

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2016

N° 123

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Anesthésie et Réanimation

par

*Camille FORTUIT*

Née le 02 Août 1986 à Sallanches

---

Présentée et soutenue publiquement le *19 septembre 2016*

---

L'osmothérapie contrôlée pour le traitement de l'hypertension intracrânienne post-traumatique.

Une cohorte multicentrique prospective et une revue de la littérature.

---

Président : Monsieur le Professeur Asehnoune

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Roquilly

## REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Asehnoune, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, l'enseignement de qualité fourni au cours de ces années d'internat, la chance et le plaisir que j'ai eu à être interne dans votre service. Merci.

Monsieur le Professeur Rozec, pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury, pour votre confiance qui me permet de réaliser un clinicat au sein de votre service.

Monsieur le Professeur Buffenoir, pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse, pour votre disponibilité.

Monsieur le Docteur Antoine Roquilly pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ton investissement et ta patience. Merci pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon internat, du premier jour en tant que chef de clinique, au dernier en tant que directeur de thèse. Merci pour cette intelligence incroyable, qui nous permet à ton contact d'essayer d'élever nos esprits, même si le chemin est long. Merci infiniment.

Monsieur le Docteur Pierre-Joachim Mahé, pour l'honneur que tu me fais de participer à ce jury de thèse. Merci pour le temps que tu m'as consacré au cours de mon internat, ton humanité, ta présence et ton soutien. Pour le modèle que tu représentes et l'équilibre que tu apportes autour de toi. Merci pour tout.

Au Docteur Philippe Champin, conseiller vestimentaire, immobilier et autres. Pour le souffle de sagesse que tu m'insuffles parfois. Pour ton calme et ta modération, et tous tes conseils. Un grand merci.

A tous mes cointernes, au plaisir que j'ai de travailler avec vous mais aussi, et surtout, les à côté. Plus particulièrement à Antoine, ami toujours présent dans les bons et les mauvais moments. A ma petite Plouplou rayon de soleil du premier semestre qui ne m'a plus quitté. A mon gros Juju toujours le premier de la classe mais toujours présent et dispo pour ses amis, à Arthur toujours calme et posé, c'est un plaisir de travailler avec toi et encore plus de se faire un barbecue.

A mes cointernes bourbiteurs sans qui ce semestre à Paris n'aurait pas du tout eu la même saveur.

Aux potes Nantais, beaucoup de belle découvertes, merci à vous. A Carine pour sa générosité incroyable, son calme implacable et sa sagesse. A Marie pour son sale caractère qui cache un cœur en or et une amie fabuleuse. A Moumou, tellement adorable et d'une gentillesse folle. Quelle chance j'ai de vous avoir rencontrées.

A toutes mes cocottes, toujours présentes, plein de bons moments passés et de nombreux à venir. Ma bonne Juju, notre maman, merci pour tout, tu veilles toujours sur nous. A ma bonne Gegette amie extraordinaire, même si tu me manques un peu à Nantes. Merci pour ton sourire, ta joie de vivre et ta sagesse. A Charlotte, Nana, Rachou, Hélène et Mimi, je vous adore les filles.

Aux Cactusiens, pour tous ces voyages, ces soirées, ces années de fac à vos côtés. Plus particulièrement Floflette, Stef et Emilie, merci pour votre amitié. Pierrot, merci d'être toujours là et de supporter mon sale caractère à l'occasion. Merci Céc de nous offrir l'opportunité de nous voir chaque année, surtout pour nous qui sommes loin !

A Gwendoline, amie indéfectible. Merci pour ces années de coloc, pour ces voyages toutes les deux. Que de bons souvenirs ! Merci pour ces six mois sur Paris ça m'a fait tellement de bien de te voir plus souvent. A Anna la plus belle des filleules.

A Marion, à l'autre bout du monde.

A mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour tout votre amour et l'éducation que vous m'avez donnée. Merci pour votre présence, votre soutien au quotidien. Vous êtes mon équilibre, les fondations sur lesquelles j'ai pu me construire. Vous m'avez offert une liberté de penser et une indépendance dont je vous suis tellement reconnaissante. Merci pour tout et plus encore, avec tout mon amour.

A mes frères, pour toutes ces belles années ensemble. Clément merci de me faire réaliser chaque jour que nous sommes toujours libres de passer au travers des conventions pour vivre notre vie comme nous l'entendons. Benjamin merci pour ta présence, jamais très loin, jamais seule. Je vous aime les gars.

A Frida Coco parce qu'elle déchire, et qu'elle est rousse

A ma grand-mère, qui peut gravir des montagnes.

A ma famille, cousins, cousines, oncles, tantes, vous comptez énormément pour moi.

Cette thèse est l'aboutissement de longues années d'études. Sans vous tous elles auraient été bien difficiles. Merci à tous pour votre présence dans ma vie.

## TABLE DES MATIERES :

<b>1 Liste des abréviations .....</b>	<b>6</b>
<b>2 Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>3 Matériel et Méthodes .....</b>	<b>9</b>
3.1 Méthodologie de l'étude .....	9
3.2 Population .....	10
3.3 Définition de l'HTIC .....	10
3.4 Prise en charge générale des patients traumatisés crâniens .....	10
3.5 Osmothérapie continue précoce .....	11
3.6 Collection des données .....	12
3.7 Objectifs .....	12
3.8 Analyse statistique .....	13
3.9 Revue systématique .....	14
<b>4 Résultats .....</b>	<b>15</b>
4.1 Efficacité de l'osmothérapie continue .....	16
4.2 Tolérance de l'osmothérapie continue .....	20
4.3 Revue systématique de la littérature .....	20
<b>5 Discussion .....</b>	<b>24</b>
<b>6 Conclusion .....</b>	<b>28</b>
<b>7 Annexes .....</b>	<b>29</b>
<b>8 Références bibliographiques .....</b>	<b>39</b>

## 1 LISTE DES ABREVIATIONS

ACSOS Agression cérébrale secondaire d'origine systémique

DVE Dérivation ventriculaire externe

GOS Glasgow outcome scale

HTIC Hypertension intracrânienne

IRC Infirmière de recherche clinique

PIC Pression intracrânienne

SSH Sérum salé hypertonique

TC Traumatisme crânien

## 2 INTRODUCTION

Les polytraumatismes graves sont responsables de plus de 5 millions de décès dans le monde chaque année, et cette incidence risque d'augmenter au cours des prochaines années (1). Le traumatisme crânien (TC) est la lésion la plus grave observée chez ces patients, puisqu'environ un patient avec un TC sur trois va décéder au décours de son hospitalisation et un autre tiers aura un pronostic défavorable (2). Le risque de décès des patients traumatisés étant toujours supérieur à celui de sujets contrôles 5 ans après l'accident, notamment en raison des séquelles et de l'altération de la qualité de vie post-traumatique (3). Dans ce contexte il est urgent de développer des traitements capables de diminuer la morbidité et la mortalité liée aux TC graves (4).

Les TC sont à l'origine des lésions cérébrales dites primaires constituées immédiatement lors du traumatisme, associées à des zones ischémiques responsables de lésions cérébrales d'apparition retardée appelées « secondaires » (5). Alors que les lésions primaires sont définitives, l'enjeu de la réanimation est de prévenir la formation et l'aggravation des lésions ischémiques secondaires afin de limiter les dégâts cérébraux et d'améliorer la qualité de vie des patients à long terme.

L'hypertension intracrânienne (HTIC) est la principale cause de lésions cérébrales ischémiques secondaires, et c'est la cause la plus fréquente des décès observés après un

traumatisme crânien (6). La fréquence et la durée cumulée des épisodes d'HTIC sont ainsi des facteurs de risque indépendants d'évolution neurologique défavorable (7). Même si aucune étude randomisée n'a actuellement démontré l'utilité du monitoring des pressions intracrâniennes (8), l'association statistique entre la survenue d'une HTIC et le devenir à long terme des patients traumatisés crâniens justifient les recommandations internationales en faveur du monitoring de la pression intracrânienne (9), et soulignent l'importance de la prévention et du traitement de l'HTIC post-traumatique (10).

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées pour la prise en charge de l'HTIC, mais aucune n'a pour l'instant démontré de bénéfice sur le devenir à long terme (10) .

L'administration de bolus de sérum salé hypertonique (SSH) est fréquemment utilisée comme traitement de première intention. Cependant la diminution de la pression intra crânienne (PIC) est temporaire, et un rebond d'HTIC peut être observé quelques heures plus tard (11). La perfusion continue de SSH a dans ce contexte été proposée dans la prise en charge des patients TC sévères, mais son effet sur la survie et le devenir après la sortie de réanimation n'a jamais été étudié (12). Ainsi, les dernières recommandations internationales sur la prise en charge du TC ont conclu que les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'une osmothérapie continue avec un niveau de preuve fort. Cependant elles concluent qu'il est urgent de réaliser de nouvelles études pour étudier l'effet de l'osmothérapie continue sur le devenir des patients TC après la sortie de réanimation (10).

Dans cette étude observationnelle, nous avons étudié l'association entre l'administration précoce et continue de SSH chez les patients TC en HTIC et leur devenir à la sortie de réanimation. Pour cela, nous avons utilisé les données collectées dans trois essais multicentriques prospectifs incluant des patients TC (l'étude Corti-TC (13), l'étude BI-VILI NCT01885507 et la cohorte ATLANREA NCT02426255). Nous avons alors étudié

l'association entre l'osmothérapie continue et la survie à J90 (objectif principal) ainsi que la qualité de vie à J90 (objectif secondaire). Etant donné la méthodologie de cette étude, un déséquilibre dans les principaux facteurs de risque était attendu. Nous avons donc prévu *a priori* de réaliser l'analyse principale avec un ajustement en utilisant un score de propension prenant en compte les éventuels déséquilibres entre les patients traités et non traités. Afin de voir si l'estimation de l'effet de l'osmothérapie obtenue dans notre étude était conforme aux données rapportées dans les études précédemment publiées, nous avons ensuite réalisé une méta-analyse incluant les résultats de cette étude.

### 3 MATERIEL ET METHODES

#### *3.1 Méthodologie de l'étude*

Les données, prospectivement collectées, des trois différentes études ont été rassemblées. L'étude Corti-TC (NCT01093261) était un essai multicentrique (19 centres), randomisée, en double aveugle, contre placebo étudiant l'utilisation de l'hydrocortisone et de la fludrocortisone chez 326 patients TC (13). L'étude BI-VILI (NCT01885507) était une évaluation multicentrique (20 centres) avant-après, promotion de la ventilation mécanique protectrice (association d'un volume courant bas et d'une PEEP modérée) et de l'extubation précoce, chez 744 patients cérébrolésés. La cohorte ATLANREA (NCT02426255) est une cohorte prospective, non interventionnelle, multicentrique (4 centres) de suivi des patients cérébrolésés nécessitant plus de 24h de ventilation mécanique (n=865 patients cérébrolésés inclus dans la base au 11 décembre 2015).

Le protocole de cette étude a été approuvé par un comité d'examen institutionnel (CERAR#2016-01-03), le consentement éclairé n'était pas nécessaire du fait de l'aspect non interventionnel de cette étude ancillaire ; les patients ayant donné un consentement éclairé pour la collecte de leurs données médicales dans le cadre des études originales.

### *3.2 Population*

Nous avons inclus tous les patients traumatisés crâniens, âgés de 15 à 75 ans, ayant une durée de ventilation mécanique supérieure à 24 heures. Les patients étaient considérés comme traumatisés crâniens s'ils présentaient, lors de l'admission, un score de Glasgow < 13 associé à un ou plusieurs processus aigus intracérébraux liés au traumatisme à l'imagerie cérébrale (TDM). Les critères d'exclusion étaient : lésions cérébrales non liées à un TC, décision d'arrêt des soins précoces (pendant les 24 premières heures de réanimation).

### *3.3 Définition de l'HTIC*

L'HTIC était définie comme un ou plusieurs épisodes de PIC > 20mmHg pour une durée d'au moins 15 minutes et ayant nécessité une intervention thérapeutique spécifique telle qu'une administration de SSH en bolus ou en perfusion continue, une hypothermie modérée (34-36°C), une hypocapnie modérée (30-36 mmHg), une administration de barbituriques en bolus ou en perfusion continue ou une intervention neurochirurgicale (craniectomie décompressive).

### *3.4 Prise en charge générale des patients traumatisés crâniens*

Tous les centres participants étaient des centres de traumatologie de niveau 1, avec une prise en charge d'au moins 50 patients traumatisés crâniens par an. Les patients étaient traités en accord avec les recommandations internationales (10). Les patients étaient sédatisés par perfusion continue de morphiniques et de drogues hypnotiques, et ventilés mécaniquement. En dehors des contre-indications, les patients étaient installés en position semi-assise, tête dans l'axe. Les agressions cérébrales secondaires d'origine systémiques (ACSOS), étaient prévenues en assurant une normothermie entre 36°C et 37°C, une normoglycémie (6-10 mmol/L), une normocapnie (4.8-5.3 kPa), et en évitant l'hypoxémie ( $PaO_2 > 100\text{mmHg}$ ). Pour les patients avec un TC sévère (Score de Glasgow  $< 8$ ) associé à une imagerie cérébrale anormale ou jugé à risque d'hypertension intracrânienne, un monitoring continu de la PIC par capteur intraparenchymateux était assuré. La pression de perfusion cérébrale était maintenue entre 60 et 65 mmHg en utilisant des solutés de remplissage isotoniques et des vasopresseurs si besoin. Des bolus de solutés hyperosmolaires (Mannitol ou SSH, répétables une fois en cas de mauvais contrôle de la PIC après 30 mn) étaient utilisés en routine comme première ligne de traitement de l'HTIC. Lorsque les PIC restaient élevées, des traitements de seconde ligne étaient débutés en accord avec les protocoles de soins spécifiques à chaque centre :

barbituriques (Thiopental 2-3 mg/kg en dose de charge suivi d'une perfusion continue de 3mg/kg/h), hypothermie modérée (33-35°C), hypocapnie modérée ( $PaCO_2$  32-36 mmHg) et/ou craniectomie décompressive. Une dérivation ventriculaire externe (DVE) était mise en place en cas d'hydrocéphalie.

### *3.5 Osmothérapie continue précoce*

Dans l'un de ces centres, la perfusion continue de SSH constituait la première ligne de traitement de l'HTIC. Celle-ci consistait en un bolus sur une heure de SSH (NaCl20%), suivie par une perfusion continue pour 24 heures ou plus (14). Le débit de perfusion continue de NaCl 20% était adapté toutes les 4 heures en fonction de la natrémie observée et des pertes urinaires. En fonction des valeurs de PIC, le réanimateur fixait une cible de natrémie à atteindre comprise entre 145 et 155 mmol/L, avec une augmentation possible par palier de 5 mmol/L toutes les 4 heures. En cas de mauvais contrôle de la PIC des thérapeutiques de seconde ligne étaient débutées (voir paragraphe 3.4 *Prise en charge générale*). L'arrêt du traitement, décidé lorsque le risque d'HTIC était jugé faible, était réalisé par diminution progressive des cibles de natrémie jusqu'à 145 mmol/L (par paliers de 5mmol/L), l'objectif étant de maintenir une pression de perfusion cérébrale satisfaisante et de prévenir une hyponatrémie.

### *3.6 Collection des données*

Pour chaque étude incluse les données étaient collectées de façon prospective en utilisant les Case Report Form électroniques spécifiques à chaque étude. Ces données étaient collectées par les médecins réanimateurs ou les infirmières de recherche clinique (IRC). Les informations détaillées quant au relevé des données et aux diverses définitions étaient rendues accessibles à tous, par les investigateurs, avant que la collecte de données ne soit débutée. Afin de s'assurer de la qualité des informations recueillies l'exhaustivité et l'uniformité des données a été vérifiée par voie électronique, les erreurs et les champs non remplis générant des requêtes envoyées à chaque centre pour correction.

### *3.7 Objectifs*

L'objectif principal était la survie à J90 chez les patients TC avec HTIC traité par osmothérapie continue en comparaison aux patients avec HTIC non traités par osmothérapie continue. Ayant anticipé un déséquilibre de facteurs de risques initiaux de entre les patients TC ayant développé une HTIC traité par osmothérapie continue et ceux non traités, l'objectif principal était ajusté pour les éventuels déséquilibres présents à l'admission en réanimation. Les taux de mortalité brute à J90 étaient également rapportés. L'objectif secondaire était l'évaluation de la qualité de vie à J90 estimée par l'échelle de Glasgow Outcome Scale (GOS). La tolérance de l'administration d'une osmothérapie continue était recherchée avec surveillance de l'incidence des hypernatrémies sévères, de l'urémie, de la créatininémie au décours des cinq premiers jours du début du traitement et le nombre de cas de myélynolyse centro-pontine.

### *3.8 Analyse statistique*

Pour identifier les données associées à l'utilisation de l'osmothérapie continue, une analyse univariée a été appliquée en utilisant un test du Chi<sup>2</sup> pour les données catégorielles, un test de Student ou de Wilcoxon pour les données continues et un test de log-rank pour les données censurées.

Pour l'analyse primaire, un score de propension (pondération de la probabilité inverse sur la base) a été utilisé, ajusté sur les variables prédéfinies selon les données de la littérature (Classification scannographique, score de Glasgow initial, réactivité pupillaire, hypoxémie et hypotension artérielle) (15), et sur les différences démographiques mises en évidence par

l'analyse univariée. Nous avons aussi calculé l' Hazard ratio non ajusté (régression univariée de Cox) et réalisé une analyse de sensibilité par analyse multivariée.

Les données continues étaient exprimées en moyennes +/- une déviation standard pour les données paramétriques et en médiane (25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentile) pour les données non paramétriques. Les données qualitatives étaient exprimées comme nombre et pourcentage. Un test bilatéral et une p-value inférieure à 0.05 étaient considérés comme statistiquement significatifs. L'analyse statistique a été réalisée avec SAS statistical software (SAS 9.3 Institute, Cary, NC, USA)

### *3.9 Revue systématique*

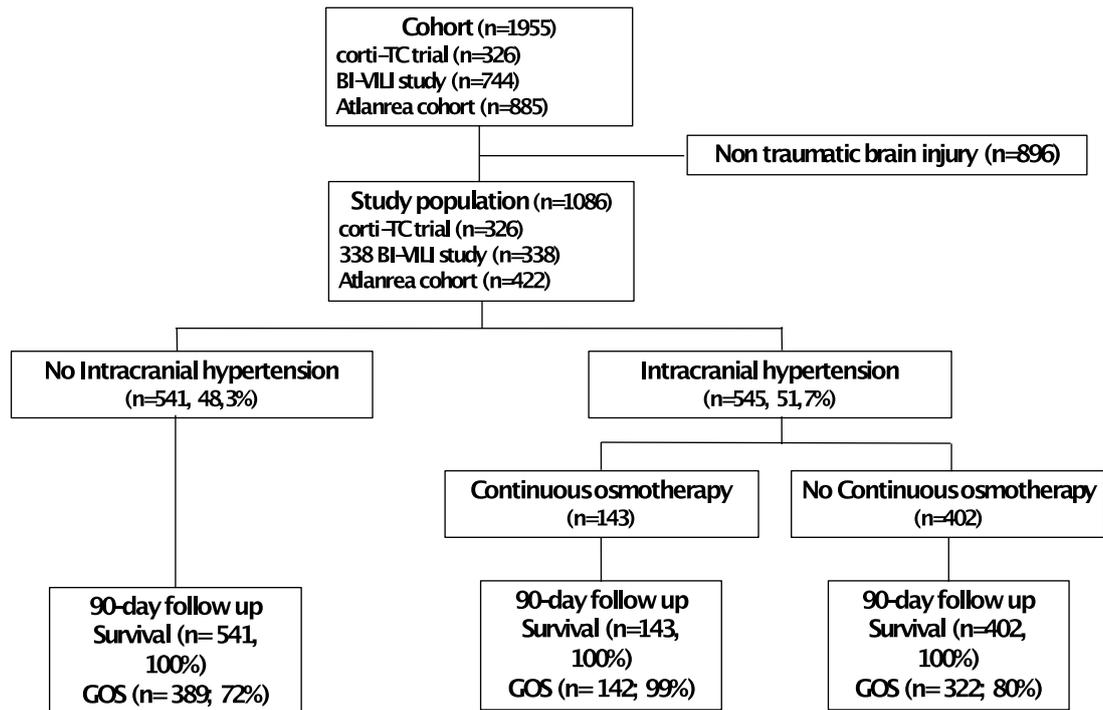
Les recommandations PRISMA ont été suivies lors de la conception et de la mise en œuvre de cette méta-analyse. Nous avons tenté d'identifier toutes les études pertinentes publiées en anglais, indépendamment du statut de publication (publiées ou sous presse). Nous avons examiné les résumés présentés lors de réunions scientifiques de moins de trois ans (society of critical care médecine, european society of intensive care médecine, société française d'anesthésie-réanimation, société de réanimation de langue française). PubMed (MEDLINE /Index Medicus) et la Cochrane Controlled trials Register ont été recherchées pour les études publiées à partir de janvier 1969 jusqu'au 30 avril 2016. Les termes médicaux recherchés étaient « lésions cérébrales », « hypertension intracrânienne / traitement médical », « œdème cérébral / traitement médical », « Mannitol / utilisation thérapeutique », « Lactate de sodium / utilisation thérapeutique », « sérum salé hypertonique / administration et dosage », avec la limite « Humaine ». Les « articles reliés » dans Medline ont été analysés pour rechercher des références supplémentaires. Les références de tous les essais sélectionnés et de

toutes les méta-analyses ont été analysées pour rechercher des références additionnelles. Ont été sélectionnées toutes les études évaluant l'osmothérapie continue chez les patients cérébrólésés. Nous avons sélectionné les critères principaux suivants : le nombre de patients décédés ou la mortalité à J28, le taux d'épisodes d'HTIC, le taux d'hypernatrémies sévères ( $\text{Na}^+ > 160 \text{ mmol/L}$ ). Les effets du traitement ont été décrits par l'estimation du risque relatif avec un intervalle de confiance à 95% pour les variables discontinues. Les analyses ont été effectuées en utilisant la version 5.3 de RevMan en utilisant des modèles à effets aléatoires comparé à des modèles à effets fixes.

#### 4 RESULTATS

Un total de 1086 patients TC a été inclus dans l'analyse, 326 patients originellement inclus dans corti-TC, 338 dans Bi-VILI et 422 suivis de façon prospective dans la cohorte ATLANREA. Sur 1086 patients inclus 545 (51.7%) ont développé une HTIC, parmi lesquels 143 (26.2%) ont reçu une osmothérapie continue et 402 (75.8%) ont reçu un traitement différent (Figure 1). Les caractéristiques démographiques et le pronostic des patients traumatisés crâniens avec ou sans HTIC sont décrits dans la Table 1. A J90, 475 (87.8%) des patients sans HTIC avaient survécus *versus* 106 (71%) des patients avec une HTIC traités et 265 (65.9%) non traités par une osmothérapie continue précoce ( $p=0,001$  et  $<0.001$  respectivement).

#### **Figure 1 : Organigramme**



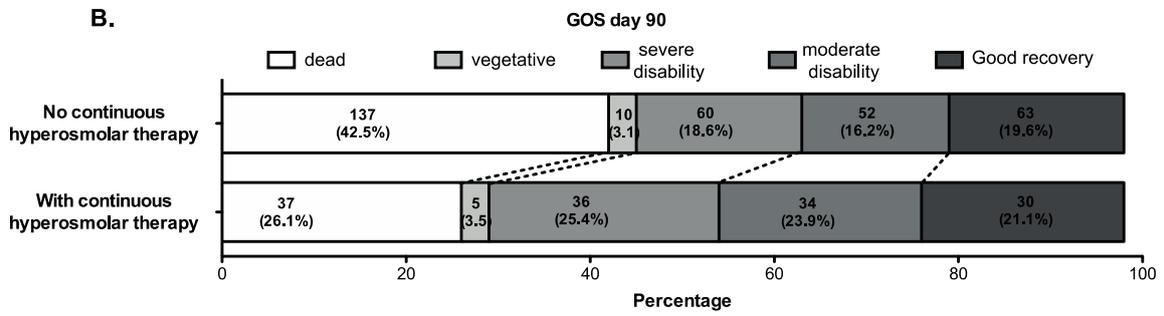
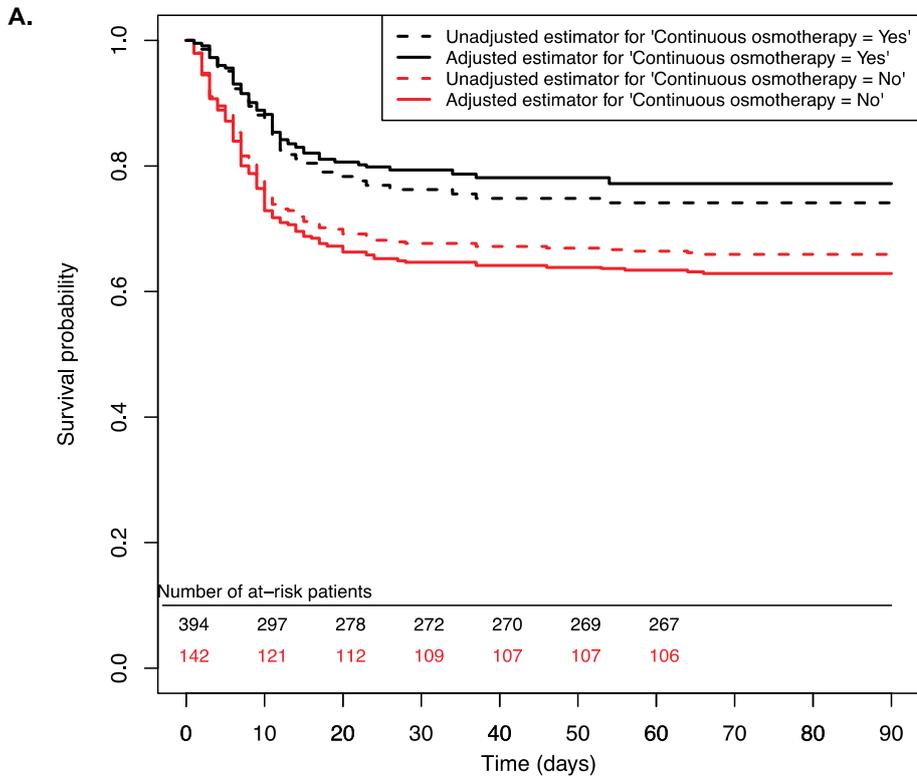
#### 4.1 Efficacité de l'osmothérapie continue chez les patients traumatisés crâniens en HTIC

Dans la population de traumatisés crâniens avec une HTIC, le Hazard Ratio non ajusté de survie à J90 avec une osmothérapie continue était de 1.43 (95%IC, 1.00-2.06,  $p=0.05$  Figure 2A). Le score de propension, ajusté sur cinq critères prédéfinis (score scannographique, âge, score de Glasgow, réactivité pupillaire et hypoxémie) (15) et sur les déséquilibres des caractéristiques démographiques de base des patients, retrouvait un Hazard Ratio ajusté pour la survie à J90 à 1.72 (IC 95%, 1.34-2.20,  $p<0,001$ ) (Figure 2A) . Pour analyser la robustesse de cet ajustement, nous avons réalisé une analyse multivariée afin de rechercher les facteurs indépendamment associés à une survie J90 (Table 2). En analyse multivariée le Hazard Ratio

ajusté pour la survie chez les patients sous osmothérapie continue était alors de 1.94 (IC 95%, 1.32-2.86,  $p < 0,001$ , table 2).

A J90, le GOS était meilleur chez les patients sous osmothérapie continue ( $p = 0,01$ , Figure 2B), avec 45% des patients dans le groupe osmothérapie continue ayant un GOS à 4-5, versus 35,8 % dans le groupe sans osmothérapie continue (Table 1).

**Figure 2**



**Table 1 – Tableau comparatif des patients en HTIC avec ou sans traitement par osmothérapie continue**

	Sans HTIC	Avec HTIC		P values <sup>a</sup>
		Pas d'osmothérapie continue	Osmothérapie continue	
Nombre de patients	541	402	143	
Age, années	42 (25-58)	40.0 ± 17.3	39.4 ± 18.5	0.74
Homme	430 (79.5)	323 (80.4)	114 (79.7)	0.87
Score ISS	25 (16-34)	25.6 ± 12.1	32.5 ± 12.3	<0.0001
Score de Glasgow	6 (4-8)	5 (3-7)	6 (4-8)	0.0002
Absence de réflexe pupillaire uni ou bilatéral, <i>oui</i>	98 (26)	102 (38.4)	45 (31.5)	0.17
Hypoxémie, <i>oui</i>	62 (11.5)	79 (19.7)	41 (28.7)	0.03
Hypotension, <i>oui</i>	186 (34.4)	145 (36.1)	46 (32.2)	0.40
Classification au TDM				0.002
I	20 (3.8)	11(2.8)	1 (0.7)	
II	174 (32.9)	94 (23.7)	43 (30.1)	
III	28 (5.3)	35 (8.8)	15 (10.5)	
IV	20 (3.8)	24 (6.1)	21 (14.7)	
V	169 (32.0)	165 (41.6)	40 (28.0)	
VI	118 (22.3)	68 (17.1)	23 (16.1)	
Essai Corti-TC – Steroïdes, <i>oui</i>	161 (29.8)	134 (33.3)	31 (21.7)	0.009
Essai BI-VILI – Période après, <i>oui</i>	179 (33.1)	155 (38.6)	0 (0.0)	<.0001
Traitement de l'HTIC, <i>oui</i>				<0.0001
Osmothérapie (bolus)	NA	309 (76.9)	82 (57.3)	0.16
Barbituriques	NA	192 (47.8)	78 (54.6)	0.0005
Hypothermie	NA	111 (27.6)	62 (43.4)	0.0002
Hypocapnie modérée	NA	61 (15.2)	5 (3.5)	0.002
Craniectomie	NA	87 (21.6)	14 (9.8)	
Durée de ventilation mécanique, <i>jours</i>	10 (5-17)	18 (12-27)	18 (13-26)	0.79 ***
Durée de séjour en réanimation, <i>jours</i>	15 (9-25)	24 (16-34)	25 (18-35)	0.93 ***
Décision de LATA en réanimation , <i>oui</i> *	38 (10.0)	46 (17.2)	23 (16.1)	0.77
Survie				
En réanimation	489 (90.4)	269 (66.9)	106 (74.1)	0.11
A J90	475 (87.8)	265 (65.9)	106 (74.1)	0.07
GOS à J90 **				0.01
Décédé	66 (17.0)	137 (42.6)	37 (26.1)	
Végétatif	6 (1.5)	10 (3.1)	5 (3.5)	
Incapacité sévère	84 (21.6)	60 (18.6)	36 (25.4)	
Incapacité modérée	87 (22.4)	52 (16.2)	34 (23.9)	
Bonne récupération	146 (37.5)	63 (19.6)	30 (21.3)	

<sup>a</sup> P values comparant les patients en HTIC traités par osmothérapie continue vs patients en HTIC sans osmothérapie continue .

classification TDM: I, aucune lésion visible au TDM; II, Déviation de la ligne médiane de 0–5 mm; III, citernes de la base comprimées ou non visibles avec une déviation de la ligne médiane de 0–5 mm; IV, Déviation de la ligne médiane > 5 mm; V, Lésion chirurgicalement évacuée; VI, lésions > 25 mm, chirurgicalement non évacuables.

Résultats exprimés en médiane (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile) ou N (%)

\* Répertorié pour 410 patients

\*\* Repertorié pour 322 (80%) patients sans osmothérapie continue et 137 (98%) patients traités par osmothérapie continue.

\*\*\* Log-rank test

**Table 2 –Analyse uni et multivariée des facteurs de risque de mortalité à J90 des patients traumatisés crâniens en HTIC.**

	Survie à J90		Facteurs de risque de survie à J90			
	Oui	Non	Univariée HR (95%CI)	P values	Multivariée HR (95%CI)	P values
Nombre de patients	371	174				
Age, années	36.3 ± 16.3	47.3 ± 18.2	0.97 (0.96-0.98)	<0.001	0.97 (0.96-0.98)	<0.001
Homme	295 (79.5)	142 (81.6)	0.90 (0.61-1.32)	0.584	/	/
Score ISS	28.2 ± 12.3	28.7 ± 13.6	1.00 (0.98-1.01)	0.617	/	/
Score de Glasgow	6 (4-8)	4 (3-7)	1.17 (1.10-1.24)	<0.001	1.14 (1.07-1.21)	<0.001
Absence de réflexe pupillaire uni ou bilatéral, oui	84 (31.5)	63 (44.4)	0.61 (0.44-0.85)	0.004	0.68 (0.48-0.95)	0.026
Hypoxémie, oui	83 (22.4)	37 (21.6)	1.15 (0.80-1.65)	0.456	1.61 (1.08-2.42)	0.020
Hypotension, oui	133 (35.9)	58 (33.3)	1.09 (0.80-1.50)	0.586	/	/
Classification au TDM	5 (2-5)	5 (3-5)	0.96 (0.86-1.05)	0.358	1.01 (0.89-1.13)	0.877
Essai Corti-TC – Steroïdes, oui	126 (34.0)	39 (22.4)	1.68 (1.17-2.40)	0.005	/	/
Essai BI-VILI – Période après, oui	99 (26.7)	56 (32.2)	0.82 (0.59-1.12)	0.212	/	/
Decision de LATA en réanimation, oui	9 (3.4)	60 (41.7)	0.20 (0.14-0.28)	<0.001	0.28 (0.19-0.40)	<0.001
Traitement de l'HTIC, oui						
Osmothérapie (bolus)	251 (67.7)	140 (80.5)	0.56 (0.38-0.81)	0.002	/	/
Osmothérapie continue	106 (28.6)	37 (21.3)	1.43 (0.99-2.06)	0.052	1.94 (1.32-2.86)	<0.001
Barbituriques	165 (44.5)	105 (60.3)	0.59 (0.44-0.80)	<0.001	0.47 (0.33-0.67)	<0.001
Hypothermie	105 (28.3)	68 (39.1)	0.69 (0.51-0.94)	0.017	/	/
Hypocapnie modérée	37 (10.0)	29 (16.7)	0.59 (0.40-0.88)	0.009	/	/
Craniectomie décompressive	78 (21.0)	23 (13.2)	1.59 (1.02-2.46)	0.039	1.89 (1.15-3.12)	0.013

Résultats exprimés en moyenne ± deviation standard ou médiane (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile) ou N (%)s

NS: Non significatif

#### 4.2 Tolérance de l'osmothérapie continue chez les patients traumatisés crâniens HTIC

Le principal effet indésirable observé chez les patients sous osmothérapie continue était une hypernatrémie modérée (145-159 mmol/L)(Annexe Figure 1). Les hypernatrémies sévères (>160 mmol/L) étaient plus fréquentes chez les patients traités (9.1% vs 2.2%, p<0.001). Les taux sanguins d'urée et de créatinine n'étaient pas significativement modifiés au cours du temps (Annexe Figure 2A et 2B). Aucun cas de myélynolyse centro-pontine n'a été rapporté chez les patients traités.

#### 4.3 Revue systématique de la littérature

Etant donné les biais potentiels de cette étude observationnelle, notre estimation de l'augmentation de survie induite par l'osmothérapie continue pourrait avoir été sous ou

surestimée. Nous avons donc réalisé une méta-analyse pour affiner notre estimation de l'effet du traitement sur la survie.

La revue systématique de la littérature a permis d'identifier 8 études, incluant l'étude actuelle, décrivant l'utilisation d'une osmothérapie continue. Ceci inclut 1304 patients, avec 7 essais incluant 1255 participants fournissant la mortalité à J28 ou à la sortie de réanimation (Annexe Figure 3). La description de ces études est fournie dans les annexes Table 1 et 2. La mortalité était plus basse chez les patients sous osmothérapie continue (groupe intervention 112/474 (23.6%) versus groupe contrôle 244/781 (31.2%) ; OR 0.70 (IC95%, 0.53-0.91),  $p=0.009$ ,  $I^2 = 15\%$ , Figure 3A). Ces résultats étant renforcés par l'utilisation de modèles à effets aléatoires (Annexe : Figure 4).

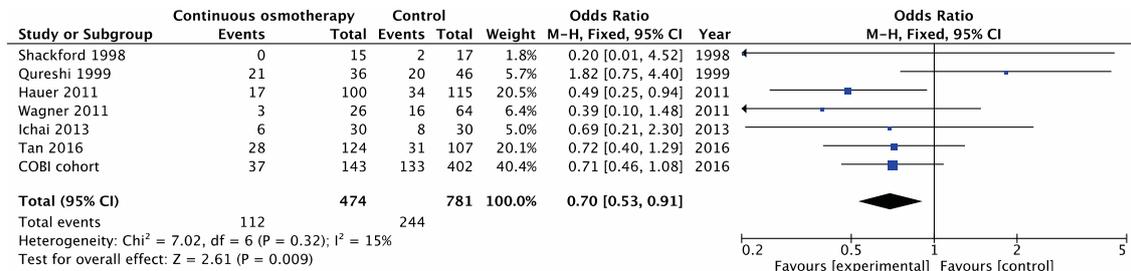
En analyse de sous-groupe (Annexe : Table 3) le risque relatif lié au traitement était peu modifié entre les essais cliniques randomisés et les études observationnelles, et en fonction du traitement curatif ou préventif de l'HTIC. Le risque relatif de décès en réanimation était de 0.63 (IC95% 0.47-0.85 ;  $p=0.002$ ,  $I^2=0\%$ ) dans les essais utilisant des solutions riches en chlore et 1.22 (IC95%, 0.48-3.13 ;  $p=0.67$  ;  $I^2 = 39\%$ ) avec des solutions pauvres en chlore.

Dans les trois études reportant l'utilisation préventive d'une osmothérapie continue préventive, c'est à dire administrée à tous les patients avant l'apparition d'une HTIC, l'interventionnelle était associé avec un taux plus faible de développement d'HTIC (intervention 69/156 (44.2%) vs contrôle 120/209 (57.4%), OR 0.55 (IC95% 0.36-0.85,  $p=0.007$ ,  $I^2 = 0\%$  ; Annexe Figure 5A et 5B) et un risque relatif de décès à 0.69 (IC 95% 0.35-1.34,  $I^2 = 43\%$ ,  $p= 0.27$ ) (Annexe Table 3)

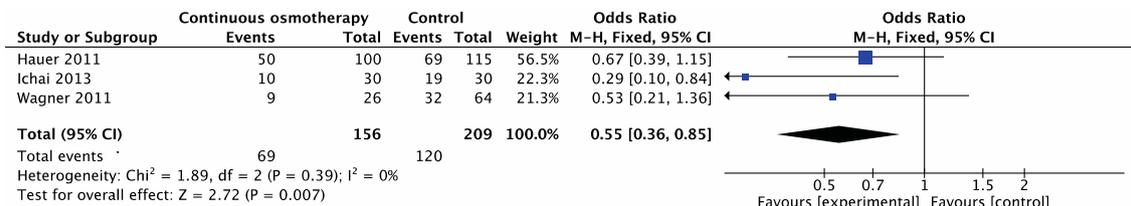
L'osmothérapie continue était associée avec un taux plus élevé d'hyponatrémies sévères (intervention 170/492 (34.6%) vs contrôle 67/720 (9.6%) ; OR 5.32 (IC95% 3.57-7.93,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$  ; Annexe Figure 6A et 6B).

**Figure 3**

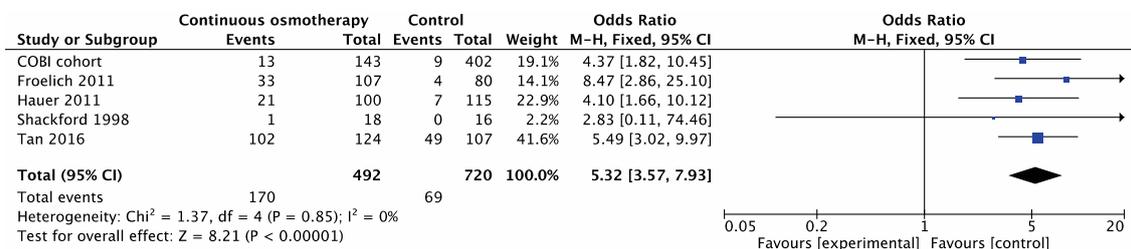
**A. In hospital or 28-day mortality**



**B. Intracranial hypertension**



**C. Severe hypernatremia**



## 5 DISCUSSION

Dans cette étude de cohorte prospective, multicentrique, nous démontrons chez les patients ayant développé une HTIC et qui ont été traité avec une osmothérapie continue, nous avons trouvé une association entre le traitement et la survie à J90. De plus en intégrant ces résultats dans une méta-analyse, nous retrouvons cette association dans le groupe intervention, avec une faible hétérogénéité de l'effet du traitement entre les études, ce qui suggère que ce résultat est robuste et peut être extrapolé en pratique clinique.

L'HTIC est l'une des principales complications après un TC et est associée à un mauvais pronostic neurologique et à une augmentation de la mortalité. Sa prise en charge est le sujet de nombreuses études. Cependant le nombre conséquent d'essais négatifs évaluant le traitement de l'HTIC pose la question de l'utilité de se soucier du niveau de PIC chez les patients traumatisés crâniens (8,16,17). La définition de l'HTIC est probablement l'une des raisons de ces résultats décevants. Actuellement elle est définie comme un niveau minimal de PIC (20-25 mmHg), pendant une période relativement courte (10-15 mn). Evaluer et considérer la perfusion cérébrale au décours de ces épisodes serait probablement plus approprié. La section de neuroréanimation et de médecine d'urgence de la société Européenne de soins intensifs recommande un monitoring multimodal comprenant le doppler transcrânien, la microdialyse cérébrale pour évaluer la perfusion cérébrale au décours de l'HTIC, et ensuite décider d'instaurer une thérapeutique médicale (9). Dans cette étude nous avons défini l'HTIC comme un épisode avec une PIC > 20 mmHg ayant été jugé suffisamment sévère pour nécessiter une intervention thérapeutique. Cette définition qui englobe toutes les situations à risque d'ischémie cérébrale induite par une HTIC semble

cliniquement pertinente, et est reproductible dans toutes les réanimations quel que soit le moyen de monitoring utilisé.

L'osmothérapie continue chez les patients traumatisés crâniens a été décrite il y a près de 30 ans (18,19), mais elle n'a jamais été étudiée avec une méthodologie rigoureuse dans de grands essais multicentriques, et les données disponibles pour juger de ses effets sur le devenir à long terme sont rares. A notre connaissance cette étude est la première suggérant un effet bénéfique de l'osmothérapie continue se prolongeant après la réanimation. De façon concordante avec les résultats de la méta-analyse, les résultats de l'étude COBI apporte des arguments d'un meilleur contrôle des pressions intracrâniennes au cours du traitement par l'osmothérapie continue car les patients traités ont reçu moins d'autres traitements de l'HTIC (osmothérapie en bolus, hypocapnie ou craniectomie décompressive) (Table 1). La faible hétérogénéité des risques relatifs de décès retrouvée dans la métaanalyse démontre que le résultat de notre étude n'est pas lié à un effet centre, et que l'effet de l'osmothérapie continue est constant dans les différentes situations cliniques testées.

Avant d'implémenter l'osmothérapie continue en pratique clinique, il est nécessaire de déterminer la meilleure solution hyperosmolaire à utiliser et le moment idéal pour l'initier. Les deux principaux solutés utilisés pour l'osmothérapie sont le mannitol et le sérum salé hypertonique (3 à 20%). Plusieurs études ont comparé leurs effets en situation d'hypertension intracrânienne, et les résultats en terme de diminution de la PIC semblent équivalents lorsqu'ils sont administrés en bolus (20). Pour des raisons de tolérance liées à la perfusion continue, seuls les SSH ont été utilisés en perfusion continue.

Parmi les SSH qui ont été testés, certaines solutions salines sont riches en chlore (> 115 mmol/L) et d'autres sont pauvres en chlore. La répartition principalement intracellulaire du chlore explique son implication dans la régulation du volume cellulaire (21), et donc son

rôle potentiel dans l'effet anti-oedémateux de l'osmothérapie. En effet, lors d'une hypotonie plasmatique, des cotransporteurs du Chlore sont activés permettant une sortie de chlore de la cellule et de ce fait une limitation du volume cellulaire. L'hyperchlorémie induite par les solutés riches en chlore pourrait donc limiter l'efficacité de l'osmothérapie continue. Dans une analyse en sous groupe de la méta-analyse, nous n'avons pas trouvé de différences significatives, entre les effets des solutions riches en chlore, et les solutions pauvres en chlore. Une étude réalisée chez des patients traumatisés crâniens, comparant l'administration de solutions pauvres en chlore versus des solutions salines riches en chlores ne retrouvait pas de différence significative sur les PIC (22). Les résultats actuels ne permettent donc pas de recommander une solution par rapport à une autre.

Concernant le délai d'initiation de l'osmothérapie continue, des utilisations préventives (avant l'HTIC chez des patients à risque) (23) (24) (25) ou curatives, (allant de la première ligne de traitement de l'HTIC jusqu'à la prise en charge de l'HTIC réfractaire) (14), ont été testées. Dans un sous-groupe de la méta-analyse, nous avons constaté que la diminution du risque de décès était similaire que l'osmothérapie soit réalisée de façon curative ou préventive, mais l'utilisation préventive de l'osmothérapie continue était associée à une diminution du risque d'HTIC. Ces résultats suggèrent que l'osmothérapie continue devrait être utilisée en prévention de l'HTIC chez les patients traumatisés crâniens à haut risque, ou comme première ligne de traitement de l'HTIC et non pas uniquement en cas d'HTIC réfractaire au traitement médical (14).

L'une des principales raisons qui limite l'utilisation de l'osmothérapie continue est l'apparition inévitable d'une hypernatrémie en cours de traitement. Or, une association entre l'hypernatrémie et la mortalité, a été rapportée dans des populations de patients de réanimation générale ou des patients TC (26). Evidemment, la cause de l'hypernatrémie est

essentielle à prendre en compte dans l'interprétation de cette association puisque l'hypernatrémie n'est plus liée au risque de décès chez les patients TC lorsque la présence d'un diabète insipide est prise en compte dans l'analyse (27). Ceci suggère que l'hypernatrémie n'est pas la cause des décès mais seulement un marqueur de gravité du TC (14,23). Par ailleurs il semble important de considérer la sévérité de l'hypernatrémie. L'hypernatrémie n'est indépendamment associée à la mortalité que pour des valeurs très élevées (hypernatrémie sévère >160 mEq/L)(28). Au final, la crainte d'une mauvaise tolérance a fortement impacté la façon dont l'osmothérapie continue est réalisée de nos jours. L'injection de SSH en continue a été associée à une surveillance biologique étroite de la natrémie toutes les 4-12 heures, ce qui a permis de limiter le risque d'hypernatrémie sévère à moins de 10% des patients traités par osmothérapie continue et de maintenir les valeurs de natrémie dans les cibles recommandées (145-155 mmol/L)(8). Ainsi il semble indispensable que médecins et infirmières soient formés pour adapter le débit de l'osmothérapie continue à un monitoring fréquent de la natrémie avant d'instaurer cette thérapeutique en pratique clinique. Finalement, la mauvaise tolérance des dysnatrémies est plus liée aux variations rapides qu'à la valeur de la natrémie elle-même (29). Ceci donne un rationnel fort en faveur de l'administration continue d'une osmothérapie, à *contrario* d'une administration par bolus itératifs.

Une altération de la fonction rénale a également été rapportée lors de l'utilisation de l'osmothérapie continue (30). Nos résultats ne retrouvent pas de variation d'urée ou de créatinine évocateurs d'insuffisance rénale aiguë. Cependant Froelich *et al.* ont rapporté que les patients cérébrólésés recevant une osmothérapie continue ont un risque plus élevé d'avoir des variations d'urée et de créatinine jusqu'à des valeurs pathologiques (31). Dans cette étude, contrairement à nos résultats, aucune cible de natrémie n'était fixée au cours du traitement par osmothérapie continue. Au total ces données soulignent la nécessité de fixer

des seuils de natrémie prédéterminés, avec une augmentation lente et progressive de la natrémie et une surveillance biologique rapprochée.

Cette étude possède plusieurs limites. Tout d'abord cette cohorte observationnelle démontre une association, et non pas un lien de causalité, entre l'utilisation d'une osmothérapie continue et la survie. Deuxièmement l'instauration tardive d'une osmothérapie continue (notamment en cas d'HTIC réfractaire) n'a pas été colligée dans cette étude et on ne peut donc exclure que quelques patients du groupe considérés comme « non traité par osmothérapie continue », ont en réalité été traités, ce qui pourrait diminuer la puissance de l'étude. Troisièmement, seuls trois essais randomisés étaient disponibles pour la méta-analyse (19) (24) (32). Nous avons inclus 5 études avant / après car ces études fournissent un niveau de preuve satisfaisant et une estimation précise de l'effet de l'intervention (33). Les résultats de la méta-analyse n'ayant pas été significativement modifiés en incluant seulement les essais randomisés, l'extrapolation de ces résultats à bon nombre de réanimations devrait être bonne.

## 6 CONCLUSION

Dans cette étude de cohorte multicentrique, l'utilisation précoce d'une osmothérapie continue pour prendre en charge une HTIC post traumatique est associée à une augmentation de la survie à trois mois. Cette association a été confirmée dans une méta-analyse incluant tous les essais disponibles. Le risque d'hypernatrémie sévère justifie l'adaptation du débit de la thérapie hyperosmolaire et une surveillance biologique étroite. Un essai clinique randomisé est nécessaire pour confirmer les effets d'une osmothérapie continue sur le devenir des patients traumatisés crâniens.

## 7 ANNEXES

**TABLE 1: Caractéristiques des études sélectionnées**

**TABLE 2: Critères de qualité des études sélectionnées**

**TABLE 3: Analyse de sensibilité à J28 ou mortalité intra hospitalière des essais évaluant l'osmothérapie continue**

**FIGURE 1: Variation au cours du temps des natrémies chez les patients, traités ou non, par osmothérapie continue**

**FIGURE 2: Variation au cours du temps de la créatininémie (A) et de l'urémie (B) chez les patients, traités ou non, par osmothérapie continue**

**FIGURE 3: Organigramme de la revue de la littérature pour la méta-analyse**

**FIGURE 4: Forest plot: modèle à effets aléatoires: mortalité**

**FIGURE 5: Forest plot: modèles à effets fixes et à effets aléatoires: hypertension intracrânienne**

**FIGURE 6: Forest plot: modèles à effets fixes et à effets aléatoires: hypernatrémies sévères**

**Table 1: Caractéristiques des études sélectionnées**

Premier auteur	Année	Population étudiée (TC, hémorragie méningée, coma)	Intervention (SSH ou Lactate de sodium semi-molaire)	Préventif (avant HTIC) ou curatif (après le premier épisode d'HTIC)	Nombre de patients traités par osmothérapie continue	Nombre de patients non traités par osmothérapie continue
HAUER	2011	Hémorragie méningée	SSH 3%	Préventif	100	34
ICHAI	2013	TC	Lactate de sodium semi molaire	Préventif	30	30
WAGNER	2011	Hémorragie méningée	SSH 3%	Préventif	26	64
FROELICH	2009	Coma	SSH 3%	Curatif	107	80
SHACKFORD	1998	TC	SSH 1.6%	Préventif	18	16
TAN	2016	TC	SSH 3%	Curatif	124	107
QURESHI	1999	TC	Acetate hypertonique 2-3%	Préventif	36	46
Cohorte COBI	2016	TC	SSH 20%	Curatif	143	402

TC: traumatisme crânien, HTIC: hypertension intracrânienne

**Table 2 Critères de qualité des études sélectionnées**

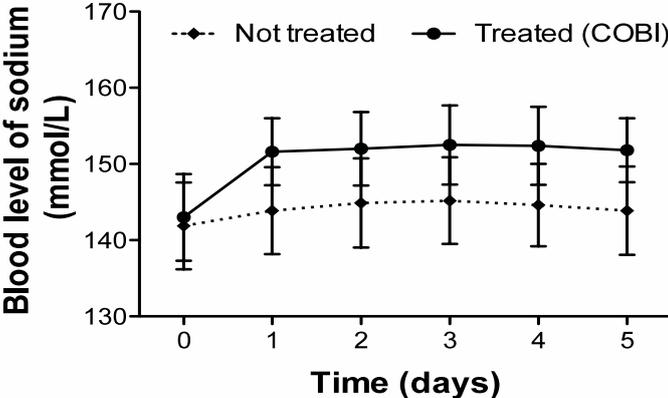
Premier auteur	année	Biais de sélection		Biais de suivi	Biais de détection	Biais d'attrition	Biais de rapport	Autres biais
		Randomisation	Allocation concealment	Double aveugle	Evaluation des résultats en aveugle	Données incomplètes	Sélection des données rapportées	Autres biais
HAUER	2011	-	-	-	-	+	+	-
ICHAH	2013	+	+	+	+	+	-	+
WAGNER	2011	-	-	-	-	+	+	-
FROELICH	2011	-	-	-	-	-	+	-
SHACKFORD	1998	+	+	+	+	-	+	+
TAN	2016	-	-	-	-	+	+	+
QURESHI	1999	-	-	-	-	+	+	-
Cohorte COBI	2016	-	-	-	-	+	+	+

**+ risque de biais faible, ? risque de biais douteux, - risque de biais élevé**

**Table 3 – Analyse de sensibilité à J28 ou mortalité intra hospitalière des essais évaluant l’osmothérapie continue**

	Nombre d’essais	Nombre de patients	RR [CI 95%]	P value	I <sup>2</sup>
<b>Essai randomisé</b>					
Oui	2	92	0.59 (0.19-1.80)	0.35	37%
Non	5	1163	0.70 (0.51-1.06)	0.03	15%
<b>Indication</b>					
Préventif	5	479	0.69 (0.35-1.34)	0.27	43%
Curatif	2	776	0.71 (0.50-1.00)	0.03	15%
<b>Solution saline hypertonique</b>					
Riche en chlore	5	1113	0.63 (0.47-0.85)	0.002	0%
Pauvre en chlore	3	142	1.22 (0.48-3.13)	0.67	39%

**FIGURE 1: Variation au cours du temps des natrémies chez les patients, traités ou non, par osmothérapie continue**



**FIGURE 2: Variation au cours du temps de la créatininémie (A) et de l'urémie (B) chez les patients, traités ou non, par osmothérapie continue**

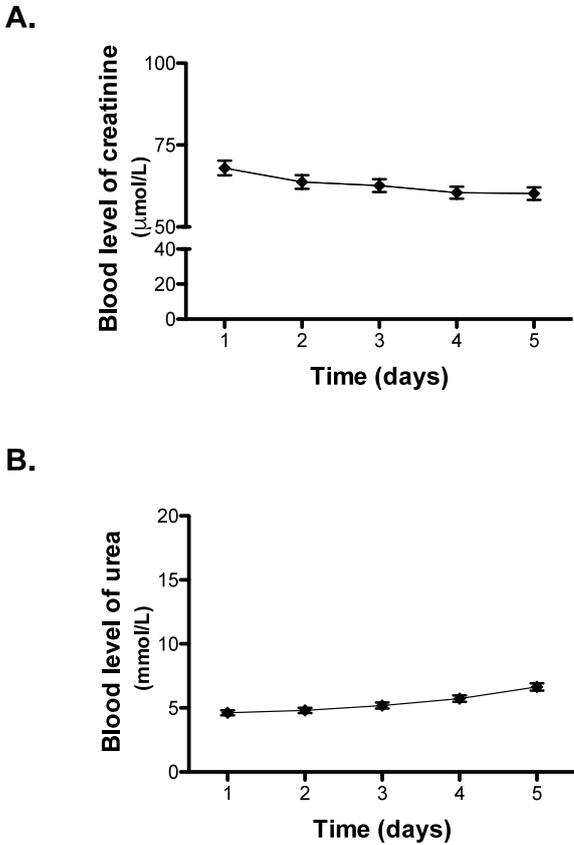


FIGURE 3: Organigramme de la revue de la littérature pour la méta-analyse

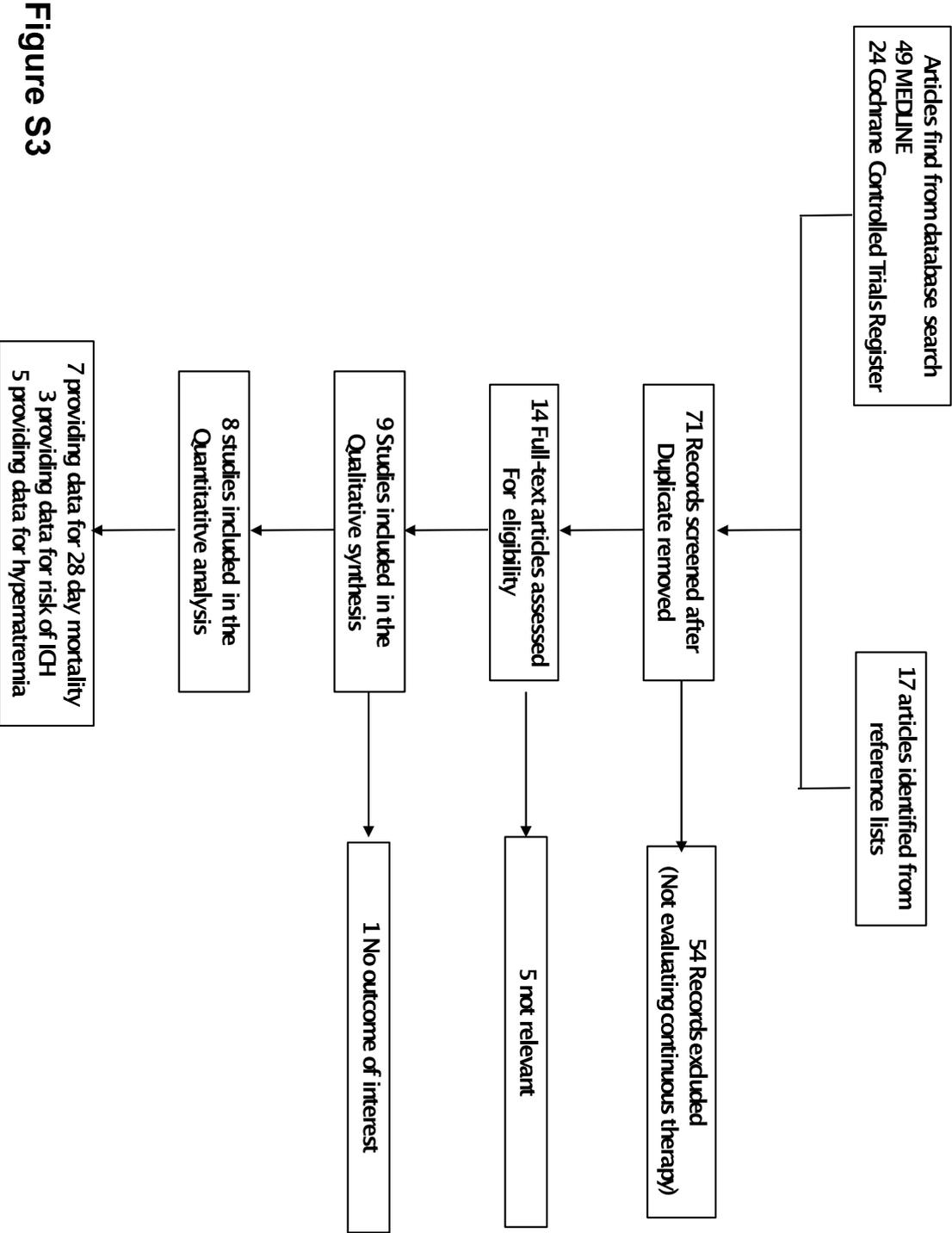
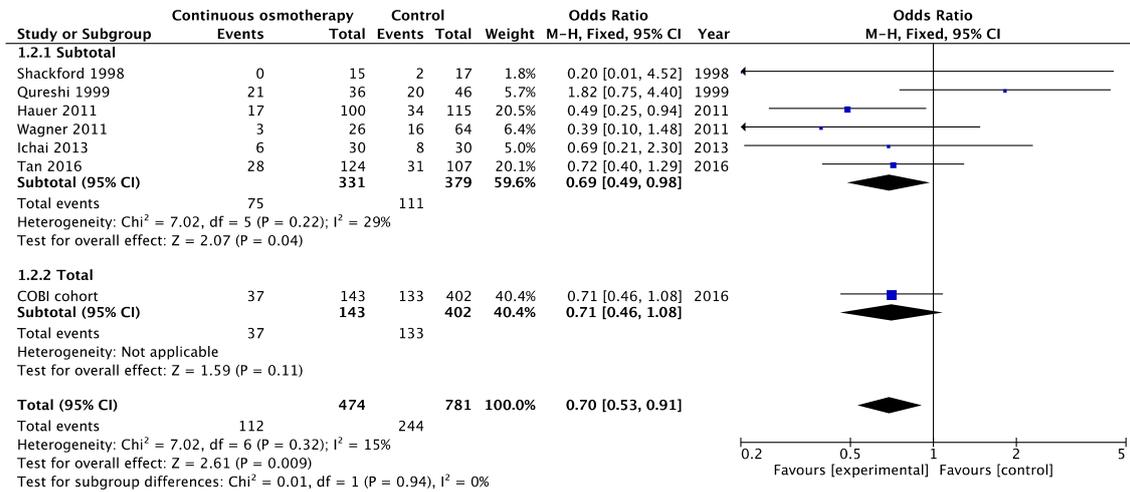


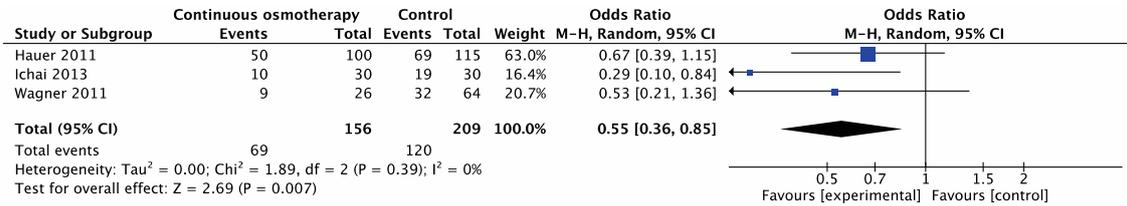
Figure S3

**Figure 4 : Forest plot : modèle à effets aléatoires : mortalité**

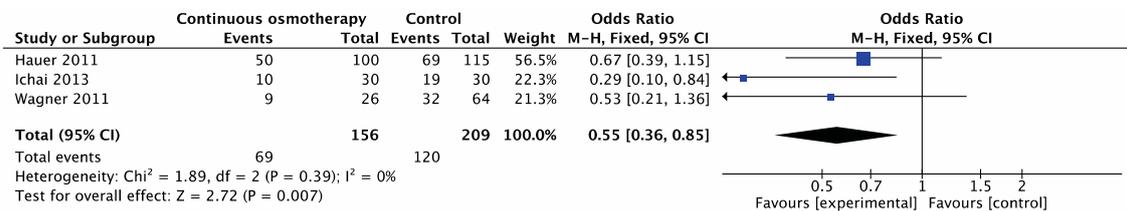


**FIGURE 5: Forest plot: modèles à effets fixes et à effets aléatoires : hypertension intracrânienne**

**A.**

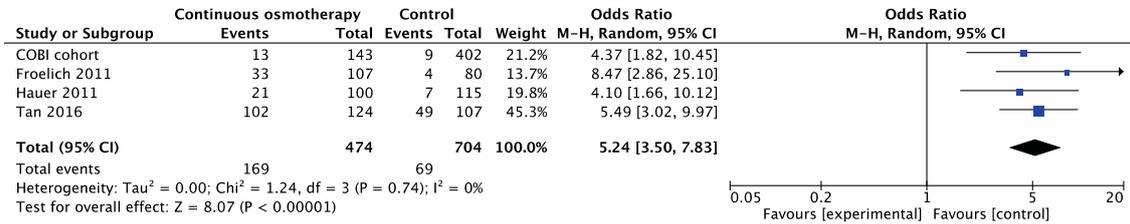


**B.**

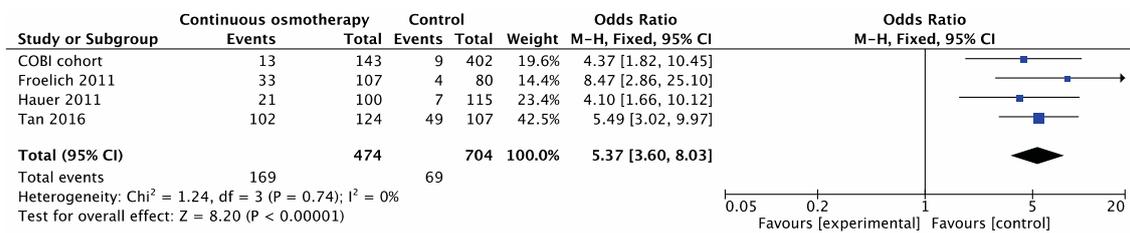


**Figure 6: Forest plot: modèle à effet fixe et modèle à effet aléatoire: hypernatrémies sévères**

**A.**



**B.**



## 8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Samet J, editor. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.
2. Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, Venkatesh B, Jones D, Higgins A, et al. Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in australia and new zealand. *J Trauma*. 2008 Apr;64(4):854–62.
3. Davidson GH, Hamlat CA, Rivara FP, Koepsell TD, Jurkovich GJ, Arbabi S. Long-term survival of adult trauma patients. *JAMA*. 2011 Mar 9;305(10):1001–7.
4. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B, CDBE2010 study group, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012 Jan;19(1):155–62.
5. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 1993 Feb;34(2):216–22.
6. Dutton RP, Stansbury LG, Leone S, Kramer E, Hess JR, Scalea TM. Trauma mortality in mature trauma systems: are we doing better? An analysis of trauma mortality patterns, 1997-2008. *J Trauma*. 2010 Sep;69(3):620–6.
7. Badri S, Chen J, Barber J, Temkin NR, Dikmen SS, Chesnut RM, et al. Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury. *Intensive Care Medicine*. 2012 Nov;38(11):1800–9.
8. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2471–81.
9. Andrews PJD, Citerio G, Longhi L, Polderman K, Sahuquillo J, Vajkoczy P, et al. NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease. *Intensive Care Medicine*. 2008 Aug;34(8):1362–70.
10. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Vol. 24 Suppl 1, *Journal of neurotrauma*. 2007. pp. S1–106.
11. Ichai C, Armando G, Orban J-C, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Medicine*. 2009 Mar;35(3):471–9.

12. Tyagi R, Donaldson K, Loftus CM, Jallo J. Hypertonic saline: a clinical review. *Neurosurg Rev.* 2007 Oct;30(4):277–89–discussion289–90.
13. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2014 Sep;2(9):706–16.
14. Roquilly A, Mahe PJ, Latte DDD, Loutrel O, Champin P, Di Falco C, et al. Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: a 9-year retrospective study. *Crit Care.* 2011;15(5):R260.
15. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. Singer M, editor. *PLoS Med.* 2008 Aug 5;5(8):e165–discussione165.
16. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011 Apr 21;364(16):1493–502.
17. Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JKJ, et al. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med.* 2015 Oct 7;:151007070032002–10.
18. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, Mirski M, Schnitzer MS, Hanley DF, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Critical Care Medicine.* 1998 Mar;26(3):440–6.
19. Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, Rogers FB, Osler TM, Clark DE. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma.* 1998 Jan;44(1):50–8.
20. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Care Medicine.* 2011 Mar;39(3):554–9.
21. Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev.* 2002 Apr;82(2):503–68.
22. Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, Rosenczweig E, Flet L, Mahe PJ, et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Crit Care.* 2013;17(2):R77.
23. Hauer E-M, Stark D, Staykov D, Steigleder T, Schwab S, Bardutzky J. Early continuous hypertonic saline infusion in patients with severe cerebrovascular

- disease. *Critical Care Medicine*. 2011 Jul;39(7):1766–72.
24. Ichai C, Payen J-F, Orban J-C, Quintard H, Roth H, Legrand R, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2013 Aug;39(8):1413–22.
  25. Wagner I, Hauer E-M, Staykov D, Volbers B, Dörfler A, Schwab S, et al. Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1540–5.
  26. Darmon M, Timsit J-F, Francais A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2510–5.
  27. Maggiore U, Picetti E, Antonucci E, Parenti E, Regolisti G, Mergoni M, et al. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2009;13(4):R110.
  28. Aiyagari V, Deibert E, Diringner MN. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *J Crit Care*. 2006 Jun;21(2):163–72.
  29. Darmon M, Pichon M, Schwebel C, Ruckly S, Adrie C, Haouache H, et al. Influence of early dysnatremia correction on survival of critically ill patients. *Shock*. 2014 May;41(5):394–9.
  30. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest*. 1983 Mar;71(3):726–35.
  31. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Härtl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2009 Apr;37(4):1433–41.
  32. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Critical Care Medicine*. 1998 Jul;26(7):1265–70.
  33. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1887–92.

L'osmothérapie contrôlée pour le traitement de l'hypertension intracrânienne post-traumatique. Une cohorte multicentrique prospective et une revue de la littérature

---

## RESUME

**Introduction :** L'hypertension intracrânienne (HTIC) est une cause majeure de décès après un traumatisme crânien. L'osmothérapie continue a été proposée pour le traitement de cette HTIC mais son efficacité reste controversée. Nous avons comparé la mortalité et le devenir à long terme des patients traumatisés crâniens traités ou non par osmothérapie continue.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons inclus les patients traumatisés crâniens (score de Glasgow <12 et lésion associée à la TDM cérébrale), de trois bases de données issues d'études multicentriques prospectives (Corti-TC, BI-VILI et ATLANREA). L'objectif primaire était la mortalité à 3 mois, ajustée sur des variables prédéfinies et sur les caractéristiques de base des patients, pour permettre de limiter les biais liés à des facteurs confondants. Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse a été réalisée incluant les études publiées entre 1966 et avril 2016.

**Résultats :** Sur les 1086 patients inclus, 545(51.7%) ont développé une HTIC (143 traités par osmothérapie continue, 402 non traités par osmothérapie continue). A 3 mois, 475(87.8%) des patients sans HTIC sont en vie, comparé à 106 (74.1%) des patients en HTIC traités et 265 (65.9%) des patients en HTIC non traités par osmothérapie continue ( $p=0,001$  et  $<0,001$  respectivement). Chez les patients en HTIC, le risque relatif de survie à 3 mois sous osmothérapie continue était de 1.43 (IC 95%, 1-2.06,  $p=0,05$ ). Le hazard ratio ajusté pour la survie à 3 mois était à 1.72 (IC95% 1.34-2.20,  $p<0.001$ ) en score de propension et à 1.94 (IC95% 1.32-2.86,  $p<0.001$ ) en analyse multivariée. A 3 mois, le GOS était supérieur chez les patients traités par osmothérapie continue ( $p=0.01$ ). La méta-analyse incluant 1304 patients issus de 8 études suggérait que l'osmothérapie continue était associée à une diminution de la mortalité en réanimation (intervention 112/474 décès (23.6%) versus contrôle 244/781 (31.2%), OR 0.70 (IC95% 0.51-0.96),  $p=0.03$   $I^2=15\%$ ).

**Conclusion :** L'osmothérapie continue pour le traitement de l'HTIC était associée à une amélioration de la survie ajustée à 3 mois. Ce résultat était renforcé par une revue de la littérature et une méta-analyse.

## MOTS-CLES

Traumatisme crânien – Hypertension intracrânienne – Osmothérapie continue