au violet de Crésyl**

- ✓ Principe

La technique de coloration utilisée est celle au violet de Crésyl, produit de nature basique, présentant une forte affinité pour les acides ribonucléiques des corps de Nissl. Cette coloration permet donc de distinguer nettement sur les coupes les zones nécrosées qui apparaissent blanches et des zones saines colorées en violet.

IV.4 Expression et analyse statistique des résultats

Les données sont exprimées en valeur moyenne \pm esm (écart standard à la moyenne). Les calculs de ces données ainsi que leurs présentations graphiques sont réalisés à l'aide du logiciel de calcul Excel (Microsoft Office 2000).

L'analyse statistique des résultats est réalisée à l'aide du logiciel de statistiques Statview 5.0 (Abacus Concept Inc., France). Les comparaisons statistiques du score neurologique sont réalisées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis suivi d'un test de Mann-Whitney. Les comparaisons des volumes des ventricules et des lésions cérébraux sont réalisées à l'aide d'une Analyse de Variance (ANOVA) à un facteur suivie d'un test PLSD de Fisher. Une différence est considérée significative pour une valeur de $P < 0,05$.

RESULTATS

V. RÉSULTATS

V.1 Protocole expérimental

Des rats mâles Sprague-Dawley (n=26) sont randomisés en 4 groupes : des non-opérés (n=5), des rats recevant la collagénase et sacrifiés après 24 heures (n=7), des rats recevant la collagénase (n=7) ou son solvant (n=7) et sacrifiés après 7 jours.

Le score neurologique des animaux est évalué juste avant l'euthanasie puis le volume de lésion et celui des ventricules, sont mesurés.

V.2 Résultats

V.2.1 Évolution du score neurologique à 24 heures et 7 jours après l'hémorragie intracérébrale

Les animaux non opérés présentent un score neurologique sur 9 de 9 ± 0 (fig. 3). Le score n'est pas modifié chez les animaux témoins opérés (9 ± 0). En revanche, la collagénase entraîne un déficit neurologique dès 24 h ($5,4 \pm 0,4$ *versus* 9 ± 0 chez les témoins opérés; $P < 0,001$) mis en évidence par une diminution de score. Sept jours après l'injection de la collagénase, les animaux présentent toujours un déficit neurologique ($6,9 \pm 0,5$ *versus* 9 ± 0 chez les témoins opérés; $P < 0,001$). Cependant à 7 jours, les animaux ont une amélioration du score par rapport à 24 heures ($5,4 \pm 0,4$ *versus* $6,9 \pm 0,5$; $P < 0,05$).

Concernant le Circling sur 2 points, les animaux non opérés ont un score de $2,0 \pm 0$ (fig. 3). Le score n'est pas modifié chez les animaux témoins opérés ($2,0 \pm 0$). Par contre, la collagénase induit un déficit neurologique dès 24 h ($0,3 \pm 0,2$ *versus* 2 ± 0 chez les témoins opérés; $P < 0,001$) mis en évidence par une réduction du score. La collagénase à 7 jours ne réduit pas le score de Circling ($1,9 \pm 0,1$). Ici encore, une amélioration du score est détectée en comparant l'effet de la collagénase à 24 h à celui de 7 jours ($0,3 \pm 0,2$ *versus* $1,9 \pm 0,1$; $P < 0,01$).

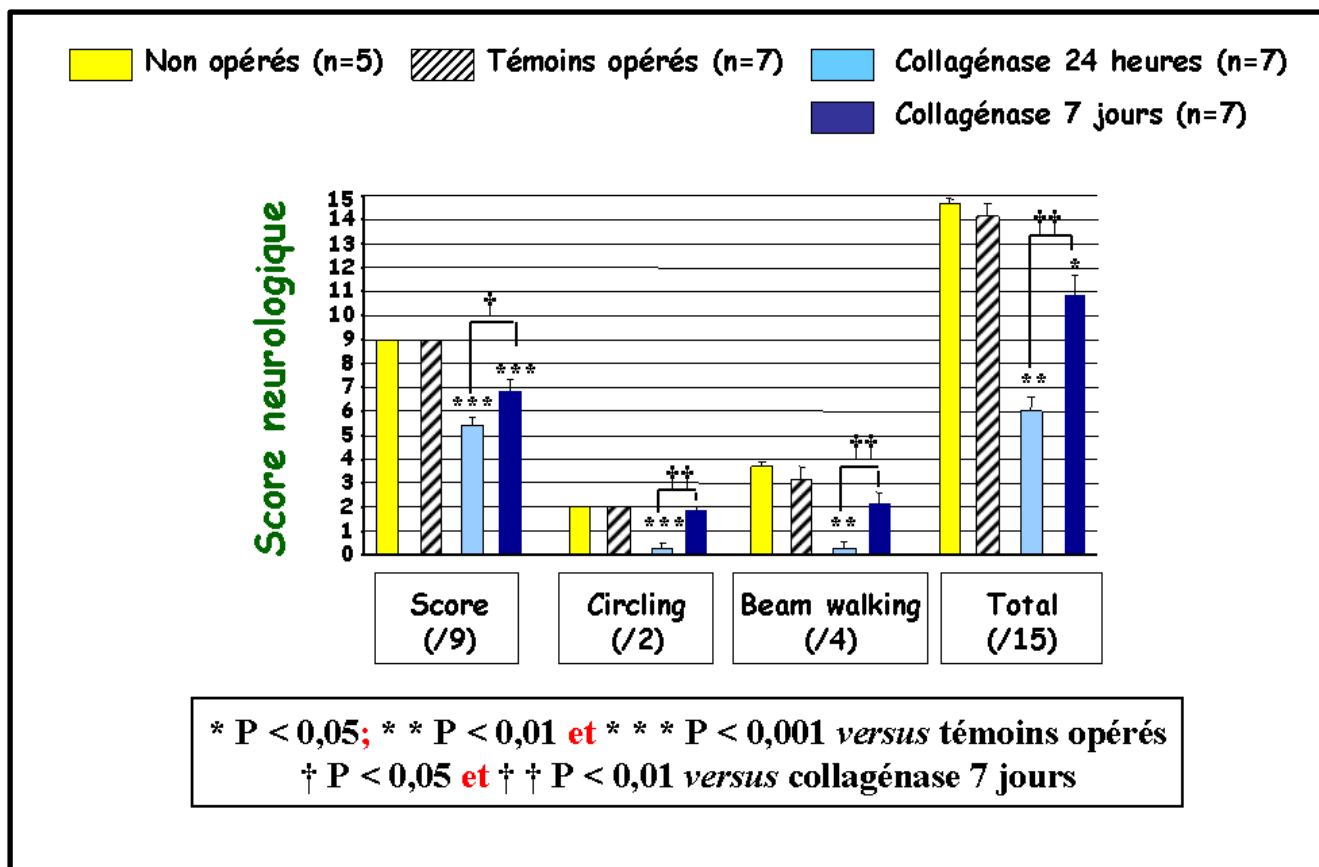


Figure 3 : Effet de la collagénase sur le déficit neurologique

Les rats non opérés présentent un score pour le Beam Walking sur 4 de $3,7 \pm 0,2$ (fig. 3). Le score n'est pas modifié chez les animaux témoins opérés ($2,9 \pm 0,6$). En revanche, la collagénase entraîne un déficit neurologique dès 24 h ($0,3 \pm 0,3$ versus $2,9 \pm 0,6$ chez les témoins opérés; $P < 0,01$). La collagénase à 7 jours ne diminue pas le score de Beam Walking ($2,1 \pm 0,5$). Les animaux présentent donc une récupération neurologique à 7 jours comparativement à 24 h ($2,1 \pm 0,5$ versus $0,3 \pm 0,3$; $P < 0,01$).

Enfin, les animaux non opérés présentent un score neurologique total sur 15 de $14,7 \pm 0,2$ (fig. 3). Le score n'a pas changé chez les animaux témoins opérés ($13,9 \pm 0,6$), ce qui prouve que la manipulation chirurgicale n'a pas entraîné de déficit neurologique. La collagénase a entraîné un déficit neurologique dès 24 h ($6,0 \pm 0,6$ versus $13,9 \pm 0,6$ chez les témoins opérés; $P < 0,01$). Sept jours après l'injection, le déficit neurologique persiste ($10,9 \pm 0,8$ versus $13,9 \pm 0,6$ chez les témoins opérés; $P < 0,05$). D'un point de vue global, 7 jours après la collagénase, les animaux présentent une amélioration neurologique comparativement à 24 h post-HIC ($6,0 \pm 0,6$ versus $10,9 \pm 0,8$; $P < 0,01$).

V.2.2 Évolution du volume des ventricules à 24 heures et 7 jours après l'hémorragie intracérébrale

Pour le troisième ventricule (fig. 4), il n'y a pas de différence significative entre les volumes de la collagénase à 24 h ($2,4 \pm 0,2$) et ceux des témoins opérés ($3,0 \pm 0,2$). Il en est de même à 7 jours ($3,8 \pm 0,6$). Par contre, la collagénase à 7 jours entraîne une dilatation du 3^{ème} ventricule par rapport à 24 h ($3,8 \pm 0,6$ versus $2,4 \pm 0,2$; $P < 0,05$).

Quant au ventricule latéral gauche (fig. 4), il n'y a pas de différence significative entre le groupe collagénase à 24 h ($13,8 \pm 2,4$) et celui de la collagénase à 7 jours ($11,0 \pm 1,1$). En revanche, la collagénase à 24 h a entraîné une augmentation du volume ventriculaire ($13,8 \pm 2,4$ versus $4,8 \pm 0,4$ chez les témoins opérés; $P < 0,001$). De plus, une dilatation ventriculaire a été détectée chez le groupe de la collagénase à 7 jours comparativement aux témoins opérés ($11,0 \pm 1,1$ versus $4,8 \pm 0,4$; $P < 0,05$).

Concernant le ventricule latéral droit (fig. 4), la collagénase à 24 h entraîne une dilatation ventriculaire ($8,6 \pm 0,9$ versus $4,8 \pm 0,4$ chez les témoins opérés; $P < 0,01$). Il n'y a plus de dilatation du ventricule latéral droit 7 jours après la collagénase ($6,8 \pm 1,2$).

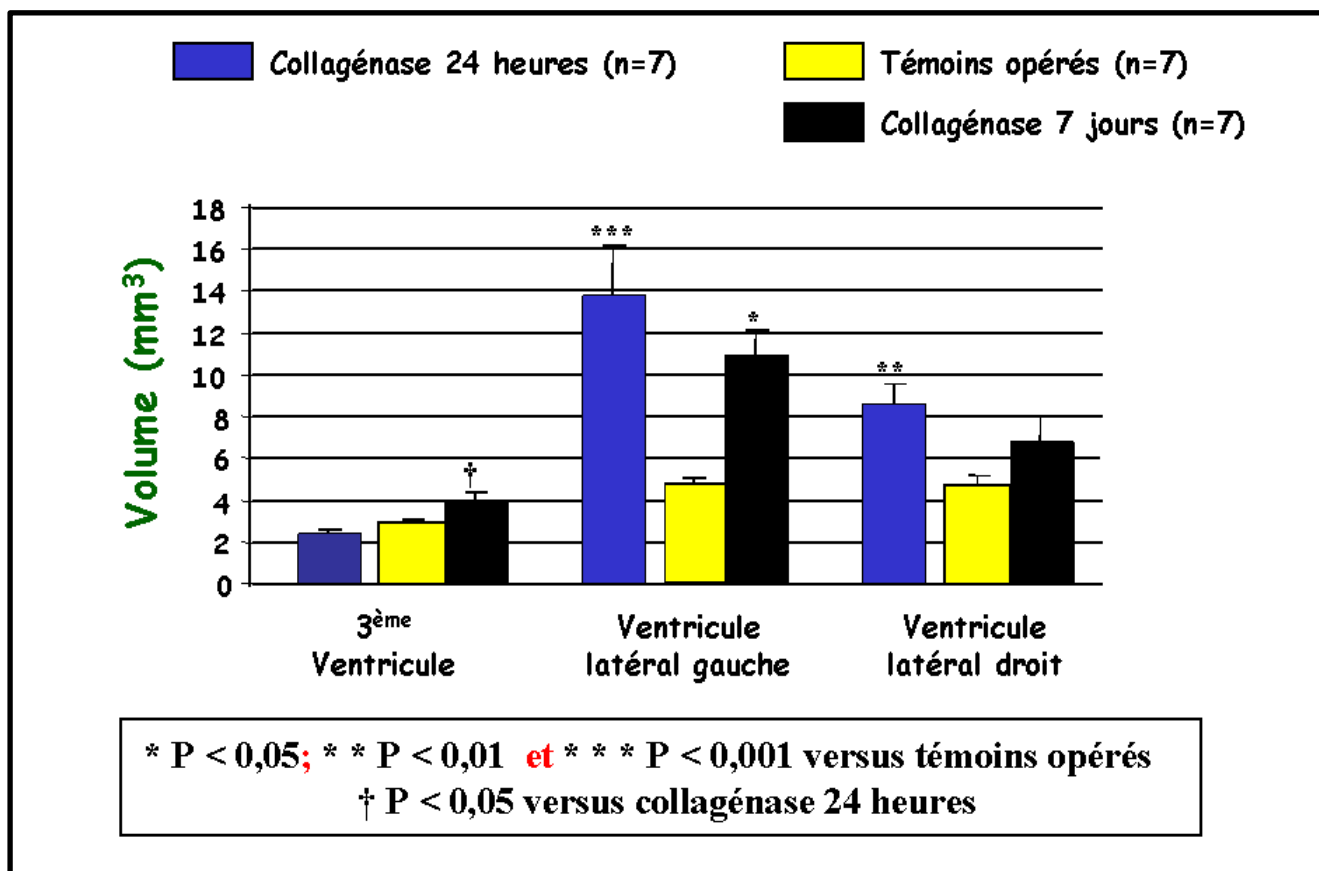


Figure 4 : Effet de la collagénase sur le volume des ventricules

V.2.3 Évolution du volume des lésions striatales et totales à 24 heures et 7 jours après l'hémorragie intracérébrale

À 24 heures, la collagénase entraîne une lésion striatale de $27 \pm 3 \text{ mm}^3$ et une lésion totale de $44 \pm 5 \text{ mm}^3$. Sept jours après l'HIC, la lésion striatale est diminuée et n'est plus que de $18 \pm 1 \text{ mm}^3$ ($P < 0,05$) (fig. 5). La lésion totale est également réduite 7 jours après l'injection de collagénase ($23 \pm 2 \text{ mm}^3$; $P < 0,01$).

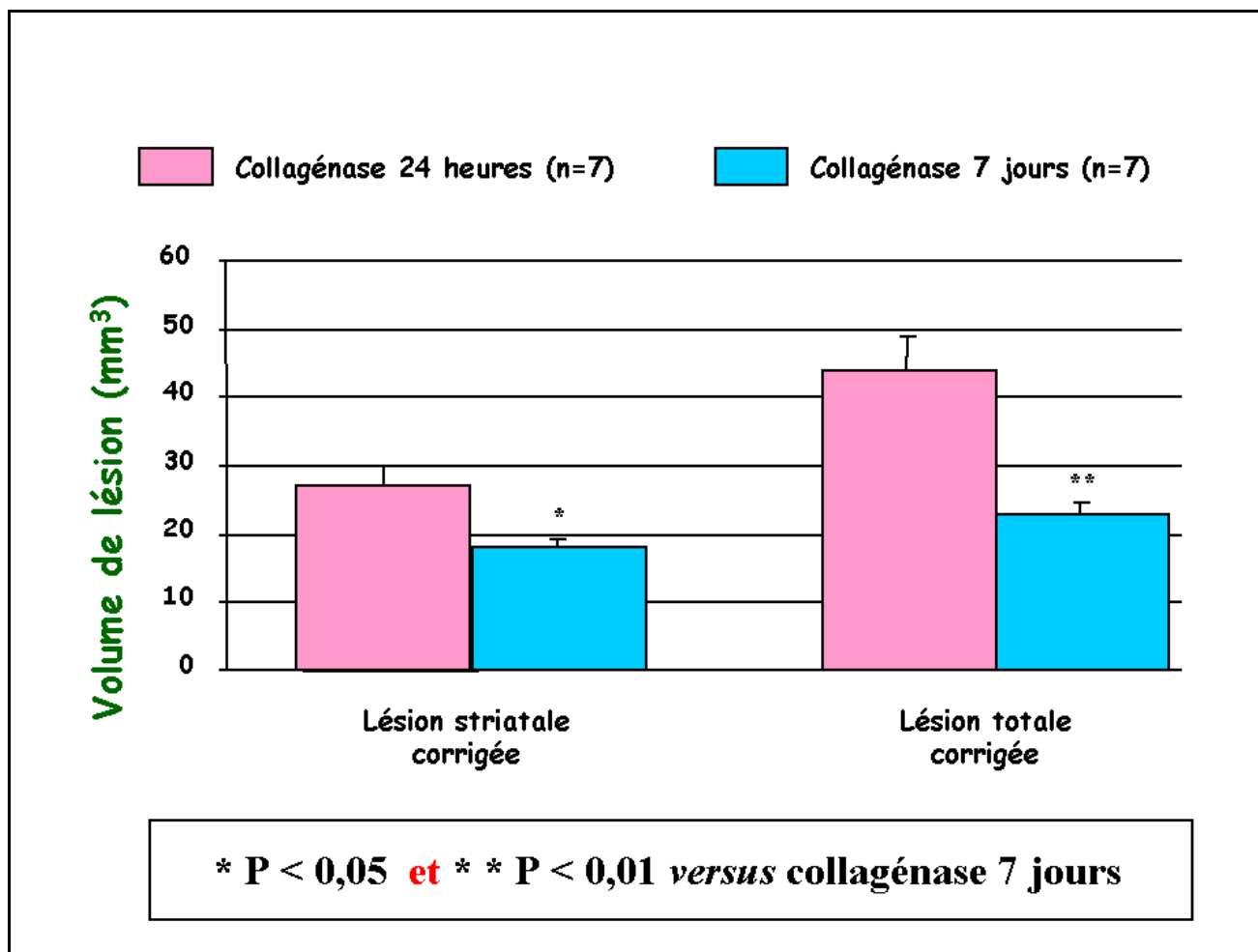


Figure 5 : Effet de la collagénase au niveau histopathologique

DISCUSSION

VI. DISCUSSION

Dans cette étude expérimentale, nous avons cherché à reproduire une HIC chez l'animal en injectant dans le striatum gauche de la collagénase. La collagénase est une protéase agissant sur le collagène de type IV contenu dans les lames basales des vaisseaux cérébraux (Rosenberg et al., 1990) et qui induit une HIC par rupture des vaisseaux. Nous avons utilisé une dose modérée de 0,12 U comme cela a été décrit par MacLellan et collaborateurs (2006).

Dans ce modèle, nous avons mesuré le score neurologique ainsi que la lésion cérébrale à 24 heures et 7 jours post-hémorragiques afin d'étudier leur évolution respective dans le temps.

Tout d'abord, il faut noter que nous n'avons pas eu de mortalité. La collagénase entraîne un déficit neurologique important. Pour le score neurologique sur 9 points, le déficit neurologique, toujours à 24 heures, est très significatif ($P < 0,001$). Il en est de même pour le test de Circling et celui de Beam Walking avec $P < 0,001$ et $P < 0,01$ respectivement. Par conséquent, le score neurologique total sur 15 est également très diminué ($P < 0,01$) démontrant la présence d'un déficit neurologique. Nos résultats sont en accord avec ceux d'autres études déjà publiées (Del Bigio et al., 1996; Hua et al., 2002; MacLellan et al., 2006). De plus, Vingt-quatre heures après l'injection, la collagénase a induit une lésion cérébrale visible et mesurable histologiquement. Sept jours après l'injection, le déficit neurologique est toujours présent et visible avec le score sur 9 et 15 points ($P < 0,001$ et $P < 0,05$ respectivement). Cependant, les animaux ne sont plus déficitaires pour le Circling et le Beam Walking. Nous avons donc observé une amélioration du déficit neurologique 7 jours après l'injection de la collagénase comparativement à 24 h post-HIC.

Du point de vue histologique, nous avons observé une dilatation ventriculaire notamment au niveau du ventricule latéral gauche dès 24 heures, expliquée par l'injection de la collagénase du côté gauche. De plus, cette augmentation au niveau des ventricules a été aussi accompagnée par une lésion histopathologique qui est visible même à l'œil nu en prenant une forme ovale avec des marges bien définies (Del Bigio et al., 1996). Cette lésion touche le striatum dans son ensemble et également les structures voisines telles que le corpus callosum et le thalamus, comme cela a été décrit par MacLellan et ses collaborateurs (2006).

Nous avons également observé un œdème très important et qui était aussi visible par la présence de « Midline Shift » dans la plupart des niveaux.

Dans la phase tardive et notamment après 7 jours, l'hématome a pris la forme d'une image en cocarde, avec un centre plus clair qu'à la périphérie. Ces caractéristiques ont été également décrites par Del Bigio et ses collaborateurs (1996). Nous avons observé une résorption de l'hématome parallèlement à la récupération neurologique. Ces résultats suggèrent que la lésion cérébrale observée à 7 jours s'accompagne d'une récupération au niveau neurologique.

CONCLUSION

VII. CONCLUSION

Cette étude de caractérisation des lésions au cours de l'HIC représente une première étape dans une série d'expérimentation qui ouvrira la voie vers de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement du TC. De futures études sont planifiées pour étudier les mécanismes physiopathologiques impliqués au cours de l'HIC d'une façon plus profonde ainsi que les moyens thérapeutiques possibles pour les moduler.

Les accidents de la circulation sont prévisibles, il est donc possible de les prévenir (Hazen et al., 2006). Il faut cependant pour combattre ce problème, assurer aussi une prise en charge efficace des traumatismes qui se produisent après la collision. Il est alors nécessaire de renforcer les soins préhospitaliers et hospitaliers ainsi que les services de réadaptation pour toutes les victimes (OMS, 2004). De plus, il faut consolider les compétences en soins traumatologiques du personnel médical dans les soins de santé primaires, tertiaires et ceux dispensés dans les districts. Pourtant, toutes ces stratégies seront vaines si le traitement des lésions induites par le traumatisme ne réussit pas à prévenir les séquelles et donc à améliorer le pronostic des traumatisés.

Par conséquent, le développement de la recherche fondamentale et clinique sur la prise en charge thérapeutique du TC à l'échelle internationale est une nécessité.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abbas KA. Traffic safety assessment and development of predictive models for accidents on rural roads in Egypt. *Accid Anal Prev* 2004; **36**: 149-63.

[Acerini CL](#), [Tasker RC](#), [Bellone S](#), [Bona G](#), [Thompson CJ](#), [Savage MO](#). Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation. *Eur J Endocrinol* 2006; **155**: 663-9.

[Adekoya N](#), [Thurman DJ](#), [White DD](#), [Webb KW](#). Surveillance for traumatic brain injury deaths--United States, 1989-1998. *MMWR Surveill Summ* 2002; **51**: 1-14.

Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 4929-36.

Agran PF, Winn DG, Anderson CL, Del Valle C. Family, social, and cultural factors in pedestrian injuries among Hispanic children. *Inj Prev* 1998; **4**: 188-93.

Andaluz N, Zuccarello M, Wagner KR. Experimental animal models of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2002; **13**: 385-93.

Brown AW, Leibson CL, Malec JF, Perkins PK, Diehl NN, Larson DR. Long-term survival after traumatic brain injury: A population-based analysis. *NeuroRehabilitation* 2004; **19**: 37-43.

Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003; **44**: 2-10.

[Casanueva FF](#), [Ghigo E](#), [Polak M](#), [Savage MO](#). The importance of investigation of pituitary function in children and adolescents following traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest* 2006; **29**: 764-6.

[Chang YC](#), [Tsai JC](#), [Tseng FY](#). Neuropsychiatric disturbances and hypopituitarism after traumatic brain injury in an elderly man. *J Formos Med Assoc* 2006; **105**: 172-6.

[Christensen-Rand E](#), [Hyder AA](#), [Baker T](#). Road traffic deaths in the Middle East: call for action. *BMJ* 2006; **333**: 860.

Cohadon F. Biomécanique et physiopathologie des lésions traumatiques crâniennes. Dans : *Traumatismes du crâne et du rachis*. Paris: Éditions ESTEM; coordination Société de Neurochirurgie de Langue Française; 1992. p.1-20.

Deb S, Lyons I, Koutzoukis C, Ali I, McCarthy G. Rate of psychiatric illness 1 year after traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 1999; **156**: 374-8.

Del Bigio MR, Yan HJ, Buist R, Peeling J. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlates. *Stroke* 1996; **27**: 2312-9.

[Fei Z](#), [Zhang X](#), [Song SJ](#). Secondary insults and outcomes in patients with hypertensive basal ganglia hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2005; **95**: 265-7.

Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002; **90**: 251-62.

Geijerstam JL af, Britton M. Mild head injury: reliability of early computed tomographic findings in triage for admission. *Emerg Med J* 2005; **22**: 103-7.

Hazen A, Ehiri JE. Road traffic injuries: hidden epidemic in less developed countries. *J Natl Med Assoc* 2006; **98**: 73-82.

Hlatky R, Valadka AB, Robertson CS. Intracranial hypertension and cerebral ischemia after severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2003; **14**: e2.

Hua Y, Xi G, Keep RF, Hoff JT. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; **92**: 1016-22.

Hua Y, Schallert T, Keep RF, Wu J, Hoff JT, Xi G. Behavioral tests after intracerebral hemorrhage in the rat. *Stroke* 2002; **33**: 2478-84.

Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet* 1975; **1**: 480-4.

Kalangu K. Explorations neuroradiologiques du traumatisme crânien. Dans : *Traumatismes du crâne et du rachis*. Paris: Éditions ESTEM; coordination Société de Neurochirurgie de Langue Française; 1992. p.41-56.

Kase CS, Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994.

Keita AD, Toure M, Sissako A, Doumbia S, Coulibaly Y, Doumbia D, Kane M, Diallo AK, Toure AA, Traore I. Apport de la tomodensitométrie dans la prise en charge des traumatismes crânio-encéphaliques : expérience de l'hôpital de Bamako. *Med Trop* 2005a; **65**: 449-52.

Keita AD, Toure M, Diawara A, Coulibaly Y, Doumbia S, Kane M, Doumbia D, Sidibe S, Traore I. Aspects épidémiologiques des accidents vasculaires cérébraux dans le service de tomodensitométrie à l'hôpital du point G. *Med Trop* 2005b; **65**: 453-7.

Kirkness CJ, Burr RL, Mitchell PH, Newell DW. Is there a sex difference in the course following traumatic brain injury? *Biol Res Nurs* 2004; **5**: 299-310.

Kraus JF, Black MA, Hessol N, Ley P, Rokaw W, Sullivan C, Bowers S, Knowlton S, Marshall A. The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *Am J Epidemiol* 1984; **119**: 186-201.

[Lammie GA](#). Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol* 2002; **12**: 358-70.

Langlois JA, Kegler SR, Butler JA, Gotsch KE, Johnson RL, Reichard AA, Webb KW, Coronado VG, Selassie AW, Thurman DJ. Traumatic brain injury-related hospital discharges: Results from a 14-state surveillance system, 1997. *MMWR Surveill Summ* 2003; **52**: 1-20.

Lee KK, Seow WT, Ng I. Demographical profiles of adult severe traumatic brain injury patients: implications for healthcare planning. *Singapore Med J* 2006; **47**: 31-6.

Lema PP, Girard C, Vachon P. High doses of methylprednisolone are required for the treatment of collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Can J Vet Res* 2005; **69**: 253-9.

[Leon-Carrion J](#), [Dominguez-Morales Mdel R](#), [Barroso Y](#) [Martin JM](#), [Murillo-Cabezas F](#). Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 2005; **8**: 197-202.

Liu KJ, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia. *Free Rad Biol Med* 2005; **39**: 71-80.

MacLellan CL, Auriat AM, McGie SC, Yan RH, Huynh HD, De Butte MF, Colbourne F. Gauging recovery after hemorrhagic stroke in rats : implications for cytoprotection studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; **26**: 1031-42.

Marik PE, Varon J, Trask T. Management of Head Trauma. *Chest* 2002; **122**: 699-711.

[Martin-Araguz A](#), [Bustamante-Martinez C](#), [Emam-Mansour MT](#), [Moreno-Martinez JM](#). Neuroscience in ancient Egypt and in the school of Alexandria. *Rev Neurol* 2002; **34**: 1183-94.

[Matsumoto K](#), [Sakaki S](#), [Abekura M](#), [Yoshimine T](#). Co-existence of unruptured cerebral aneurysms in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; **146**: 1085-9.

Max JE, Levin HS, Schachar RJ, Landis J, Saunders AE, Ewing-Cobbs L, Chapman SB, Dennis M. Predictors of personality change due to traumatic Brain Injury in children and adolescents six to twenty-four months after Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; **18**: 21-32.

McIntosh TC, Juhler M, Wieloch T. Novel pharmacologic strategies in the treatment of experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1998; **15**: 731-69.

[Merino-deVillasante J](#), [Taveras JM](#). Computerized tomography (CT) in acute head trauma. *AJR Am J Roentgenol* 1976; **126**: 765-78.

Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE, Rosner MJ. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977; **47**: 503-16.

[Miller RL](#). Tetanus after cranial trauma in ancient Egypt. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 758.

Mohan D. Road traffic injuries - a neglected pandemic. *Bull World Health Organ* 2003; **81**: 684-5.

Nakamura T, Xi G, Hua Y, Schallert T, Hoff J, Keep R. Intracerebral hemorrhage in mice: model characterization and application for genetically modified mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004a; **24**: 487-95.

Nakamura T, Keep R, Hua Y, Schallert T, Hoff J, Xi G. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2004b; **100**: 672-8.

Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Hoff JT, Xi G. Oxidative DNA injury after experimental intracerebral hemorrhage. *Brain Res* 2005; **1039**: 30-6.

Nathoo N, Chetty R, van Dellen JR, Barnett GH. Genetic vulnerability following traumatic brain injury: the role of apolipoprotein E. *Mol Pathol* 2003; **56**: 132-6.

[Ohtani R](#), [Kazui S](#), [Tomimoto H](#), [Minematsu K](#), [Naritomi H](#). Clinical and radiographic features of lobar cerebral hemorrhage: hypertensive versus non-hypertensive cases. *Intern Med* 2003; **42**: 576-80.

OMS, Banque Mondiale. *Rapport mondial sur la prévention des traumatismes dus aux accidents de la circulation*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2004, 235 p. Disponible sur (http://www.who.int/world-health-day/2004/infomaterials/world_report/fr/) (Consulté le 14/03/2007)

ORS. *Les traumatismes crâniens : conséquences familiales, sociales et professionnelles*. Franche-Comté : Observatoire Régional de la Santé de Franche-Comté, 2005, 51 p. Disponible sur (<http://ors-franchemonte.org/docs/200503-ORSFC-RapportTC.pdf>) (Consulté le 16/03/2007)

[Parslow RC](#), [Morris KP](#), [Tasker RC](#), [Forsyth RJ](#), [Hawley CA](#); [UK Paediatric Traumatic Brain Injury Study Steering Group](#); [Paediatric Intensive Care Society Study Group](#). Epidemiology of traumatic brain injury in children receiving intensive care in the UK. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 1182-7.

Pfenninger J, Santi A. Severe traumatic brain injury in children: are the results improving? *Swiss Med Wkly* 2002; **132**: 116-20.

Pickett W, Ardern C, Brison RJ. A population-based study of potential brain injuries requiring emergency care. *CMAJ* 2001; **165**: 288-92.

Power C, Henry S, Del Bigio M, Larsen P, Corbett D, Imai Y, Yong VW, Peeling J. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases. *Ann Neurol* 2003; **53**: 731-42.

Rao V, Lyketsos C. Neuropsychiatric Sequelae of Traumatic Brain Injury. *Psychosomatics* 2000; **41**: 95-103.

Risse GB. Imhotep and medicine - A reevaluation. *West J Med* 1986; **144**: 622-4.

[Ritter MA](#), [Droste DW](#), [Hegedus K](#), [Szepesi R](#), [Nabavi DG](#), [Csiba L](#), [Ringelstein EB](#). Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients. *Neurology* 2005; **64**: 1233-7.

Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfeld M. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 1990; **21**: 801-7.

Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia* 2002; **39**: 279-91.

Sakowitz OW, Sharma MR, Kiening KL, Unterberg AW. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Traumatic Brain Injury: Implications for Healthcare in Nepal. *Nepal Journal of Neuroscience* 2005; **2**: 29-51.

Saunders JC, McDonald S, Richardson R. Loss of emotional experience after traumatic brain injury: findings with the Startle Probe Procedure. *Neuropsychology* 2006; **20**: 224-31.

Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. Closed head injury – an inflammatory disease? *Brain Res Rev* 2005; **48**: 388-99.

[Sharma AK](#), [Diyora BD](#), [Shah SG](#), [Pandey AK](#), [Mamidanna R](#). An extradural and subdural hematoma in a neonate. *Indian J Pediatr* 2005; **72**: 269.

SmartRisk, Royal & Sunalliance. *Le fardeau économique des blessures non intentionnelles dans la région atlantique*. Canada : Réseau atlantique de prévention des traumatismes, 2003, 62 p. (ISBN 1-894828-34-8)

Smith GS, Barss P. Unintentional injuries in developing countries: the epidemiology of a neglected problem. *Epidemiol Rev* 1991; **13**: 228-66.

Sullivan R. A brief journey into medical care and disease in Ancient Egypt. *J R Soc Med* 1995; **88**:141-5.

[Sundstrom T](#), [Sollid S](#), [Wester K](#). Deaths from traumatic brain injury in the Nordic countries, 1987-2000. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; **125**:1310-2.

[Tagliaferri F](#), [Compagnone C](#), [Korsic M](#), [Servadei F](#), [Kraus J](#). A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; **148**: 255-68.

Wagner KR, Xi G, Hua Y, [Kleinholz M](#), [de Courten-Myers GM](#), [Myers RE](#), [Broderick JP](#), [Brott TG](#). Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. *Stroke* 1996; **27**: 490-7.

[Wilson JT](#), [Pettigrew LE](#), [Teasdale GM](#). Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma* 1998; **15**: 573-85.

[Woo D](#), [Haverbusch M](#), [Sekar P](#), [Kissela B](#), [Khoury J](#), [Schneider A](#), [Kleindorfer D](#), [Szaflarski J](#), [Pancioli A](#), [Jauch E](#), [Moomaw C](#), [Sauerbeck L](#), [Gebel J](#), [Broderick J](#). Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke* 2004; **35**: 1703-8.

Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg* 1998a; **89**: 991-6.

Xi G, Wagner KR, Keep RF, [Hua Y](#), [de Courten-Myers GM](#), [Broderick JP](#), [Brott TG](#), [Hoff JT](#), [Muizelaar JP](#). The role of blood clot formation on early edema development following experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998b; **29**: 2580-6.

Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 53-63.

Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. *J Neurosurg* 1994; **81**: 93-102.

[Yen CP](#), [Lin CL](#), [Kwan AL](#), [Lieu AS](#), [Hwang SL](#), [Lin CN](#), [Howng SL](#). Simultaneous multiple hypertensive intracerebral haemorrhages. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; **147**: 393-9.

[Zimmerman RA](#), [Bilaniuk LT](#), [Gennarelli T](#), [Bruce D](#), [Dolinskas C](#), [Uzzell B](#). Cranial computed tomography in diagnosis and management of acute head trauma. *AJR Am J Roentgenol* 1978; **131**: 27-34.
