



Effet du glycérotone sur l'œdème cérébral post-traumatique.

Glycerotone effect in brain edema after traumatic brain injury.

H RANDRIANAMBININA ^{(1)*}, A R N RAMAROLAHY ⁽¹⁾, F RANDRIANAMBININA ⁽¹⁾, A T RAJAONERA ⁽¹⁾, B RAKOTOAMBININA ⁽²⁾

⁽¹⁾ Service de Réanimation Chirurgicale, Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Ampefiloha, 101 Antananarivo Madagascar

⁽²⁾ Assistance publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Accepté le 03 février 2015
Disponible en ligne le 01^{er} mars 2016

RESUME

Objectif : Evaluer l'efficacité d'un médicament dit « glycérotone » dans l'osmothérapie d'un œdème cérébral secondaire à un traumatisme crânien. **Matériel et méthodes :** Etude de cohorte de type exposés-non exposés des traumatisés crâniens présentant un œdème cérébral pendant une période de quatre ans allant de janvier 2010 au mois de décembre 2013, réalisée dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU-Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA), Antananarivo Madagascar. Les patients exposés (groupe 1 ou G1) sont ceux qui ont reçu du glycérotone pour l'osmothérapie et les patients non exposés (groupe 2 ou G2) sont ceux qui n'ont pas reçu du glycérotone. Ainsi nous avons pris comme événement positif les améliorations des signes cliniques des patients. **Résultats :** Nous avons colligé 90 patients dont 66 patients sont sous glycérotone (G1) et 24 patients ne l'ont pas eu (G2), avec une prédominance masculine (68%). L'âge moyen de notre population d'étude est de 28 ans. Une amélioration de l'échelle de Glasgow était observée à partir de J5 (RR=2,25, $p=0,032$), ainsi qu'une amélioration de l'état hémodynamique (RR=2,01, $p=0,044$) chez le G1 or il n'y avait pas de modification significative de l'osmolarité plasmatique. La glycérotone constitue un facteur protecteur sur le décès des patients traumatisés crâniens à partir de J3 de traitement (RR=0,217, $p=0,0005$). **Conclusion :** A l'issue de cette étude, la glycérotone a un effet bénéfique notable sur le pronostic des patients présentant un œdème cérébral post traumatique.

Mots clés : Glycérotone, Œdème cérébral, Osmothérapie, Traumatisme crânien.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effectiveness of the "glycerotone" in osmotherapy of cerebral edema secondary to traumatic brain injury. **Methods:** A cohort study with cerebral edema for a period of four years from January 2010 until December 2013, the exposed patients (group 1 or G1) are those who received glycerotone for osmotherapy and the non-exposed patients (group 2 or G2) are those who have not received glycerotone. So we took as a positive event the improvements of clinical manifestations of the trauma patients. **Results:** We collected 90 patients including 66 patients in the glycerotone group (G1) and 24 patients in the non-exposed group (G2), with a male predominance (68%). The average age of our study population was 28 years. An improvement in the Glasgow Coma Scale was observed from the 5th day of the treatment (RR=2.25, $p=0.032$) and improved hemodynamic status (RR=2.01, $p=0.044$) in the G1 or there was no significant change in plasma osmolarity. The glycerotone constitute a protective factor in the death of brain trauma patients from the 3rd day of treatment (RR=0.217, $p=0.0005$). **Conclusion:** At the end of our study, we were able to evoke the Glycérotone has a beneficial effect on the prognosis of patients with post-traumatic cerebral edema.

Keywords: Cerebral edema, Glycerotone, Osmotherapy, Traumatic brain injury.

INTRODUCTION

Les accidents de circulation sont les phénomènes les plus rencontrés à Madagascar [1]. Le traumatisme crânien constitue alors le motif d'admission le plus fréquent dans les services des urgences. De l'année 2000 à 2006, 363 cas ont été colligés au sein du service des Urgences Chirurgicales du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA) Antananarivo, traduisant ainsi une fréquence de un cas tous les trois jours [2]. Il représente encore une cause majeure de décès et un handicap important des accidentés malgré une évolution de sa prise en charge au cours de ces 20 dernières années. Cette prise en charge est une préoccupation longtemps connue par les neurochirurgiens ainsi que les réanimateurs, mais il y a toujours quelques mis au point à faire pour pouvoir l'améliorer de façon optimale [3]. Et l'osmothérapie s'avère nécessaire dans la plupart des cas de ces traumatisés crâniens.

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un

médicament dit « glycérotone » dans l'osmothérapie d'un œdème cérébral secondaire à un traumatisme crânien au sein du CHU-Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA) Antananarivo Madagascar.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte des traumatisés crâniens présentant un œdème cérébral pendant une période de quatre ans allant de janvier 2010 au mois de décembre 2013, réalisée au service de Réanimation Chirurgicale du CHU-JRA Antananarivo.

Du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, et de l'Université d'Antananarivo, Madagascar.

*Auteur correspondant :

Dr. RANDRIANAMBININA Hajanirina

Adresse : Service de Réanimation Chirurgicale
Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy
Andrianavalona, Ampefiloha
B.P. 4150, Antananarivo Madagascar

Téléphone : +261 32 42 886 47

E-mail : hajanirina_r@yahoo.fr

Nous avons pris comme patients exposés (groupe 1 ou G1), les patients qui ont reçu du glycérotone pour l'osmothérapie et les patients non exposés (groupe 2 ou G2) ceux qui n'ont pas reçu du glycérotone. Ainsi, nous avons pris comme évènement positif l'amélioration des signes cliniques des patients tels l'échelle de Glasgow pour la conscience, l'état hémodynamique, l'osmolarité plasmatique et la sortie de la réanimation. Sont inclus dans cette étude : les patients traumatisés crâniens graves isolés, tout âge confondu, de classe ASA (American Society of Anesthesiologist) I, présentant une altération de la conscience à l'entrée ($GCS \leq 08$), qui ont bénéficié d'un scanner cérébral initial, muni de dossiers médicaux complets avec des examens biologiques initial et de contrôle complet : l'ionogramme sanguin, la glycémie, l'urémie. Nous n'avons pas inclus les patients sans scanner cérébral initial, les patients présentant un hématome intracrânien opéré d'urgence, avec une notion de tares associées et les examens biologiques incomplets.

Les variables étudiés sont l'âge et le genre des patients, le mécanisme du traumatisme, le score de Glasgow et l'état hémodynamique des patients à J1, J3, J5 et J8, l'osmolarité plasmatique à J1, J3 et J5, l'évolution clinique des patients. Le protocole thérapeutique à étudier est : osmothérapie par le Mannitol 20% en intraveineuse lente avec une posologie de 0,25 à 1g/kg de poids (100cc toutes les 06h chez l'adulte et 50cc toutes les 06h chez l'enfant) pendant 48 à 72h, puis relais par le Glycérotone par voie orale et à l'aide de gavage si patient inconscient avec une posologie de 15,85 mg ou 25ml/10kg/12h.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R dont une valeur de $p \leq 0,05$ est significative avec un intervalle de confiance à 95%. Le risque d'erreur alpha étant évalué à 20%.

RESULTATS

Au total, nous avons inclus 90 patients dont 66 patients sont sous Glycérotone (G1) et 24 patients dans le groupe non-exposés (G2).

Dans les deux groupes, le genre masculin prédomine (68% des patients de genre masculin vs 32% de genre féminin), avec un sexe ratio de 2,13. L'âge moyen de nos patients est de 28 ans, avec des extrêmes de 05 ans et de 82 ans (cf. Figure 1).

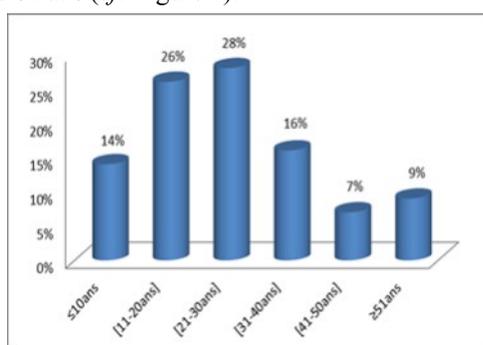


Fig. 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Concernant les mécanismes de l'accident, nos patients sont surtout victimes de l'accident de circulation, de l'accident à responsabilité civile, notamment les agressions diverses et d'accident domestique dont les chutes (cf. Figure 2).

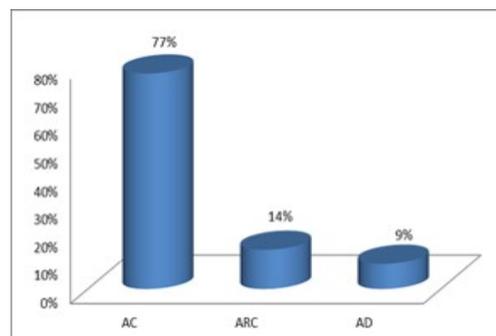


Fig. 2 : Répartition des patients selon le mécanisme de l'accident (AC=Accident de circulation ; ARC=Accident à responsabilité civile ; AD=Accident domestique).

Le score de Glasgow des patients à l'entrée varie de 03 à 08 (cf. Tableau I).

Tableau I : Risque relatif de l'échelle de Glasgow des patients (n^* : nombre de patients ayant présenté une amélioration de l'état de conscience dans chaque groupe).

Jour du traitement	G1 (n^*)	G2 (n^*)	RR [IC _{95%}]	p-value
J1	0	0	0,048 [0,003-0,864]	0,039
J3	10	4	0,921 [0,314-2,700]	0,881
J5	54	6	2,25 [1,071-4,728]	0,032
J8	55	6	2,272 [1,082-4,772]	0,030

La majorité des patients de notre étude (75,5%) présentent une pression artérielle légèrement abaissée avec une moyenne de la pression artérielle moyenne (PAM) de 75 mmHg. Elle varie de 35 à 100 mmHg (cf. Tableau II).

Tableau II : Risque relatif de l'état hémodynamique des patients (n^* : nombre de patients ayant présenté une amélioration de l'état hémodynamique dans chaque groupe).

Jour du traitement	G1 (n^*)	G2 (n^*)	RR [IC _{95%}]	p-value
J1	0	0	0,048 [0,003-0,864]	0,039
J3	11	4	1 [0,346-2,885]	1
J5	55	7	2,01 [1,019-3,975]	0,044
J8	55	6	2,272 [1,082-4,772]	0,030

Il y a une hypoosmolarité plasmatique quand l'osmolarité est inférieure à 290 mOsm/ml et une hyperosmolarité plasmatique quand l'osmolarité est supérieure à 310 mOsm/ml (cf. Tableau III).

Nous avons obtenu au total un taux de mortalité de 18,2% dans le groupe 1, tandis que 84,4% dans le groupe 2 pendant le suivi de J0 à J8 d'hospitalisation en réanimation.

Tableau III : Risque relatif de l'osmolarité plasmatique des patients (n* : nombre de patients ayant présenté une hyperosmolarité plasmatique dans chaque groupe).

Jour du traitement	G1 (n*)	G2 (n*)	RR [IC _{95%}]	p-value
J1	0	0	0,048 [0,003-0,864]	0,039
J3	0	0	0,048 [0,003-0,864]	0,039
J5	11	0	7,371 [0,450-12,670]	0,161
J8	16	1	2,272 [1,082-4,772]	0,185

Tableau IV : Risque relatif des patients décédés (n* : nombre de patients décédés dans chaque groupe).

Jour du traitement	G1 (n*)	G2 (n*)	RR [IC _{95%}]	p-value
J1	0	0	0,048 [0,003-0,864]	0,039
J3	6	15	0,217 [0,091-0,513]	0,0005
J5	12	18	0,359 [0,192-0,672]	0,001
J8	12	20	0,339 [0,183-0,624]	0,0005

DISCUSSION

Dans la littérature, l'osmothérapie tient une grande place dans le traitement de l'œdème cérébral. Ce traitement consiste à une administration de solutions à charge osmolaire élevée pour réduire l'œdème cérébral par phénomène d'osmose [4-7]. Plusieurs essais cliniques ont évoqués que ces solutions ne sont pas efficaces en administration seule, l'association de mannitol et de soluté salé hypertonique est la plus utilisée dans ce cadre [5-6, 8-9]. Et notre étude consiste à l'utilisation d'une autre association de solutions comme osmothérapie qui sont le mannitol et le glycérotone.

Le but du traitement est de diminuer l'œdème cérébral. Son efficacité est surtout évaluée par un scanner de contrôle et la mesure de la pression intracrânienne [7-8, 10-12]. Dans notre étude, cette évaluation est basée sur l'amélioration de l'état neurologique du patient à l'aide de l'échelle de Glasgow du fait de la difficulté d'accès au scanner cérébral de contrôle ainsi que l'impossibilité du doppler crânien.

Nous avons noté une prédominance masculine représentant 68% des cas qui est liée à la principale cause du traumatisme qui est l'accident de circulation. Dans la littérature, cette répartition de genre est identique à d'autres pays en Europe selon la conférence d'ANAES [13]. De même, aux Etats-Unis, ce traumatisme atteint plus les hommes que les femmes [4, 14-15]. Cet accident touche les sujets jeunes dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans représentant 28% des cas. Nous avons pu montrer dans cette étude que l'association de mannitol et de glycérotone est fortement associée à l'amélioration de la conscience avec un risque relatif évalué à 2,272 ($p=0,03$) à J8 de l'osmothérapie, ainsi qu'à l'amélioration de l'état hémodynamique des patients présentant un œdème cérébral post-traumatique. Celles

ci apparaissent dès le cinquième jour de traitement. Ces paramètres permettent l'évaluation de l'efficacité de l'osmothérapie dans notre étude par défaut du scanner de contrôle. Par contre, il n'y avait pas de corrélation significative entre la variation de l'osmolarité plasmatique et l'administration du glycérotone. Mais dans de nombreuses littératures, cette association médicamenteuse entraîne une augmentation de l'osmolarité plasmatique [16-20]. Notre étude a pu montrer aussi que le glycérotone constitue un facteur protecteur contre le décès suite à un œdème cérébral chez les traumatisés crâniens graves car le risque relatif a été évalué à 0,339 à J8 (c'est-à-dire à la fin de l'évaluation) avec $p=0,0005$. Cette corrélation est aussi démontrée dans de nombreuses études européennes [4, 7, 20].

CONCLUSION

Le traumatisme crânien grave constitue encore un problème de santé publique à Madagascar du fait de sa morbidité et de sa mortalité élevées. Sa prise en charge doit être la plus précoce possible. Elle est donc basée sur l'adéquation de la prise en charge pré-hospitalière.

Concernant la prise en charge hospitalière, il est démontré à travers notre étude que l'utilisation de mannitol en intraveineuse lente pendant 48 à 72 heures, puis relai par le glycérotone par voie orale soit satisfaisante dans le traitement de l'œdème cérébral post-traumatique. Cet effet est observé à partir du cinquième jour du traitement.

REFERENCES

- Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, et al. Prevention of secondary ischemic insult after severe head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2086-95.
- Raoelijaona L. Facteurs pronostiques de mortalité précoce des traumatismes crâniens admis au service de Réanimation Chirurgicale du CHU/JRA Antananarivo. Antananarivo : Thèse de Médecine, 2008;8176:80.
- Bernard A et Col. Hématomes intracrâniens et contusions cérébrales : aspects neurochirurgicaux. CHU de Marseille, 1999 : 1.
- Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurgical focus* 2007, 22: 5-12.
- Nout YS, Mihai G, Tovar CA, Schmalbrock P, Bresnahan JC, Beattie MS. Hypertonic saline attenuates cord swelling and edema in experimental spinal cord injury: a study utilizing magnetic resonance imaging. *Crit Care Med* 2009;37:2160-66.
- Zeng HK, Wang QS, Deng YY, et al. Hypertonic saline ameliorates cerebral edema through downregulation of aquaporin-4 expression in the astrocytes. *Neuroscience* 2010;166:878-85.
- Stoll M, Hagen T, Bartylla K, Weber M, Jost V, Treib J. Changes of cerebral perfusion after osmotherapy in acute cerebral edema assessed with perfusion weighted MRI. *Neurol Res* 1998;20:474-78.
- Huang LQ, Zhu GF, Deng YY, et al. Hypertonic saline alleviates cerebral edema by inhibiting microglia-derived TNF- α and IL-1 β -induced Na-K-Cl cotransporter up-regulation. *J Neuroinflamm* 2014;11:102-8.
- Payen JF, Fauvage B, Lavagne P, Falcon D. Traitement de l'œdème cérébral. Conférences d'actualisation de la SFAR 2001;1:651-76.

10. Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic saline solution in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Critical Care Med* 2000;9(28):3301-13.
11. Dechambenoit G. Campus Numérique de Neurochirurgie. Collège des Enseignants, Société Française de Neurochirurgie, 2006.
12. Marmarou A, Fatouros PP, Barzo P, et al. Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head – injured patients. *J Neurosurg* 2000;93:183-93.
13. Lane PL, Skoretz TG, Doig G, Girotti MJ. Intracranial pressure monitoring and outcomes after traumatic brain injury. *Can J Surg* 2000;43:442-48.
14. Sfar, Anaes. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. Recommandations pour la pratique clinique. Quelles sont les indications et les modalités des traitements médicaux de l'hypertension intracrânienne des traumatismes crâniens graves ? *Ann Fr Anesth Réanim*, 1999 ; 18 : 108-22.
15. Dechambenoit G. Campus Numérique de Neurochirurgie. Collège des Enseignants, Société Française de Neurochirurgie, 2006.
16. Degos V, Lescot T, Abdenour L, Parybasset L. Controverses thérapeutiques concernant la prise en charge du patient traumatisé crânien sévère. *Les Essentiels* 2005:419-32.
17. www.Medix.Free.Fr/sim/pharmacologie.php. Glycérol: Glycéro-
tone, 2003.
18. Dorosz Ph. Anti-oedémateux cerebral. Paris : Guide pratique des médicaments, 23^{ème} édition, 2003.
19. Allain P. Les Médicaments. Pharmacologie, 3ème édition, 2008.18. Dorosz Ph. Anti-oedémateux cerebral. Paris : Guide pratique des médicaments, 23^{ème} édition, 2003.
20. Dorosz Ph. Interaction médicamenteuse. Paris : Guide pratique des Interactions médicamenteuses, 5^{ème} édition, 2003.