

# **OSMOTHÉRAPIE : POURQUOI FAUT-IL PLUS ?**

Bernard Vigué, Pierre-Etienne Leblanc  
Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général  
Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex.

## **INTRODUCTION**

Nous savons tous que l'indication élective et urgente de l'osmothérapie est l'engagement cérébral, situation équivalente à un arrêt de la circulation cérébrale, mis en évidence par l'apparition d'au moins une mydriase aréactive. L'augmentation brutale de l'osmolarité sanguine induite par ce traitement permet d'attirer l'eau cérébrale, diminuant le volume cérébral et donc l'hypertension intracrânienne (HTIC). Cette diminution permet l'augmentation rapide de la pression de perfusion cérébrale (PPC) et un retour du débit sanguin cérébral (DSC).

Nous savons aussi que cette indication est une constante des recommandations pour la pratique clinique (RPC) [1-2]. Le texte des recommandations françaises est particulièrement clair : l'osmothérapie est indiquée en cas « de signes d'engagement ou d'aggravation neurologique non attribuables à une cause systémique » [2].

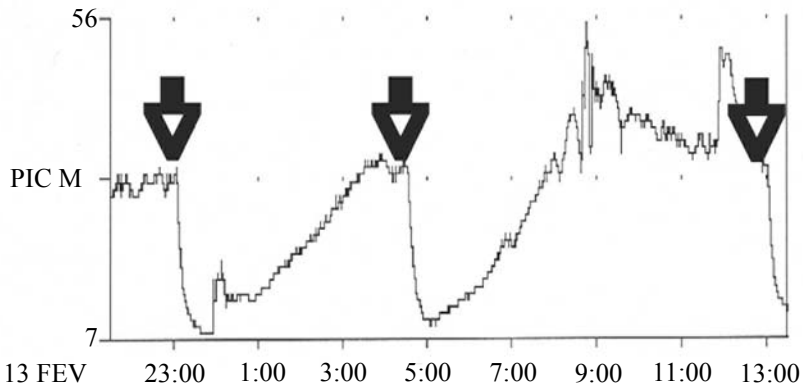
Depuis les années 60, le produit de choix utilisé pour l'osmothérapie intraveineuse est le mannitol (dérivé alcool d'un sucre, le mannose). Ce choix est lié aux propriétés du produit : facilité de préparation, stabilité en solution et absence de toxicité. La perméabilité de la barrière hémato encéphalique (BHE) non lésée au mannitol est très faible comme le prouve un coefficient de réflexion élevé (0,9), proche de 1. Depuis la fin des années 80, le chlorure de sodium sous forme de sérum salé hypertonique -BHE imperméable : coefficient de réflexion à 1- lui dispute le leadership dans le contrôle urgent de l'HTIC.

L'osmothérapie a récemment fait l'objet de nombreuses recherches et études cliniques autour d'éventuelles nouvelles indications : contrôle du choc hémorragique avec ou sans traumatisme crânien, contrôle chronique d'une HTIC par induction d'une hyperosmolarité sanguine permanente. Quel que soit l'avenir des études en cours et les discussions dans la littérature sur ces indications, elles ne doivent pas nous faire perdre de vue l'énorme intérêt de l'utilisation en

urgence de l'osmothérapie pour rétablir un DSC insuffisant et diminuer le temps d'ischémie cérébrale.

## 1. LES PREUVES DE LA BAISSSE DE LA PIC :

Il est démontré que l'osmothérapie baisse la pression intracrânienne (PIC) (Figure 1) [3].



**Figure 1 :** Modifications de la pression intracrânienne après osmothérapie, ici l'apport d'osmoles est lié à la prescription d'urée dans la sonde gastrique (flèches).

Les effets les plus précisément connus sont ceux du mannitol. Le délai pour obtenir l'effet maximum est de 10 à 15 minutes après la perfusion [4-7]. La durée (retour aux valeurs initiales) varie, suivant la dose perfusée, de 60 à 180 minutes [4-7].

Le mécanisme d'action principal est dépendant de l'effet osmotique et des particularités de la BHE. L'augmentation temporaire de l'osmolarité plasmatique entraîne un passage d'eau interstitielle vers le secteur plasmatique diminuant ainsi le volume du parenchyme cérébral et donc la PIC. Il existe une corrélation liant l'augmentation de l'osmolarité sanguine et la dose de mannitol prescrite : osmolarité à 60 minutes =  $300 + (7 \times \text{dose en g.Kg}^{-1} \text{ de mannitol})$ , ( $r^2 = 0,98$ ) [5]. Cette augmentation d'osmolarité sanguine engendre une force d'attraction de l'eau très importante, équivalente à 19 mmHg pour une variation de 1 milliosmole, avec une corrélation significative entre l'augmentation de l'osmolarité sanguine et la diminution de l'eau cérébrale [5]. Le volume d'eau cérébrale ainsi prélevé permet de diminuer le volume intracrânien et de diminuer une PIC élevée.

D'autres hypothèses existent comme une vasoconstriction cérébrale, notamment veineuse, diminuant ainsi volume sanguin cérébral et PIC. Pour la plupart des auteurs c'est l'effet osmotique propre sur le cerveau qui est l'effet principal. Cependant il n'est applicable en théorie qu'aux zones cérébrales saines non touchées par le traumatisme et dont la BHE est a priori intacte. L'intégrité de la BHE dans les zones contuses est discutée. Il semble que même dans ces zones, la BHE pourrait être imperméable et donc sensible aux variations osmolaires [8]. En fait, la perméabilité de la BHE pourrait être variable dans le temps. Cette variabilité pourrait expliquer les effets contraires de l'osmothérapie parfois constatés dans des zones pathologiques [3, 8-10]. Les recherches cliniques utilisant de nouveaux

moyens iconographiques (IRM) permettant d'apprécier l'état de la BHE et le type d'œdème nous apporteront d'avantage d'informations dans l'avenir.

Confirmant une étude animale [4], une étude clinique compare les effets du mannitol et du sérum salé hypertonique à doses équiosmolaires sur l'HTIC (PIC > 20mmHg) de patients traumatisés crâniens graves [7]. Le protocole consiste à perfuser chez le même patient, de façon randomisée, soit 200 ml de mannitol à 20 % -249 milliosmoles- soit 100 ml de sérum salé hypertonique à 7,5 % -250 milliosmoles- (sérum salé dans une solution de dextran à 6 %). Les résultats trouvent, alors qu'il n'existe pas de différence d'osmolarité sanguine dans les 2 situations, un effet maximum à 10 minutes (diminution de la PIC) plus important et un temps de retour à la PIC initiale statistiquement plus long (150 min versus 90 min) avec le sérum salé hypertonique. Quatre heures après la fin de la perfusion, l'apparition d'une polyurie est évidente avec le mannitol (150 ml.h<sup>-1</sup>), non présente avec le sérum salé (100 ml.h<sup>-1</sup>) pour des osmolarités sanguines (309 versus 309 mmol.l<sup>-1</sup>) mais aussi urinaires (641 versus 680 mmol.l<sup>-1</sup>) comparables. Par une absence de polyurie (donc un moindre risque d'hypovolémie), un effet sur la PIC supérieur avec une durée d'action plus importante, cet article tend à démontrer un intérêt supérieur du sérum salé hypertonique par rapport au mannitol. Cependant aucune hypothèse théorique ne permet de comprendre ces différences retrouvées. De plus, des études supplémentaires, (l'influence pronostique à long terme du sérum salé hypertonique injecté) sont nécessaires avant de modifier les traitements de première ligne des recommandations cliniques. Mais le sérum salé hypertonique est, d'ores et déjà, une alternative possible au mannitol : en situation préhospitalière ou après échec thérapeutique du mannitol.

## 2. L'EFFET SUR L'HÉMODYNAMIQUE PÉRIPHÉRIQUE

Dans toutes les situations d'à-coups osmolaires brutaux (sérum salé hypertonique, iode ou mannitol [11]), des hypotensions transitoires ont été signalées. Cependant, en situation d'extrême gravité, il n'a pas été décrit de variation significative de PAM [12]. En l'absence de diminution de la pression artérielle moyenne (PAM), la baisse de la PIC provoque alors une augmentation de la pression de perfusion (PPC = PAM-PIC).

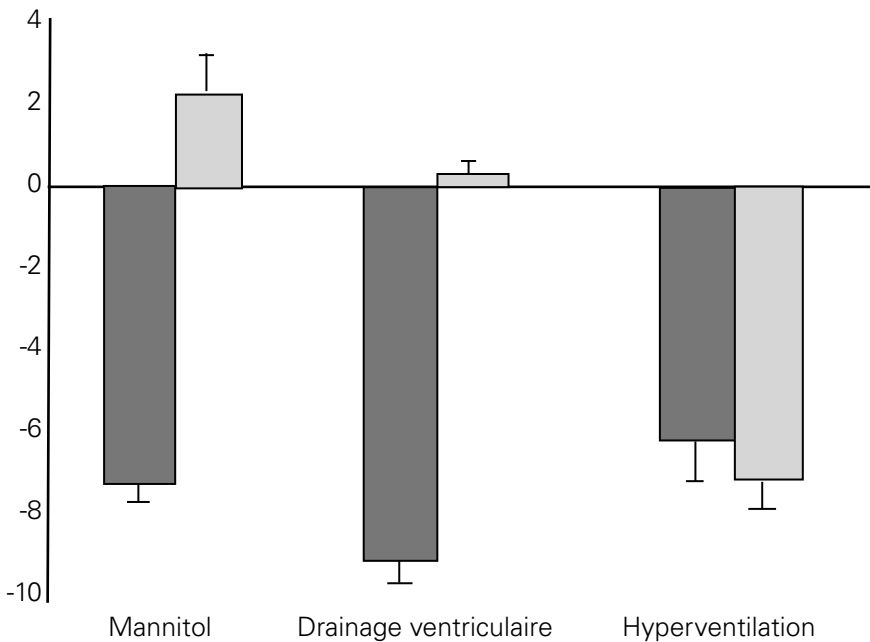
Les effets périphériques de l'osmothérapie ne sont pas à négliger : augmentation du débit cardiaque par augmentation du retour veineux et augmentation de l'inotropisme. Ces effets ont surtout été étudiés avec le sérum salé hypertonique dans les situations de choc hémorragique. Alors que l'effet sur la PIC est maximum en 15 minutes, les effets périphériques sont immédiats (augmentation de la pression veineuse centrale et du débit cardiaque).

Il est important de noter que la perfusion préhospitalière systématique d'un produit hyperosmolaire chez des patients associant traumatisme crânien et hypotension artérielle ne modifient pas leur pronostic comparé à un groupe de patients perfusés avec du Ringer-lactate [13]. Le risque d'ischémie cérébrale préhospitalier touche moins de la moitié des patients traumatisés crâniens graves [14] et la PAM n'est pas toujours le meilleur indicateur de ce risque [15]. Mettre en évidence une baisse de PPC et donc de DSC chez un patient n'est pas facile en l'absence de tout indicateur paraclinique précis. Le Doppler transcrânien pourrait jouer ce rôle [16]. Tant que ceci n'est pas précisément codifié,

on comprend que l'indication de l'osmothérapie dans les recommandations soit réservée aux signes cliniques : « signes d'engagement (mydriase) ou aggravation neurologique non attribuables à une cause systémique » [1-2].

### 3. LES PREUVES DE L'AMÉLIORATION DU DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL (DSC)

Diminuer la PIC n'est pas systématiquement synonyme d'une augmentation du DSC. L'hyperventilation ou l'hypocapnie par la constriction des artérols cérébrales diminue le volume sanguin cérébral et diminue donc la PIC sans toutefois augmenter le DSC. La comparaison de trois thérapeutiques connues pour diminuer la PIC (hyperventilation, soustraction de LCR et osmothérapie) met bien en évidence les différentes conséquences sur le DSC (Figure 2) [17]. Seul le traitement hyperosmolaire augmente la  $SvjO_2$ , reflet indirect du DSC. D'autres preuves d'une augmentation du DSC global existent après osmothérapie au mannitol [18-19]. Plusieurs études ont montré l'amélioration des signes neurologiques (augmentation du GCS et/ou régression des mydriases aréactives) après mannitol soulignant l'intérêt immédiat du rétablissement du DSC [19-22].



**Figure 2 :** Comparaison de trois thérapeutiques différentes (perfusion de mannitol, drainage ventriculaire et hyperventilation) sur la baisse de PIC (rectangles noirs) et sur les variations concomitantes de  $SvjO_2$  (rectangles gris). Les variations de  $SvjO_2$  sont, à métabolisme inchangé, le témoin des modifications du débit sanguin cérébral [17].

L'augmentation du DSC par l'osmothérapie est prouvée dans toutes les situations d'HTIC importantes où le DSC devient insuffisant pour maintenir les apports nécessaires aux besoins métaboliques du cerveau, et ce, quel que soit le mécanisme d'agression du cerveau : traumatisme mais aussi hémorragie sous-arachnoïdienne [23] ou accident vasculaire cérébral ischémique [10, 24].

Toutes les études soulignent l'effet limité de l'osmothérapie dans le temps, dépendant des différences osmolaires sanguine et cérébrale [3-7]. Même si ce temps d'augmentation du DSC est limité, il est précieux pour organiser un traitement plus définitif. Par exemple, pour la chirurgie des hématomes sous- ou extra-duraux, nous pouvons déduire de la littérature que 90 min de mydriase aréactive entraîne l'irréversibilité des lésions [25-26], alors, qu'après osmothérapie suivi d'une régression des mydriases, le temps au-delà duquel les lésions sont le plus souvent irréversibles est de 3-4 heures [27]. L'osmothérapie en rétablissant temporairement le DSC (régression des mydriases) [20-21, 27] donne un temps précieux à l'équipe médicale pour organiser un traitement salvateur plus durable.

#### 4. LE REGAIN D'INTÉRÊT RÉCENT

L'intérêt du traitement et ses limites ont été très clairement mis en évidence ces dernières années par les travaux de Cruz et al. [20-22]. Les deux premières études, multicentriques, examinent deux situations chirurgicales urgentes : l'hématome sous-dural et la contusion parenchymateuse [20-21]. Dès le diagnostic et l'indication opératoire posés, la randomisation consiste à comparer la dose habituelle recommandée ( $0,7 \text{ mg.Kg}^{-1}$ ) à une dose double ( $1,4 \text{ mg.Kg}^{-1}$ ). Les groupes « mannitol fortes doses » ont un nombre significativement plus élevé de régressions de mydriases avant chirurgie ainsi que de meilleurs résultats sur le pronostic à 6 mois par rapport aux groupes « mannitol dose normale ». Par exemple, les patients atteints d'hématomes sous-duraux aigus récupèrent de façon satisfaisante dans 70 % des cas dans le groupe forte dose versus 50 % dans le groupe dose normale. Il est important de noter que dans cette étude, l'évacuation chirurgicale est réalisée dans les 3 heures post-traumatiques ( $2,6 \pm 0,4\text{h}$  versus  $2,8 \pm 0,5\text{h}$ ). Par ailleurs, l'importance de la diurèse induite par le mannitol est compensée par la prescription systématique d'une expansion volémique adaptée à la dose utilisée [20-22].

La 3<sup>e</sup> étude renforce l'idée que l'osmothérapie forte dose peut permettre de sortir des patients d'une impasse thérapeutique [22]. Les patients étudiés sont traumatisés crâniens graves avec un GCS à 3 et une mydriase aréactive bilatérale. Dans cette situation clinique dramatique, l'introduction rapide d'un traitement forte dose, permet de meilleurs résultats pronostiques comparés au traitement usuel (43 % versus 10 %,  $p < 0,02$ ). Cette amélioration du pronostic est obtenue conjointement avec une fréquence significativement plus grande de régression des mydriases dans le groupe forte dose ( $p < 0,02$ ).

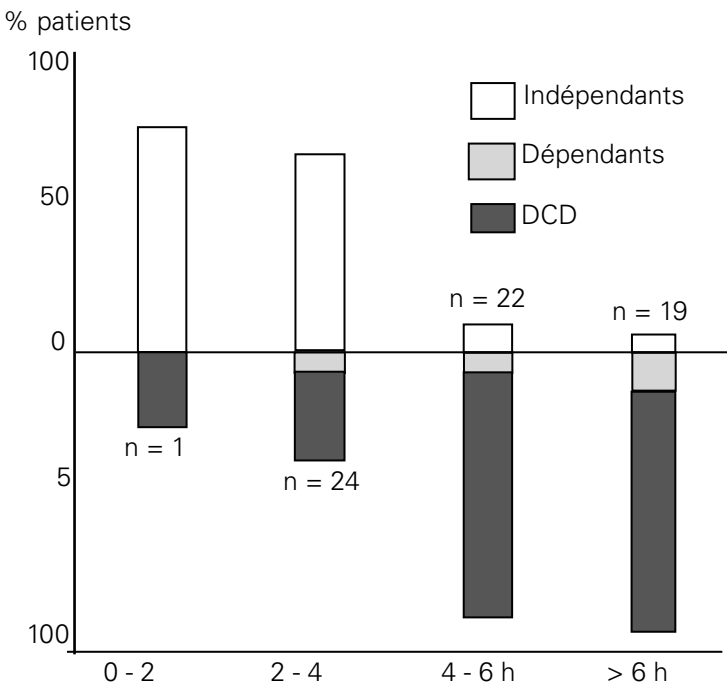
L'ensemble des travaux multicentriques coordonnés par J. Cruz [20-22], a fortement renforcé les preuves de l'intérêt de l'osmothérapie dans les situations d'urgence où le DSC est compromis. Ces travaux soulignent aussi à nouveau l'importance du contrôle du temps dans la gestion des urgences traumatiques. En fait, cette importance était démontrée, il y a déjà 25 ans, dans une étude portant sur 76 patients présentant un hématome sous-dural post-traumatique [27]. L'analyse des résultats montrait l'importance majeure pour le pronostic vital d'une prise en charge chirurgicale avant la 4<sup>e</sup> heure (Figure 3) alors que tous les patients avaient reçu du mannitol (100 g). Ainsi, la barrière pronostique retrouvée de la 4<sup>e</sup> heure était probablement liée à la durée d'action de l'osmothérapie.

## 5. EN PRATIQUE

Les indications définies dans les RCP [1-2] doivent être respectées. Après, les travaux coordonnés par J. Cruz, on peut se poser la question d'une dose initiale plus forte [20-22]. En fait, l'esprit de ces travaux est de perfuser la dose qui permet d'obtenir une régression des signes cliniques (amélioration du GCS ou régression des mydriases). Nous pouvons donc conseiller, si la première dose (250 ml de mannitol à 20 %) préconisée par les RCP ne permet pas la régression des mydriases après 15 minutes, la perfusion d'une deuxième dose de 250 ml. Le Doppler transcrânien permet de prouver le rétablissement d'un flux sanguin proche de la normale et doit aider à l'ajustement de la dose. L'intérêt d'ajuster la dose à ce qui est nécessaire au rétablissement du DSC permet de limiter les effets secondaires diurétiques et de limiter l'expansion volémique nécessaire.

L'utilisation du sérum salé hypertonique est possible. Comme l'action est dépendante de la dose d'osmoles injectée [5], il est nécessaire d'ajuster la dose d'osmoles. Le mannitol 20 % a 1319 mosm.Kg<sup>-1</sup> et le sérum salé hypertonique à 7,5 % a 2533 mosm.Kg<sup>-1</sup> : il faut donc diviser le volume de sérum salé par deux pour avoir le même nombre d'osmoles. Avec le sérum salé hypertonique, l'effet sur la PIC semble un peu plus important et plus long [7], mais, si l'effet diurétique est moins important, l'effet à long terme de cette charge sodée n'est pas étudié.

Si l'intérêt de l'osmothérapie en urgence est clairement établi, son rôle en utilisation chronique est beaucoup plus problématique. Les risques comportent au minimum : diurèse osmotique importante, troubles hydroélectrolytiques et augmentation de la PIC par hyperosmolarité intracérébrale difficilement contrôlable. Ces risques sont très mal évalués mais suffisants, à l'heure actuelle, pour déconseiller l'osmothérapie en chronique [28].



**Figure 3 :** Influence du délai entre le traumatisme et l'intervention dans le devenir de 76 patients avec hématomes sous-duraux aigus [27].

## 6. UNTRAITEMENT PROUVÉ, TOUJOURS RECOMMANDÉ ET... NON PRESCRIT ...

Deux études de terrain pratiquées en région Ile de France ont montré que l'osmothérapie n'était qu'exceptionnellement utilisée au cours de la prise en charge des traumatismes crâniens graves même en présence de mydriases aréactives. La première étude concerne les patients traumatisés crâniens admis au CHU de Bicêtre de 1995 à 1999 (n = 308) [29]. La deuxième étude, au premier semestre 2001, la prise en charge préhospitalière de l'ensemble des patients traumatisés avec un score sur l'échelle de Glasgow inférieur à 9 (n = 215) [étude effectuée par le service médical de l'assurance-maladie, 30]. Dans ces deux études, la mortalité est importante (45 et 48 % des patients) avec 65% de ces décès survenant dans les premières 24 heures [29-30]. La première cause de ces décès précoces était l'HTIC : 80 des 89 décès [29]. Aucun des patients admis à Bicêtre avec une mydriase aréactive (unilatérale -n = 17- ou bilatérale -n = 65-) n'avait reçu une osmothérapie en préhospitalier [29]. Tous les patients admis en mydriase bilatérale sont décédés même après régression temporaire des anomalies pupillaires après l'osmothérapie prescrite à l'arrivée. De même, en 2001, sur l'ensemble des patients avec mydriases aréactives (n = 50), seuls 9 ont bénéficié d'une osmothérapie [30]. L'absence de thérapeutique est aggravée par le long délai moyen d'admission à l'hôpital en Ile-de-France : le délai moyen pour arriver à l'hôpital de Bicêtre en 1995-1999 était de 2 h 55 ± 1 h 40 [29].

Le non-respect des RPC a plusieurs causes : insuffisance d'information et d'éducation et absence de consignes claires venant des centres spécialisés. De plus, le mannitol est victime d'un certain nombre de réticences provenant d'études expérimentales [31] dont la traduction clinique n'a jamais été démontrée. Ces réticences : effet rebond aggravant l'HTIC ou augmentation des saignements cérébraux, n'ont pas d'argumentaire clinique et freinent considérablement l'application des RPC.

Des efforts de propagation des RPC, mais aussi d'éducation et de contrôle de ces applications doivent être faits si nous voulons arriver à limiter la mortalité initiale encore très lourde de ces patients.

## CONCLUSION

L'osmothérapie en extrême urgence permet d'assurer un DSC durant 2 à 3 heures, limitant le temps d'ischémie cérébrale. Ce temps acquis est fondamental. L'utilisation de fortes doses (avec expansion volémique) est préférable surtout si les signes de gravité - mydriases par exemple - ne régressent pas. Ce temps gagné permet d'organiser la suite de la prise en charge : réalisation d'un scanner, préparation des traitements médicaux et/ou chirurgicaux, traitements qui équilibreront de façon prolongée l'hémodynamique cérébrale du patient. La littérature de ces dernières années, très riche, tend à confirmer que ce traitement est susceptible d'améliorer la prise en charge initiale et de diminuer la lourde mortalité initiale.

Aujourd'hui, et dans les conditions définies par les RPC, il faut donc en faire plus.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:449-555
- [2] ANAES. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999;18:1-172
- [3] Bhardwaj A, Ulatowski, JA. Hypertonic saline solutions in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:126-131
- [4] Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparaison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery* 1999, 44:1055-1064
- [5] Thenuwara K, Todd MM, Brian JE. Effect of mannitol and furosemide on plasma osmolality and brain water. *Anesthesiology* 2002;96:416-21
- [6] Erard AC, Walder B, Ravussin P. Effets de charge équi-osmolaire de mannitol 20%, de NaCl 7,5% et de NaCl 0,9% sur l'osmolarité, l'hémodynamique et les électrolytes plasmatiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 2003;22:18-24
- [7] Battison C, Andrews PJD, Graham C, Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med*. 2005;33:196-202
- [8] Toung TJK, Chang Y, Lin J, Bhardwaj A. Increases in lung and brain water following experimental stroke: effect of mannitol and hypertonic saline. *Crit Care Med* 2005;33:203-208
- [9] Qureshi AI, Suri FK, Ringer AJ, Guterman LR, Hopkins LN. Regional intraparenchymal pressure differences in experimental intracerebral hemorrhage: effect of hypertonic saline. *Crit Care Med* 2002;30:435-441
- [10] Bereczki D, Mihalka L, Szatmari S, Fekete K, Di Cesar D, Fülesdi B, Csiba L, Fekete I. Mannitol use in acute stroke. Case fatality at 30 days and 1 year. *Stroke* 2003;34:1730-1735
- [11] Chesnut RM, Gauttillie T, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF. Neurogenic hypotension in patients with severe head injuries. *J Trauma* 1998;44:958-964
- [12] Sayre M. Out-of-hospital administration of mannitol does not change systolic blood pressure. *Acad Emerg Med* 1996;3:840-48
- [13] Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, Tremayne AB, Bernard SS, Ponsford J. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury. *Lancet* 2004;291:1350-1357
- [14] Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992;77:360-8
- [15] Vigué B, Ract C, Benayed M, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B. Early SvO<sub>2</sub> in patients with severe brain trauma. *Int Care Med*. 1999;25:445-451
- [16] Le Moigno S, Laplace C, Martin L, Engrand N, Edouard A, PE Leblanc, Vigué B. Intérêt du doppler transcrânien précoce dans la prise en charge du patient traumatisé crânien grave. *Ann Fr Anesth Réanim, Résumé*, 2001
- [17] Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH. Effect of hyperventilation, mannitol and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 1995; 39(6):1091-1099
- [18] Soriano SG, McManus ML, Sullivan LJ, Rockoff MA, Black P, Burrows FA. Cerebral blood flow velocity after mannitol infusion in children. *Can J Anaesth* 1996;43:461-466
- [19] Tazarourte K, Imbernon C, Bertozzi N, Patot C, Fontaine D, Felden JM, Goix L, Vigué B. Doppler transcrânien préhospitalier. *Ann Fr Anesth Réanim, Résumé*, 2002;R253
- [20] Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Improving clinical outcome from acute subdural hematomas with emergency preoperative administration of high doses of mannitol : a randomized trial. *Neurosurgery*. 2001;4:864-871
- [21] Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with anormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery*. 2002;51:628-638
- [22] Cruz J, Minoja G, Okuchi K, Facco E. Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale of 3 and bilateral abnormal papillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg* 2004;100:376-383



- [23] Tseng M-Y, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003;34:1389-1397
- [24] Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140
- [25] Sakas DE, Bullock MR, Teasdale GM. One-year outcome following craniotomy for traumatic hematoma in patients with fixed dilated pupils. *J Neurosurg.* 1995;82:961-965
- [26] Cohen JE, Montero A, Israel ZH. Prognosis and clinical relevance of anisocoria-craniotomy latency for epidural hematoma in comatose patients. *J Trauma* 1996;41:120-122
- [27] Seelig JM, Becker DP, Miller JD, Greenberg RP, Ward JD, Choi SC. Traumatic acute subdural hematoma. Major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. *N Engl J Med* 1981;304:1511-1518
- [28] Roberts I, Schierhout G, Wakai A. Mannitol for acute brain injury. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. N°CD001049. DOI: 10.1002/14651858.CD001049
- [29] Rouxel JM, Tazarourte K, Le Moigno S, Ract C, Vigué B. Prise en charge pré-hospitalière des traumatisés crâniens. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004;23:6-14
- [30] Weiss JJ, Trutt B, Van haverbeke L. La prise en charge des traumatismes crâniens graves de l'adulte à la phase précoce en Ile de France , a propos de 215 cas. *Mission d'expertise en santé publique -établissements de santé- Juin 2003*
- [31] McMannus ML, Soriano SG : Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol. *Anesthesiology* 1998;88:1586-1591