

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 067/10

L'ÉVALUATION DU PRONOSTIC DES COMAS POST-ANOXIQUES (Etude rétrospective à propos de 5 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/04/2010

PAR

Mlle. SMAILI FATIMA ZOHRA

Née le 28 Août 1984 à Midelt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Coma - Anoxie cérébrale - Facteurs pronostiques

JURY

M. KANJAA NABIL	PRESIDENT
Professeur d'anesthésie Réanimation	
M. KHATOUF MOHAMMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation	
M. HARANDOU MUSTAPHA	JUGES
Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation	
Mme. MESSOUAK OUAF AE	
Professeur agrégé de Neurologie	

PLAN

INTRODUCTION	5
OBSERVATIONS.....	7
DISCUSSION	17
I-DEFINITIONS DU COMA	18
II-LES ETIOLOGIES	20
III-PHYSIOLOGIE-PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
1-PHYSIOLOGIE.....	22
1.1 LE METABOLISME CEREBRAL	22
a. LE METABOLISME OXYDATIF DU GLUCOSE.....	22
b. LE METABOLISME OXYDATIF DE L'OXYGENE	23
c. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES	24
d. LE METABOLISME DES RADICAUX LIBRES	24
e. DEBIT SANGUIN CEREBRAL	26
2. PHYSIOPATHOLOGIE	27
IV- ANATOMOPATHOLOGIE : LES LESIONS NEURO-ANATOMIQUES.....	33
1. LESIONS MACROSCOPIQUES.....	33
1.1. LESIONS DU CERVEAU ET DU CERVELET	33
1. 2. LES LESIONS MEDULLAIRES.....	33
1. 3. LES LESIONS DE LA SUBSTANCE BLANCHE	34
1. 4. LES LESIONS DU TRONC CEREBRAL	34
2. LESIONS HISTOLOGIQUES.....	35
2.1. LES ATTEINTES NEURONALES.....	35
2.2. LES REACTIONS GLIALES ET MESENCHYMATEUSES.....	36
3. VARIATIONS ETIOLOGIQUES EN CORRELATIONS AVEC LE NIVEAU D'ATTEINTE	38
3.1. ARRET CARDIAQUE	38
3.2. HYPOTENSION SYSTEMIQUE	38
3.3. INTOXICATION DU CO.....	38
V-MOYENS D'EVALUATION DU COMA.....	40
1. CLINIQUE :	40
2. SCORE GLASCOW	45
3. INTERET DE L'EVALUATION PRECOCE DU COMA POST ANOXIQUE :	46
4. INTERET A MOYEN ET A LONG TERME :	50
4.1. LE LOCKED IN SYNDROME	50
4.2. LE MUTISME AKINETIQUE DE CAIRNS.....	50
4.3. LA MORT CEREBRALE	50
4.4. L'ETAT VEGETATIF PERSISTANT	51

5. SOURCES D'ERREURS	52
5.1. FIABILITE DE L'EXAMEN	52
5.2. INTRFERENCES EXTRA-NEUROLOGIQUES	53
a. SEDATION-DROGUES DE LA REANIMATION	53
b. CURARISATION	54
c. INSTABILITE DE L'HOMÉOSTASIE	54
5. 3. POLYNEUROPATHIE DE LA REANIMATION	54
VI-ELECTROPHYSIOLOGIE.....	56
1. POTENTIELS EVOQUES	56
1.1. POTENTIELS EVOQUES SOMESTHESIQUES	56
1.2. POTENTIELS EVOQUES AUDITIFS.....	57
1.3. EEG.....	58
VII-IMAGERIE	61
1. SCANNER	61
2. IRM.....	61
VIII-MESURE DE LA PRESSION INTRACRANIENNE.....	62
IX-DEBIT SANGUIN CEREBRAL.....	62
X-LES FACTEURS PRORNOSTIQUES.....	63
1. PARAMETRES CIRCONSTANTIELS	63
1.1. L'AGE	63
1.2. LES DEFICIENCES PRE-TRAUMATIQUES :	64
1.3. LA DUREE ET LE MECANISME DE L'ARRET CARDIAQUE :.....	64
2. PARAMETRES CLINIQUES :.....	64
3. PARAMETRES BIOLOGIQUES :	66
4. PARAMETRES ELETROPHYSIOLOGIQUES :	67
5. AUTRES PARAMETRES :	72
5.1. LE SCANNER :	72
5.2. L'IRM (IRM DE DIFFUSION, SPECTRSCOPIE IRM) :	73
5.3. LA PRESSION INTRACRANIENNE :.....	73
5.4. LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL ICONCLUSION.....	74
CONCLUSION	76
RESUMES.....	78
BIBLIOGRAPHIE	82

Abréviations :

AA :	acide aminé
ADP :	adénosine di-phosphate
ATP :	adénosine triphosphate
Ca ²⁺ :	calcium
CK-BB :	créatine kinase BB
CO ₂ :	dioxyde de carbone
DSC :	débit sanguin cérébral
EEG :	électroencéphalogramme
GCS :	glasgow coma scale
CO :	monoxyde de carbone
Hz :	hertz
IRM :	imagerie par résonance magnétique
LCR :	liquide céphalorachidien
ml :	millilitre
mmHg :	millimètre de mercure
mmol/l :	micromoles par litres
MMN:	miss match negativity
Na ⁺ :	sodium
Ng/ml:	nanogrammes par millimeter
NSE:	neuron specific enolase
NMDA:	N-Méthyl-D-Aspartate
O ₂ :	oxygène
¹⁵ O :	oxygène marqué
PAM :	pression artérielle moyenne
Pao ₂ :	pression artérielle en dioxyde de carbone

PEAp : potentiels évoqués auditifs précoces

PEA (p-Im) : potentiels évoqués auditifs précoces et de latence moyenne

PEA II : potentiels évoqués auditifs de longue latence

PEA Im : potentiels évoqués auditifs de latence moyenne

PES : potentiels évoqués somesthésiques

PET : tomographie par émission par émission de positrons

PEV : potentiels évoqués visuels

PIC : pression intracrânienne

PPC : pression de perfusion cérébrale

TA : tension artérielle

TDM : tomodensitométrie

VVP : valeur prédictive positive

INTRODUCTION

L'anoxie cérébrale est une des étiologies du coma qui se définit comme étant une altération de la vigilance non réversible par des stimuli suite à une dette en oxygène au niveau du parenchyme cérébral. Elle est liée à un dysfonctionnement neuronal focal ou global ou plus spécifiquement de la substance réticulée activatrice.

Plusieurs causes sont impliquées dans l'anoxie cérébrale et sont souvent associées. Dans notre travail, trois situations seront abordées: l'arrêt cardiorespiratoire, la noyade et l'intoxication.

D'un autre côté, prédire l'évolution d'un patient en coma post anoxique peut être extrêmement difficile en l'absence d'éléments unanimement reconnus comme déterminants sur l'évolution puisqu'en effet, du pronostic découle des questions fondamentales telles que la limitation ou l'arrêt thérapeutique.

Cela soulève la question à propos des bases sur lesquelles le clinicien peut se reposer pour établir un pronostic précocement, qui doit être fiable afin de décider l'opportunité de poursuivre la réanimation.

L'objectif de ce travail est de :

- Mettre le point sur les différentes circonstances favorisant la survenue d'une encéphalopathie anoxique.
- Discuter les aspects physiopathologiques, cliniques et para cliniques.
- Relever les éléments pronostic de l'encéphalopathie anoxique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 :

A.M, âgé de 3ans et demi, sans antécédents pathologiques notables bien vacciné selon le programme national d'immunisation, admis au service de réanimation pour coma post anoxique survenant dans les suites d'une intervention chirurgicale pour syndactylie des 2èmes et 3èmes doigts des deux mains.

L'examen pré anesthésique était sans particularité. Le patient a été opéré sous anesthésie générale : induction faite par halothane 0.5% jusqu'à 5% progressivement puis intubation orotrachéale et entretien par halothane à 2.5%. Le monitoring per opératoire a comporté la mesure de la TA, un électrocardioscope et un oxymétrie du pouls.

Au cours de l'acte opératoire, l'enfant a présenté une bradycardie sévère, avec des convulsions tonico-cloniques se compliquant d'un arrêt cardiaque. Le massage cardiaque externe de 30 minutes associé à l'administration d'adrénaline en bolus a permis de récupérer une activité cardiaque avec un état hémodynamique dépendant d'une perfusion continue d'adrénaline.

Le patient a été admis en réanimation intubé ventilé sous mode ventilation assistée contrôlée intermittente, avec une tension artérielle: 10/4 sous 0.5 gamma/kg/min d'adrénaline, pouls : 140bpm, SaO2 :100%, température : 38,5°C. Pupilles en semi mydriase peu réactives.

Au cours de son hospitalisation, le patient a présenté des crises convulsives, ainsi qu'un problème de sevrage au respirateur ce qui a indiqué une trachéotomie.

Après le sevrage du respirateur le patient a gardé une hypertonie périphérique et axiale pyramidale et extra pyramidale avec accès de dystonie axiale avec des clonies axiales. Il a été mis sous lioresal, gardénal et urbanyl avec séances de kinésithérapie respiratoire et motrice.

Les examens complémentaires réalisés au cours du séjour:

- Echocardiographie : normale, notamment pas de communication inter ventriculaire ni de malformations cardiaques associées
- Scanner : montrant des hypodensités occipitales bilatérales
- Bilan phosphocalcique, TSH et gazométrie normaux

L'évolution : sur le plan neurologique était marquée par la persistance d'une mobilité spontanée ; avec perte du contact avec l'entourage et incapacité de faire la poursuite oculaire et de se mettre en position assise ni debout avec attitude en flexion.

Ce constat neurologique est resté identique jusqu'à un an après l'événement.

OBSERVATION N°2 :

E.H, âgé de 7ans, Poids 25 Kg, bien vacciné selon le programme national d'immunisation, sans antécédents pathologiques notables, admis au Bloc opératoire pour la prise en charge d'un kyste hydatique du poumon sous thoracoscopie. Le bilan pré anesthésique est sans particularité.

Le patient a été opéré sous anesthésie générale sous un monitoring comportant la mesure de la TA automatique (Dinamap), un électrocardioscope et un oxymètre de pouls.

L'induction anesthésique faite par 80 mg de propofol, 3 mg de vecuronium, 100 gamma de fentanyl, était sans particularité avec des paramètres vitaux stables. Après incision et Insufflation du monoxyde du carbone pour thoracoscopie, le patient a présenté une bradycardie à 40 battements par minute ayant nécessité l'administration de 400 microgrammes d'atropine.

Une heure après, l'enfant a présenté un autre épisode de bradycardie à 36 battements par minute suivi d'arrêt cardiaque. Le massage cardiaque externe associé à l'administration d'adrénaline en bolus a permis de récupérer une activité électrique cardiaque avec un état hémodynamique stabilisé par une perfusion continue d'adrénaline sur une voie veineuse fémorale droite.

Le patient a été admis en réanimation pour coma post arrêt cardiaque intubé ventilé sous mode ventilation contrôlée, sédaté et sous adrénaline.

L'examen neurologique immédiat à l'admission en réanimation trouve un enfant aréactif avec un GCS à 3 et une semi mydriase aréactive. Pendant son hospitalisation en réanimation le patient est resté toujours sous ventilation artificielle avec un état neurologique stationnaire.

Il a présenté des crises convulsives et une infection pulmonaire nosocomiale à *Acinetobacter* compliquée d'un choc septique réfractaire.

L'évolution : a été marquée par le décès du patient survenu 29 jours après l'admission.

OBSERVATION N° 3 :

F.A patient de 13 ans, sans antécédents pathologiques notables victime d'une intoxication au monoxyde de carbone responsable de troubles de la conscience avec des crises convulsives.

L'examen à l'admission trouve un patient comateux avec un GCS à 5 : réaction inappropriée à la stimulation douloureuse, pas d'ouverture des yeux ni de réponse verbale, pupilles égales et réactives. On note également une rigidité axiale.

L'état hémodynamique était marqué par un état de choc avec une tension artérielle : 6 de maxima, une tachycardie à 100 battements par minute.

Le patient a été intubé ventilé après un remplissage par 1 litre de sérum salé 0.9% et sédaté par du midazolam à la seringue auto pulsée. Il a été admis en réanimation intubée ventilée sous mode contrôlé.

L'évolution a été marquée par la persistance d'une instabilité hémodynamique avec bradycardie.

Le patient en service de réanimation a été mis sous adrénaline, dobutamine et dopamine.

Les examens complémentaires réalisés au service:

- TDM : non faite devant l'instabilité hémodynamique du patient qui était intransportable.
- ECG : sus décalage en latéral haut, antérieur étendu et postéro-inférieur.
- Transaminases : 30 fois la normale
- K⁺ : hyperkaliémie
- Troponine IC : 3 microgrammes par millilitre

L'évolution : est marquée par la persistance de l'instabilité hémodynamique qui a été mise sur le compte d'une origine ischémique centrale et cardiaque.

La survenue de troubles de rythme grave suivi d'une asystolie a conduit au décès du patient au 2^{ème} jour.

OBSERVATION N°4 :

A.L. Patiente de 8 ans sans antécédents pathologiques notables, victime le 22/04/06 d'une intoxication accidentelle au butane.

A l'admission, la patiente était comateuse, réaction en décérébration, sans ouverture des yeux ni réponse verbale avec des pupilles égales et réactives.

La pression artérielle était à 70 mm Hg de maxima avec une tachycardie à 100 battements par minute, une froideur des extrémités et des marbrures diffuses.

La patiente était par ailleurs en détresse respiratoire avec cyanose périphérique, tirage intercostal et des pauses respiratoires, ce qui a indiqué son hospitalisation en service de réanimation intubée et ventilée sous mode ventilation contrôlée et sédaturée par du midazolam en continu.

L'état hémodynamique a nécessité l'introduction d'adrénaline en continu à raison de 0.4 gamma par kg par minute.

Les suites ont été marquées par sevrage progressif de l'adrénaline et une amélioration neurologique progressive.

Les examens complémentaires réalisés :

- TDM cérébrale : faite à j2 normale
- Troponine IC : 1.5 microgrammes par millilitre.
- ECG : pas de troubles de rythme ni de conduction.

L'évolution : a été marquée par nette amélioration avec arrêt de la sédation après 4 jours et récupération neurologique totale.

OBSERVATION N° 5:

B.M, âgée de 55 ans ayant des antécédents d'hypertension artérielle sous inhibiteurs calciques et syndrome infectieux récurrent, admise au bloc opératoire pour bénéficier d'une splénectomie pour suspicion d'un abcès splénique.

L'examen pré anesthésique avait révélé:

- Un terrain atopique avec une allergie à la pénicilline.
- Une hypertension artérielle sous inhibiteurs calciques.
- Des critères d'intubation difficile, Mallampati IV.

L'induction anesthésique de même que le déroulement de l'anesthésie a été sans incidents avec un monitoring per opératoire par scope, saturomètre et pression artérielle non invasive.

La durée de l'intervention était de 4 heures en raison de difficultés opératoires (adhérences + + +)

En post opératoire, la patiente a été admise au service de réanimation intubée et ventilée, sous l'effet des drogues anesthésiques pour réchauffement et analgésie.

La patiente est extubée une heure après l'admission et a présenté juste après l'extubation une détresse respiratoire majeure avec difficulté de ventilation manuelle. Le médecin a décidé de la réintuber sous anesthésie, l'intubation trachéale était très difficile, puis, elle a présenté juste après une hypoxémie sévère avec désaturation jusqu'à 10% et bradycardie extrême et hypotension artérielle à 50 mm Hg de pression artérielle systolique qui a duré dix minutes.

En situation de catastrophe, la patiente a été réintubée très difficilement par un deuxième intervenant

L'examen neurologique quelques min après la récupération d'une pression artérielle normale et d'une saturation en oxygène stable, montre une patiente comateuse avec un score de GCS à 3 et des pupilles en mydriase bilatérale aréactive.

La décision était d'administrer un bolus de mannitol à 20% : 250 ml, sédation de la patiente par du penthotal pendant 24 heures.

Le bilan biologique était normal.

La TDM cérébrale n'a pas été jugée nécessaire au cours de cette période.

Après levée de sédation, la patiente qui était supposée en encéphalopathie anoxique à pronostic mauvais s'est améliorée progressivement avec régression de la mydriase et amélioration neurologique progressive avec récupération totale en 72 heures.

DISCUSSION

La constation successive de l'évolution des différents patients rapportés nous a permis de mettre le point sur :

- ✓ La diversité des causes de l'anoxie cérébrale.
- ✓ La gravité différente des tableaux cliniques.
- ✓ La non spécificité des signes neurologiques.
- ✓ L'évolution différente des patients à moyen et à long terme.

Ce constat a suscité de la part de l'équipe médicale un certain nombre d'interrogations :

- ✓ La cause de l'anoxie est-elle un facteur de gravité.
- ✓ Le tableau initial est-il suffisant pour établir un pronostic.
- ✓ Y'a-t-il d'autres moyens (cliniques, para clinique) pour aider la raisonnement ?

Dans cet optique, une recherche bibliographique a été réalisée afin de répondre à ces questions.

I. DEFINITIONS DU COMA :

En 1979, MASSON avait défini le coma comme l'abolition simultanée de la conscience et de l'éveil comportemental et de l'éveil et comme un trouble primitif de la vigilance [1].

Entre les états extrêmes : conscience et coma, existent des variétés d'altération de la conscience qui donnent lieu à des dénominations multiples telles que l'état végétatif, le mutisme akinétique, le coma vigile, le syndrome apallique.

Le coma présente des étiologies variables. Il peut résulter d'affections traumatiques, de pathologies infectieuses ou d'affections métaboliques.

Notre travail se limitera à cette dernière catégorie et notamment au coma d'origine hypoxique ou anoxique généralement à la suite d'un arrêt cardiaque dans de différentes situations.

L'anoxie cérébrale correspond à un défaut d'apport ou d'utilisation de l'oxygène, d'intensité et de durée variables. On distingue les situations suivantes selon le mécanisme responsable :

Hypoxie cérébrale globale :

- § Hypoxémie par diminution du contenu artériel en oxygène et augmentation du débit sanguin cérébral (insuffisance respiratoire aigue).
- § Ischémie complète par diminution du débit sanguin cérébral mais contenu artériel en oxygène normal (collapsus cardiovasculaire ou hypertension intracrânienne).

Hypoxie cérébrale localisée : par diminution du débit sanguin régional (Thromboses, embolies, hémorragies cérébrales, convulsions).

Les observations rapportées dans cette étude illustrent des mécanismes différents d'anoxie cérébrale soit d'origine hémodynamique (observation 1 – 2) soit d'origine hypoxémique (observation 3 – 4) soit d'origine mixte respiratoire et hémodynamique (observation 5).

II- LES ETIOLOGIES :

1. L'ANOXIE ISCHEMIQUE :

Elle se produit par une diminution directe du débit sanguin cérébral, notamment dans les situations suivantes : collapsus, troubles majeurs du rythme cardiaque (fibrillation ventriculaire, pause auriculo-ventriculaire, asystolie, bloc auriculo-ventriculaire 3^{ème} degré (BAV III)), arrêt cardiaque, cardiopathies ischémiques aiguës, insuffisance cardiaque congestive, sténose aortique, occlusion des carotides ou des artères vertébrales ou extra-crâniennes.

2. L'anoxie hypoxique :

Elle peut se produire dans les cas suivants :

§ Diminution de la disponibilité dans l'atmosphère : altitude, inhalation de fumée, confinement, tunnels, spéléologie. Cette situation est assez fréquente dans des conditions d'intoxications accidentelles par la fuite de gaz butane ou par production excessive de monoxyde de carbone en cas de combustion incomplète.

C'est le cas des deux patients de cette série (3-4) successivement par intoxication au gaz butane et CO.

§ Diminution des mouvements respiratoires : apnée néonatale, atteintes neuromusculaires (myasthénie, poliomyélite, maladies des motoneurones), origines pharmacologiques comme la curarisation, asthme et compression thoracique.

§ Obstruction des voies respiratoires : extrinsèque (granulomatose ganglionnaire, néoplasique, pendaison) ou intra-luminale (noyade, syndrome de Mendelson)

- § Interférence avec les échanges alvéolaires (pneumonie, œdème pulmonaire, emphysème).
- § Cardiopathies congénitales cyanogènes.

3. L'anoxie d'origine anémique :

Elle peut se produire en cas d'hémorragie, d'anémie chronique, d'intoxication au monoxyde de carbone ou aux cyanures.

4. L'anoxie tissulaire locale :

- § Poisons spécifiques respiratoires : poisons du cycle de Krebs, inhibiteurs de la glycolyse, poisons des cytochromes oxydases, démyélinisation, déficit en pyruvate, atteintes mitochondriales.
- § Consommation excessive d'oxygène par des neurones surexcités : épilepsie, tétanie, tétanos, strychnine.

5. L'HYPOGLYCEMIE :

Même lorsque la pression artérielle en oxygène est normale, le cerveau est incapable d'utiliser cet oxygène avec un déficit en glucose.

Sur le plan étiologique, il est très difficile de différencier l'étiologie du coma post anoxique de façon rétrospective puisque les données cliniques, anatomo-pathologiques, biochimiques, électro-physiologiques et d'imagerie sont les mêmes quelque soit l'étiologie. De même, l'étude de ces différents paramètres ne permet pas d'établir un pronostic d'emblée afin de prendre des décisions pour la poursuite ou l'arrêt des investigations et du traitement.

III- PHYSIOLOGIE-PHYSIOPATHOLOGIE :

1. PHYSIOLOGIE :

1.1. LE METABOLISME CEREBRAL :

Les signes cliniques neurologiques et électrocéphalographiques dans les premiers jours d'un coma post anoxique ne permettant pas d'étayer suffisamment le pronostic cérébral [2-3].

La surveillance comporte en plus de la clinique et l'EEG, le métabolisme énergétique Cérébral, dont l'exploration repose sur les mesures simultanées du contenu en Oxygène et de la glycémie au niveau d'une artère systémique et du golfe jugulaire interne.

a. LE METABOLISME OXYDATIF DU GLUCOSE :

Explore par les différences artério-veineuses cérébrales du contenu en oxygène $c(a-v) O_2$ et en glucose $c(a-v) glu$, et par l'index oxygène-glucose OGI et par la mise en place d'un cathéter au niveau d'une artère radiale et d'un autre au niveau du golfe de la veine jugulaire interne à partir de la ponction de la veine au niveau du sommet de l'angle formé par les chefs sternal et claviculaire du muscle sterno-cleido mastoïdien selon une adaptation de la technique de VAUGHAN et WEYGANT . Le contenu en oxygène est mesuré directement par coulométrie (Lex O2-con), les Glycémies par dosages enzymatiques (glucose-oxydase) sur le même échantillon de 4ml, quatre mesures successives sont réalisées et la moyenne est retenue. Les différences artério-veineuses jugulaires internes de contenu en O_2 $c(a-v) O_2$, en Glucose (OGI) : $c(a-v)$ et l'index oxygène-glucose (OGI) sont calculés, ce dernier est donné par la formule :

$$OGI = \frac{C(a-v) O_2 \text{ (mmol /l)}}{6(a-v) glu \text{ (mmol/l)}} \times 100\%$$

DUCASSE et COLL [4] ont proposé à ce titre un diagramme de pronostic des comas post anoxique.

Trois zones sont délimitées : R (réversible), D (défavorable) et I (intermédiaire) : la Zone R correspond à un métabolisme oxydatif du glucose, la zone D indique métabolisme anaérobie du glucose prédominant un métabolisme de type intermédiaire en zone I ne permet de conclure et la surveillance métabolique doit être poursuivie.

Dans les derniers jours suivant la réanimation cardio-pulmonaire (RCP), deux à trois mesures concordantes obtenues en zone R ou D auront respectivement d'un réveil ou d'un mauvais résultat cérébral.

En cas d'hypothermie et/ou d'imprégnation par des substances interférant par des substances interférant avec le métabolisme oxydatif du glucose, les résultats ne sont pas applicables [5].

On conclue que l'exploitation du métabolisme énergétique cérébral dans les 24 à 36 premières heures d'un coma post anoxique est capable chez certains patients d'apporter des éléments déterminants du pronostic cérébral à une phase où les signes cliniques neurologiques et EEG sont insuffisants [6].

b. METABOLISME OXYDATIF DE L'OXYGENE :

Le patient inhale en continu de l'oxygène marqué (^{15}O). Celui-ci, lié à l'hémoglobine, atteint le cerveau, est capté par l'oxygène par les cellules et rapidement transformé en $\text{H}_2 \text{ }^{15}\text{O}$. La concentration tissulaire de cette eau marquée est proportionnelle au débit sanguin cérébral (DSC) multiplié par le coefficient d'extraction de l' O_2 (OER). Pour obtenir OER il suffit de faire le rapport : [7]

$$\frac{\text{H}_2 \text{ }^{15}\text{O} \text{ Durant } ^{15}\text{O}_2 \text{ inhalation}}{\text{H}_2 \text{ }^{15}\text{O} \text{ Durant } \text{C}^{15} \text{ O}_2 \text{ inhalation}}$$

Ce coefficient d'extraction d'oxygène est considéré comme un bon index de l'adéquation du débit sanguin au métabolisme cérébral [8].

c. MARQUEURS BIOLOGIQUES :

Le dosage dans le sang ou dans le LCR de neurotransmetteurs et de protéines enzymatiques spécifiques peut apporter un argument prédictif certain: c'est le cas particulier de la créatine kinase et de son isoenzyme cérébrale (CK-PB), de l'énolase neuro spécifique (NSE) et de la protéine S-100. Leur élévation n'est pas spécifique de l'anoxie cérébrale, mais leurs taux peuvent traduire le degré de souffrance cérébrale [9].

d. METABOLISME DES RADICAUX LIBRES :

Comparativement aux autres organes, le cerveau est un producteur de grandes quantités de radicaux libres lors de la phosphorylation oxydative du fait de sa forte consommation en oxygène. On estime en effet que 5% de l'O₂ est consommé par le cerveau est utilisé dans des voies alternatives aboutissant à la formation de radicaux libres ou de molécules apparentées dont les interactions secondaires aboutissent à la formation de ces radicaux [10]. Les radicaux libres sont essentiellement représentés par l'anion superoxide (O⁻), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et l'ion hydroxyle (OH⁻). Il faut y ajouter le monoxyde d'azote qui sans être, à proprement parler un radical libre, forme en présence d'O⁻ l'anion peroxynitrite (ONOO⁻).

Les radicaux libres induisent un stress oxydatif provoquant la peroxydation lipidique qui a pour propriété de s'auto entretenir. Cette peroxydation aboutit à la perte graduelle de l'intégrité des membranes cellulaires, à des modifications protéiques complexes altérant les propriétés enzymatiques et à des modifications et des ruptures de l'ADN. Ces cassures de l'ADN ne sont pas nécessairement irréversibles car elles induisent la synthèse d'enzymes de réparation, fortement

consommatrice d'énergie, dont notamment la poly-adényl-ribose-polymérase qui assure ainsi la stabilité génomique face au stress oxydatif permanent [11].

Un rôle particulier semble dévolu à l'anion peroxy-nitrite à la fois dans le contrôle physiologique de la respiration mitochondriale et les processus de mort cellulaire [12-13]. De son côté, le métabolisme de l'acide aminé (AA) produit des radicaux libres et entraîne une peroxydation lipidique [14,15]. À l'inverse les radicaux libres augmentent la formation d'AA en activant la PLA2 qui provoque l'hydrolyse des phospholipides membranaires [16,17]. Enfin, il existe une grande quantité de fer dans certaines régions du cerveau (substance noire) et ce fer catalyse la formation de radicaux hydroxyles [18]. Le glutathion (GSH) est un tripeptide formé de glutamate de cystéine et de glycine. Outre les trois peptides mentionnés les astrocytes, sont capables de synthétiser le GSH à partir d'un grand nombre d'acides aminés et de peptides tandis que la synthèse neuronale de GSH est dépendante de la disponibilité extracellulaire de cystéine.

En pratique, la glycine et la cystéine nécessaires à la synthèse neuronale sont fournies par les astrocytes qui libèrent des quantités importantes de GSH dans le milieu extracellulaire (10 % du GSH intracellulaires toutes les heures). La glutamine issue du cycle glutamate-glutamine entre astrocyte et neurone constitue le meilleur précurseur extracellulaire du glutamate nécessaire à la synthèse neuronale de GSH. Ainsi les trois acides aminés nécessaires à la synthèse neuronale de GSH sont fournis aux neurones par les astrocytes. Il n'est pas donc surprenant que les astrocytes aient une puissante action neuroprotectrice contre le stress oxydatif [19,20].

D'une façon générale, les radicaux libres sont impliqués dans les processus physiologiques de mort cellulaire aussi bien nécrotique qu'apoptotique.

e. DEBIT SANGUIN CEREBRAL :

Le débit sanguin cérébral (DSC) normal est compris entre 40 et 50 ml/min. Une diminution du débit sanguin cérébral en dessous de certains seuils (<à 10 ml/min) est à la base d'un état d'ischémie. Lors de l'activation physiologique du cerveau le DSC augmente de 30 % alors que la CMRO₂ (Cérébral Metabolic Rate for O₂) n'augmente que de 5 % [21].

Différentes méthodes ont été mises au point pour évaluer le DSC, entre autres, la tomographie d'émission mono photonique.

Concernant la perfusion cérébrale peut être explorée par plusieurs traceurs par exemple le xénon 133 qui diffuse librement à travers le parenchyme cérébral, et donne donc une information dynamique qui peut être convertie en images tomographiques. Ces images ont une résolution spatiale limitée mais permettent une cartographie des débits régionaux en valeurs absolues (ml/100g/min).

Les autres traceurs sont retenus de manière stable au niveau cérébral en proportion du débit local. Les images obtenues ont une meilleure résolution spatiale mais n'évaluent que la distribution relative des débits régionaux.

En conclusion le DSC peut être estimé au lit du malade par un Doppler vasculaire transcrânien. Cette technique représente la seule méthode facilement accessible pendant la phase de réanimation, mais reste disponible uniquement dans des centres spécialisés. La réduction du DSC paraît un facteur d'évaluation de la gravité, bien que son intérêt clinique reste discutable. [22,23] Sur le plan pronostic, plusieurs paramètres peuvent être nécessaires afin d'établir un pronostic.

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

Sur le plan physiopathologique, les mécanismes générateurs d'anoxie cérébrale et les modifications observées lors d'une anoxie cérébrale restent jusqu'à ce jour potentiellement non claires, basés essentiellement sur des hypothèses expérimentales.

Après un arrêt cardiaque, les étapes suivantes se succèdent lors de la reprise de la circulation :

- une courte phase de non perfusion ou d'hypo perfusion.
- Une hyperhémie de durée variant de 15 à 30 minutes.
- Une hypo perfusion cérébrale prolongée avec une augmentation des résistances vasculaires.
- Une normalisation, une hyperhémie ou une hypo perfusion persistante, voire un arrêt circulatoire encéphalique complet.

Ces phases physiopathologiques de l'arrêt cardiaque sont schématiquement représentées dans la figure 1 :

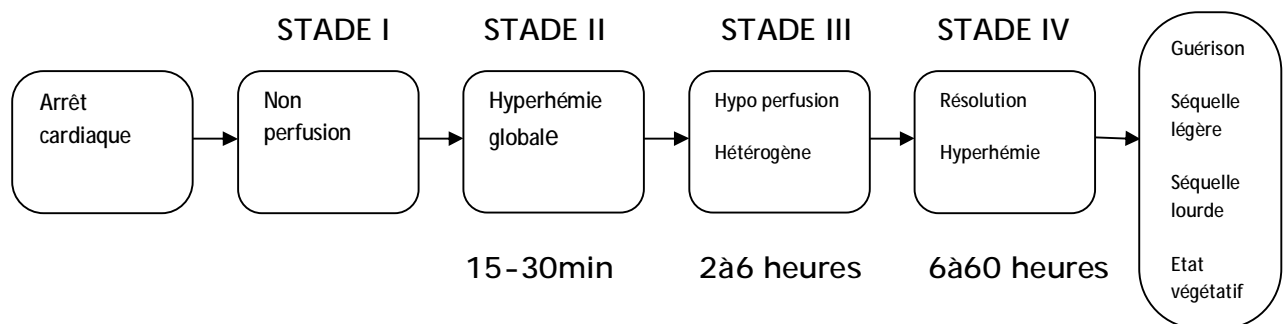


Figure 1 : physiopathologie du coma anoxique selon PALUM et POSNER [3].

Il y'a 40 ans, on considérait qu'une anoxie cérébrale globale post arrêt circulatoire de plus de 4 minutes entraînait des lésions cérébrales irréversibles,

quelque soit la thérapeutique entreprise [24]. Il reste exact que les réserves en oxygène du cerveau commencent à s'épuiser après 5 minutes d'anoxie. Pourtant sur certains modèles expérimentaux, la cellule cérébrale peut même retrouver une activité métabolique et synaptique normale après 60 minutes d'anoxie totale, sans que l'on sache les raisons exactes d'une telle résistance à l'anoxie [25]. En effet, le cerveau a de faibles stocks de substrats énergétiques (glycogène, glucose) et de composés riches en énergie, et une réserve d'oxygène pratiquement nulle [26, 27, 28,29]. De ce fait, pour son activité métabolique (activité fonctionnelle du Neurone et maintien de l'intégrité cellulaire), le cerveau dépend totalement de l'apport de substrats et d'oxygène par le débit sanguin cérébral et donc par la circulation sanguine.

Le débit sanguin cérébral (DSC) représente environ 15% du débit Cardiaque total, soit 50ml/mn/100g [6]. On admet qu'un débit de 10ml/mn/100g est la valeur seuil pour la survenue d'anoxie cérébrale.

L'interruption brutale du DSC lors de l'arrêt circulatoire entraine un défaut d'apport au cerveau du glucose et d'oxygène et donc l'arrêt de la phosphorylation oxydative [30,31].

Le métabolisme du glucose devient en majeure partie anaérobie [32] ce qui a pour conséquence une production excessive de lactates et d'autres métabolites acides par le parenchyme cérébral, ce qui diminue le PH intracellulaire. Quand les Stocks d'ATP sont épuisés, les réactions cellulaires nécessitent de l'énergie cessent. Ceci, va déclencher une réaction ischémique en cascade, qui entraine des altérations des échanges ioniques transmembranaires, un œdème cellulaire, une altération du métabolisme intracellulaire et enfin une mort cérébrale.

Toutes les cellules nerveuses n'ont pas la même sensibilité à l'anoxie, les neurones étant les plus fragiles [33]. Le cerveau à l'examen histologique ne présente pas de lésions anoxiques uniformes et constantes. Le cortex cérébral est intéressé

avec une Grande fréquence et il s'agit d'une nécrose laminaire diffuse [34]. Les noyaux gris centraux sont atteints dans 80% à 90% des cas. Les atteintes du cervelet (cellules De Purkinje) et du tronc cérébral sont plus rares [34,35]. Si l'anoxie se prolonge, les atteintes neuronales les atteintes neuronales s'accompagnent de lésions des cellules gliales et endothéliales capillaires, qui peuvent aboutir à des micros infarctus [36].

La moelle épinière est plus résistante que le cerveau à l'anoxie, réalisant une myélopathie anoxique qui est exceptionnelle, le plus souvent de découverte autopsique [37].

La reperfusion lors du rétablissement de l'activité circulatoire en amenant beaucoup de glucose réaggrave les lésions et les troubles de la micro circulation [6].

Au niveau cellulaire, de nombreux et très complexes mécanismes physiopathologiques ont été décrits et ne cessent d'être remaniés [38,39]. On se limitera à rappeler les grandes orientations actuelles de la recherche qui sont :

- La perturbation de l'homéostasie du Ca^{2+} .
- La synthèse excessive et déséquilibrée de métabolites de l'acide arachidonique.
- La formation en excès et le défaut d'élimination des radicaux libres et l'action de certains acides aminés excitateurs.

2.1. HYPOTHESE DU Ca^{2+} :

Au cours d'une ischémie cérébrale totale, l'ion Ca^{2+} pénètre dans la cellule dans les premières minutes pour atteindre un taux intracellulaire 200 fois à la normale, par disparition du gradient actif de concentration transmembranaire du calcium [39].

Les effets néfastes de cette augmentation sont la libération accrue des neuromédiateurs, la modification du métabolisme des lipides membranaires,

l'augmentation de la protéolyse, la perturbation des activités enzymatiques et la vasoconstriction artériolaire.

2.2. HYPOTHESE DES PROSTAGLANDINES :

L'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire active les phospholipases membranaires A_2 et C, mettant en circulation des acides gras libres dont l'acide arachidonique précurseur des prostaglandines, de la thromboxane A_2 (TXA_2) et des leucotriènes.

L'ischémie et surtout la reperfusion favorisent un déséquilibre entre les différents métabolites de l'acide arachidonique avec réduction de la synthèse de prostacycline et augmentation de celle de TXA_2 qui est un puissant agrégant plaquettaire et un vasoconstricteur [23,6].

2.3. HYPOTHESES DES RADICAUX LIBRES :

Il s'agit essentiellement du radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), du peroxyde d'hydrogène et du radical hydroxyle (OH). Au cours de l'anoxie cérébrale, l'hydrolyse de l'ATP en AMP aboutira à une production intracellulaire de radicaux libres dans le neurone.

Ces Radicaux libres vont détériorer les membranes au moment de la réoxydation, aggravant la défaillance micro circulatoire [38]. Vont détériorer les membranes au moment de la réoxygénation, aggravant la défaillance microcirculatoire.

2.4. HYPOTHESE DES ACIDES AMINES NEURO-EXCITATEURS (AAE) :

Durant la dernière décennie, de nombreux travaux ont suggéré que les AAE étaient impliqués dans la physiopathologie de nombreux désordres neurologiques aigus ou chroniques, en particulier dans les dommages cérébraux d'origine hypoxique ischémique ou hypoglycémie [40,41].

L'ischémie cérébrale s'accompagne rapidement d'une augmentation importante de la concentration extracellulaire en AAE [42].

Le glutamate et l'aspartate sont les principaux AAE qui agissent au niveau des récepteurs situés dans les zones du cerveau particulièrement sensibles [43]. On distingue 4 types de récepteurs dont 3 sont des agonistes, les récepteurs N-méthyl-D aspartate (NMDA), quisqualate (Q), et kainate [6].

A fortes concentrations, les acides AAE sont neurotoxiques [44] : l'activation du Récepteur NMDA induit une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, et déclenche la chaîne des lésions cellulaires et donc des lésions irréversibles [42,45].

Ces mécanismes sont souvent interdépendants et intriqués ; et devant la diversité de l'altération structurale des neurones, il est difficile de faire la part respective des causes primaires et des conséquences.

Le rétablissement d'une activité circulatoire normale n'entraîne pas la reperfusion immédiate de certains territoires de la microcirculation cérébrale : il s'agit d'un phénomène de non-perfusion ou «no-reflow-phenomenon» [46,47].

Ainsi les phénomènes physiopathologiques sont plus schématiques que réels. L'anoxie cérébrale fait interpréter plusieurs étapes dont on ignore l'importance de la Chronologie. Ces différentes étapes peuvent soit se succéder, soit se chevaucher et il est donc difficile de prévoir et de reconnaître l'intensité et le degré des lésions neurologiques [6].

Le DSC moyen reste bas (13ml /mn/100g) après la réanimation de l'arrêt circulatoire [48] et un DSC plus faible, de l'ordre de 5ml/mn/100g peut mettre une survie sans séquelles neurologiques.

2.5. LA GLYCEMIE :

L'hyperglycémie aggrave l'acidose intracellulaire induite par l'anoxie. La concentration cérébrale des lactates est proportionnelle aux stocks cérébraux de glucose au moment de l'anoxie. Elle s'élève aussi lors de tout apport exagéré de glucose en cas de d'ischémie cérébrale incomplète.

Certains auteurs suggèrent que l'hyperglycémie avant et pendant une ischémie globale aggrave l'atteinte post-anoxique en provoquant une importante accumulation d'acide lactique. D'autres données montrent que l'hyperglycémie pourrait jouer un rôle significatif dans la pathogénie d'une ischémie cérébrale.

STEINGRUB (1996) [49] a montré qu'il n'y a pas de corrélation entre la glycémie et les lésions cérébrales et donc avec le devenir du patient.

On conclue que la corrélation, entre la glycémie et les lésions cérébrales, semble exister avec la durée de l'anoxie, la durée de l'arrêt cardiaque et celle de la réanimation étant probablement les deux facteurs les plus déterminants de l'évolution.

IV- ANATOMOPATHOLOGIE : LES LÉSIONS NEURO-ANATOMIQUE :

1. LÉSIONS MACROSCOPIQUES :

Certaines structures encéphaliques sont connues comme étant particulièrement sensibles à l'anoxie. La moelle épinière et le tronc cérébral peuvent être atteints.

1.1. LÉSIONS DU CERVEAU ET DU CERVELET :

L'anoxie provoque des lésions sur l'hippocampe et le cervelet, ensuite les noyaux gris centraux et le néocortex cérébral. Quand l'examen a lieu dans les 48h qui suivent l'anoxie, l'aspect macroscopique est strictement normal. Entre 48 et 69 h apparaît un œdème diffus. Au-delà de 69 heures, l'examen montre :

- des méninges opalescentes.
- une atrophie du cerveau avec une dilatation quadri-ventriculaire d'autant plus importante que l'anoxie est ancienne. Elle est plus présente au niveau occipital et pariétal qu'au niveau temporal et frontal.
- Un hippocampe granuleux au niveau du secteur de sommeil.
- Une atteinte variable des noyaux gris centraux : quand ils sont lésés, un aspect nécrotique prédomine au niveau antérieur du thalamus. Le pallidum est atteint dans sa totalité. Les corps genouillés sont très rarement lésés, surtout chez l'adulte.
- Un cortex cérébelleux généralement atteint. Le plus souvent il y a des altérations au niveau de la jonction entre la zone de vascularisation de l'artère cérébelleuse supérieure et l'artère cérébelleuse postéro-inférieure [50].

1.2. LÉSIONS MEDULLAIRES :

Il s'agit de lésions de la substance grise marquées par une distribution particulière :

- Région cervicale : atteinte de la corne antérieure légèrement plus fréquente que celle de la corne postérieure ; les deux localisations peuvent être retrouvées de manière concomitante.
- Région thoracique : atteinte dominante de la corne postérieure.
- Région lombo-sacrée : atteinte quasiment constante des cornes postérieures et antérieures.

1.3. LES LÉSIONS DE LA SUBSTANCE BLANCHES :

Elles correspondent à une réaction non spécifique de myélinolyse, plus marquée quand les lésions des autres structures sont importantes, et une réaction spécifique rare tardive de leucoencéphalopathie anoxique. On observe une démyélinisation qui se traduit par une perte de substance au niveau des centres ovales, des régions périventriculaires épargnant les fibres arquées sous corticales ; le corps calleux, la commissure blanche cérébelleuse peuvent être atteints. Le développement de ces lésions est à la base d'un aspect spongieux puis finalement kystique.

1.4. LES LÉSIONS DU TRONC CÉRÉBRAL :

Elles sont rares et retrouvées presque exclusivement chez l'enfant. On a ainsi décrit des atteintes des noyaux du nerf moteur oculaire commun, du trijumeau, des noyaux vestibulaires. Les lésions chez l'adulte sont généralement associées à des atteintes extensives des hémisphères cérébraux. Elles se limitent souvent à l'atteinte du Locus Niger, des colliculi et des olives bulbaires. Elles peuvent cependant être isolées, en particulier chez l'enfant. Macroscopiquement quand le tronc cérébral est lésé, il est atrophié et d'un aspect grisâtre, irrégulier au niveau de la substance noire, des colliculi et des olives inférieures.

2. LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES :

Les neurones plus sensibles à un déficit en oxygène que les oligodendrocytes et les astrocytes, alors que la microglie et les vaisseaux sanguins sont les moins vulnérables. Les atteintes neuronales apparaissent donc les premières et ne sont suivies d'atteintes gliales et mésenchymateuses qu'en cas d'hypoxie plus importante. L'examen anatomo-pathologique se fait sur des éléments du cortex cérébral incluant les zones frontières artérielles, l'hippocampe, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, la moelle épinière, les hémisphères cérébelleux et le vermis.

2.1. LES ATTEINTES NEURONALES :

L'étude des neurones peut être perturbée par des images artéfactuelles histologiques, due à l'autolyse, la lente pénétration du fixateur, le degré de refroidissement du corps et le traitement des tissus.

§ Microscopie optique :

Les neurones montrent une micro-vacuolisation, marquée histologiquement par la conservation de la taille de la cellule, le rétrécissement du noyau et une zone péri-nucléaire vacuolisée. Ce phénomène apparaît entre 1 heure pour les petites cellules et 4 heures pour les grandes cellules. Puis un stade de transformation ischémique cellulaire : les cellules rétrécissent, le cytoplasme devient très éosinophile d'aspect granuleux, le noyau devient plus petit.

La phase suivante intervient 2 à 3 heures après l'accident initial et persiste 48 heures : les incrustations se retrouvent à la périphérie du noyau et au niveau dendritique. Enfin, l'étape ultime est la transformation ischémique cellulaire homogène qui persiste une dizaine de jours : le cytoplasme est déstructuré, éosinophile, le noyau atrophié, granuleux ou même fragmenté. Au stade terminal, le noyau est fragmenté et le cytoplasme est détruit.

§ Microscopie électronique :

En microscopie électronique, le stade de micro-vacuolisation est marqué par des vacuoles qui sont pour la plupart des mitochondries, du réticulum endoplasmique lisse et granuleux, œdémateux. Aux stades suivants, l'aspect ultra-structural ressemble aux images vues en microscopie optique. Le seul élément nouveau est apporté par la mise en évidence après deux heures, de neurofilaments anormaux provoquant le blocage de la transmission synaptique.

La souffrance ischémique neuronale reconnaissable si plus de 6 heures se sont écoulées entre l'épisode anoxique et le décès. Elle se traduit par la rétraction du corps cellulaire, dont le cytoplasme est très éosinophile et le noyau hyperchromatique.

L'ischémie neuronale avec instruction est caractérisée par l'apparition de petites masses basophiles à la périphérie du corps cellulaire. Elle correspond sans doute à la dégénérescence des boutons terminaux qui y font synapse ou à des condensations cytoplasmiques neuronales. Les neurones anoxiques peuvent se charger de dépôts minéraux (instructions sidéro-calcaire). Leurs débris sont le plus souvent phagocytés par des cellules macrophagiques mononuclées et des polynucléaires d'origine sanguine.

2.2. LES REACTIONS GLIALES ET MESENCHYMATEUSES :

Lors d'une altération neuronale modérée, on observe une prolifération d'astrocytes fibrillaires qui, juxtaposés à la production de collagène et de réticuline par les cellules mésenchymateuses, conduisant à la formation d'un réseau gliomésenchymateux au sein duquel certains neurones pourront survivre.

En microscopie optique, les oligodendrocytes réagissent par un œdème aigu. La microglie intrinsèque est transformée en bâtonnets orientés, à angle droit par la microglie intrinsèque à la surface néocorticale, radialement au niveau de l'hippocampe, dans la couche moléculaire au niveau cérébelleux et disséminés au hasard dans les noyaux gris centraux et le tronc cérébral. Quand la survie est

supérieure à 3 heures, il y a l'apparition des phagocytes lipidiques (corps granuleux), qui entourent les neurones nécrosés et atteignent l'adventice des vaisseaux au sein des tissus altérés.

Au niveau ultra structural, on observe une hyperactivité astrocytaire et oligodendrocytaire avec multiplication et gonflement des astrocytes et de leur prolongement. En même temps apparaît un œdème endothéliocytaire. Ces deux réactions anatomo-pathologiques ont pour effet une l'imperméabilisation complète de la barrière hémato-encéphalique déterminant un processus ischémique.

Il faut noter que la sensibilité à l'anoxie est variable d'une région à l'autre du cerveau. Cette vulnérabilité a conduit la notion de « vulnérabilité sélective » dans le système nerveux central.

Les lésions des cellules gliales sont très précoces. Les astrocytes gonflent puis dégènèrent. Une prolifération et une hypertrophie astrocytaire à partir des cellules survivantes ou des cellules peu différenciées viennent de combler en partie les cellules détruites. Les anomalies des oligodendrocytes, peu spécifiques, sont difficiles à interpréter en raison de la grande fragilité de ce type cellulaire. La myéline se désintègre rapidement, une pâleur de la substance blanche est visible dès la 8^{ème} heure suivant l'anoxie. Après détersion macrophagique, la cicatrisation est obtenue par la gliose astrocytaire et la prolifération capillaire [51]. L'atteinte du cervelet est habituelle : les cellules de Purkinje sont souvent remplacées par une prolifération astrocytaire en bande, la gliose de Bergman.

3. LES VARIATIONS ETIOLOGIQUES ET LESIONS NEURO-ANATOMIQUES :

L'origine de l'anoxie joue un rôle dans les conséquences anatomo-pathologiques des zones atteintes.

3.1. L'ARRET CARDIAQUE :

- § l'hippocampe est presque toujours atteint dans une zone très sensible qui est celle de Sommer.
- § Atteinte habituelle des noyaux gris centraux, des noyaux antérieurs, dorsomédians et ventrolatéraux ; lésions moins fréquentes du striatum au niveau du noyau caudé et la partie adjacente du Putamen.
- § Au niveau du néocortex, nécrose importante des pôles pariétaux et occipitaux plus légère des frontaux et temporaux.

3.2. HYPOTENSION SYSTEMIQUE :

- § A moins d'une anoxie très sévère, l'hippocampe est généralement épargné.
- § Au niveau du cervelet, atteinte des cellules de Purkinje dans la zone de vascularisation entre l'artère cérébelleuse supérieure et l'artère cérébelleuse postéro-inférieure, au niveau dorsolatéral.
- § Les noyaux gris centraux : la tête du noyau caudé et le tiers supérieur du putamen sont généralement altérés.
- § Le néocortex : nécrose plus large des régions pariéto-occipitales dans les zones frontières de vascularisation entre l'artère cérébrale antérieure et l'artère sylvienne, entre l'artère cérébrale postérieure et l'artère sylvienne.

3.3. INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE :

- § On retrouve les lésions habituelles au niveau de l'hippocampe, du néocortex et du cervelet.
- § Au niveau des noyaux gris centraux, on observe une atteinte bilatérale des pallida.

§ On note par ailleurs une fréquente altération du Locus Niger, et surtout une démyélinisation. Elle correspond à une intense gliose dans les régions affectées, accompagnée d'une démyélinisation péri-axiale épargnant les fibres arquées sous-corticales.

Nos observations ont concerné les différentes étiologies de l'anoxie cérébrale avec ses différents aspects (arrêt cardiaque, monoxyde de carbone, butane, hypoxie..) mais la prise en charge thérapeutique et les aspects cliniques et para cliniques restent les mêmes.

On conclue que les atteintes neuro-anatomiques sont dépendantes de l'évolution chronologique, de l'étiologie de l'anoxie et rend compte des particularités étiopathogéniques caractéristiques des processus hypoxiques.

La sensibilité des cellules pour l'hypoxie varie dans l'ordre suivant :

Neurones > oligodendrogliose et astrocytes > microglie et cellules endothéliales

V- MOYENS D'EVALUATION DU COMA POST-ANOXIQUE :

Ce qui intéresse le praticien devant une encéphalopathie post anoxique est surtout de trouver des éléments lui permettant d'évaluer la profondeur du coma et surtout le pronostic de celui-ci.

1. CLINIQUE :

1.1. EXAMEN NEUROLOGIQUE :

L'analyse des modifications des cinq fonctions physiologiques donne des modifications d'une valeur toute particulière sur le niveau encéphalique intéressé, la nature de la perturbation et la tendance évolutive du processus pathologique. Ces fonctions sont :

- la vigilance
- le type de la respiration
- les réflexes du tronc cérébral
- tonus
- réactivité motrice
- la mimique
- les réflexes tendineux

1.2. ETUDE DE LA VIGILANCE :

La vigilance est attestée par l'ouverture des yeux spontanée provoquée par des stimulations de force croissante : appel, bruit, stimuli douloureux. La qualité de la réponse est appréciée sur l'existence ou l'absence d'orientation du regard [52].

La vigilance reflète la performance fonctionnelle globale du système nerveux central. En tant que performance globale, la vigilance ne reflète pas de façon univoque le fonctionnement d'une structure neuro-anatomique, mais la formation réticulée activatrice ascendante (FRAA) [53].

1.3. MIMIQUE :

La mimique ou grimace aux stimulations nociceptives, est systématiquement analysée à la recherche d'une asymétrie faciale ; et en tant que composante facile de la réaction à la douleur avec un niveau d'intégration diencéphalo-mésencéphalique [54], elle peut être comme un indice de fonctionnement axial. Cette réponse est à distinguer des mouvements automatiques de la mandibule de la région buccale.

1.4. TONUS:

Le coma s'accompagne le plus souvent d'une hypotonie. La constatation d'une hypertonie est donc un élément d'orientation étiologique important. Il est à noter que le tonus du patient comateux est parfois très variable d'un moment à l'autre. Il est susceptible de se majorer lors des stimulations, en particulier douloureuses.

L'hypertonie pathologique n'est parfois visible que lors de paroxysmes, induits par les stimuli ou spontanés [55].

1.5. LA REACTIVITE MOTRICE :

Elle doit être au niveau des quatre membres, et le meilleur score est donné aux patients qui exécutent les consignes. En l'absence de réponse, on applique un stimulus nociceptif comparativement de chaque côté aux extrémités des membres (pression du lit unguéal), à la face interne des bras et des cuisses, aux téguments de la face antérieure du thorax, à l'encoche sus orbitaire et au sillon rétro mandibulaire.

- La réponse appropriée dans laquelle le mouvement apparaît organisé, la main se dirigeant vers la zone stimulée.
- Le mouvement de retrait qui consiste en un déplacement plus ou moins vif du membre, sans direction précise.

Ces deux réactions signifient le maintien d'une activité corticale.

- la réponse stéréotypée, sans finalité apparente se développant de façon reproductible quelle que soit la nature du stimulus. On distingue deux aspects :

Ø Réaction de décortication : caractérisée par une flexion des membres supérieurs et extension des membres inférieurs, témoignent de lésions des hémisphères ou des pédoncules cérébraux.

Ø Réaction de décérébration : qui comporte une extension-pronation des membres supérieurs et une extension des membres inférieurs.

- une absence de réponses sera notée seulement après une des stimulations vigoureuses aient été appliquées en plusieurs endroits et si des relaxants musculaires n'ont pas été administrés récemment [52, 56, 4, 55].

1.6. LA RESPIRATION :

Les mouvements respiratoires spontanés sont le plus souvent lents et réguliers, mais en cas d'altération profonde de la vigilance, ils peuvent être entrecoupés par des pauses, se limiter à des soupirs voir disparaître [57].

1.7. REFLEXES TENDINEUX :

Ces réflexes sont notés pour le meilleur membre comme normaux, augmentés ou absents.

1.8. REFLEXES DU TRONC CEREBRAL :

Les réflexes du tronc cérébral sont importants pour établir un bilan lésionnel dans l'évolution du coma, même si certains d'entre eux sont sensibles aux thérapeutiques utilisées en réanimation. L'essentiel de ces réflexes ont été décrits par PULM et POSNER (1983) [3], on teste généralement :

- Les réflexes pathologiques :
 - Le réflexe palmo-mentonier : caractérisé par la contraction de la houppe du menton lors de la stimulation.
 - Le réflexe cornéo-mandibulaire : caractérisé par un mouvement de diduction de la mandibule obtenu par stimulation directe de la cornée.
- Les réflexes non pathologiques :
 - Le réflexe fronto-orbitaire : est la contraction des paupières à la percussion de la racine du nez.
 - Le réflexe cilio-spinal : est la dilatation physiologique pupillaire bilatérale lors des stimulations cutanées nociceptives. Il est obtenu plus facilement par un pincement au niveau de la face, de la nuque ou de la partie supérieur du thorax. Ce réflexe est plus net pendant le sommeil et le coma que pendant l'éveil.
 - Le réflexe oculocéphalique vertical : mouvement alternatif conjugué des yeux dans le sens vertical, qui est déclenché par un mouvement inverse de flexion-extension de la tête.
 - Le réflexe oculocéphalique horizontal : les paupières sont maintenues ouvertes et la tête tournée brusquement d'un côté à l'autre. La réponse est positive lorsque les yeux dévient de façon conjuguée vers le côté opposé.

Ensuite la nuque est brusquement fléchie et étendue. La réponse est positive quand les yeux dévient vers le haut lors que la nuque est fléchie vers le bas lorsqu'elle est étendue. Les paupières peuvent s'ouvrir de façon réflexe lorsque la nuque est fléchie.

- Le réflexe massétéрин : contraction des masséters par percussion de la symphyse mentonnière.
- Le réflexe photomoteur : contraction pupillaire par stimulation lumineuse. Le stimulus afférent est transmis à partir des cellules ganglionnaires de la rétine par des fibres qui cheminent dans les nerfs optiques et gagnent les bandelettes optiques.
- Le réflexe cornéen : une réponse positive bilatérale de fermeture des paupières et de déviation vers le haut de l'œil indique une fonction normale des voies du tegmentum du tronc cérébral du mésencéphale à la protubérance basse, avec des stimuli plus intenses chez le sujet vigilant que chez le sujet inconscient.
- Le réflexe oculocardiaque : ralentissement de la fréquence cardiaque par compression des globes oculaires.

Les différents arcs des réflexes : [59].

Cortex	parole, vision
	clignement à la menace
sous cortical	mouvements appropriés
	Retrait
Diencéphale	Cilio-spinal mimique
	Fronto-orbitaire
	Photopalpebral
Mésencéphalique	Oculomoteurs verticaux
	Photomoteurs
Protubérantiel	Cornéens
	Oculomoteurs horizontaux
Bulbaire	Toux oculocardiaque

2. SCORE DE GLASCOW :

Plusieurs classifications pour l'évaluation clinique ont été établies, la plus validée et la plus étudiée en pratique quelle que soit la nature du coma, y compris le coma post-anoxique, reste le score de Glasgow :

Echelle de Glasgow :

1- l'ouverture des yeux : Ø Spontanée Ø A l'appel Ø A la douleur Ø Pas d'ouverture	4 3 2 1
2- Réponse verbale : <u>Si patient non intubé et non sédaté</u> Ø Réponse adaptée, claire Ø Réponse confuse Ø Réponse inappropriée avec des mots isolés, compréhensibles Ø Réponse incompréhensible (gémissement, grognement) Ø Pas de réponse <u>Si patient intubé et/ou sédaté</u> Ø Patient manifestement capable de s'exprimer Ø Patient semblement capable de s'exprimer Ø Aucune réponse	5 4 3 2 1 5 3 1
3- Réponse motrice : Ø Sur ordre Ø Adaptée à la douleur Ø Réaction de retrait Ø Réaction de décortication Ø Réaction de décérébration Ø Aucune	6 5 4 3 2 1

Pour augmenter la sensibilité de l'échelle, le score de LIEGE a introduit en supplément 5 réflexes du tronc cérébral, les points étant attribués de 5 à 1 selon le réflexe présent :

Fronto-orbiculaire	5
Oculo-céphalique ou oculo-vestibulaire vertical	4
Photomoteur	3
Oculo-céphalique ou oculo-vestibulaire horizontal	2
Oculo-cardiaque	1

3. INTERET D'EVALUATION PRECOCE DU COMA POST ANOXIQUE :

Au cours des années 70, de multiples groupes de neurologues et neurochirurgiens se sont efforcés d'identifier et de quantifier des indices précoces qui pourraient annoncer l'issue du coma [3].

Plusieurs observateurs ont noté que la résistance d'un coma avec absence de réponse 48 heures après un arrêt cardiaque extra- hospitalier a été suivie constamment de la mort ou d'une survie végétative [60].

WILLOUGHBY et LEACH ont évalué la réponse motrice à un stimulus nociceptif une heure après l'arrêt cardiaque comme moyen de prévoir l'issue dans les 48 heures [61]. Ils rapportent qu'une absence de réponse, ou des réponses réflexes stéréotypées indiquent en général un mauvais pronostic, alors que la réaction de retrait ou une réponse motrice localisée indiquent une forte possibilité de récupération neurologique. Cependant, des observations ultérieures ont montré que ces conclusions étaient trop pessimistes.

BATES et COLL ont noté que la persistance après la réussitation jusqu'à six heures de réponses motrices plus mauvaises que l'évitement, est compatible chez 4% des patients avec une bonne récupération [62].

De même FINKLESTEIN et CORONNA ont observé que même après douze heures, des réponses motrices en flexion ou en extension ne nous permettant pas de prévoir valablement l'issue, alors que leur absence à la 24^{ème} heure annonce la mort ou la survie dans un état végétatif [63]. Goulon et Coll [34] ont constaté que sur 23 patients victimes d'un arrêt circulatoire, redevenus conscients après la 24^{ème} heure, 5 patients avaient une activité non adaptée.

Dans le même ordre d'idées, une étude prospective sur 58 patients ressuscités après arrêt cardiaque, parue dans Crit Care Med [64], a rapporté un taux de mortalité de 4% chez les patients conscients à l'admission et de 53% chez ceux présentant une altération de la conscience. Donc l'installation précoce de signes de dysfonction cérébrale est prédictive soit d'un décès, soit de séquelles neurologiques.

Plusieurs études ont indiqué que les anomalies des réflexes du tronc cérébral ou des réflexes médullaires après un arrêt cardiaque annoncent un pronostic accablant. L'absence des réflexes pupillaires, du réflexe coréen, des réflexes oculo-vestibulaires à la 12^{ème} heure a été presque dans toutes les études en corrélation avec une probabilité élevée d'une évolution vers la mort ou l'état végétatif.

Dès la 6^{ème} heure ou même avant, BATES et COLL ont trouvé que la combinaison de pupilles non réactives ou de l'abolition des réflexes cornéens, avec l'absence des réflexes oculo-vestibulaires annonçaient la mort ou une invalidité extrêmement sévère [62].

EARNEST et COLL sont parvenus à des conclusions similaires basées sur l'examen au moment de l'admission dans une unité de soins intensifs [65], alors que lorsque les pupilles étaient intactes et les réponses oculo-céphaliques préservées, ainsi que les réponses motrices, 87% des patients récupèrent une fonction cérébrale d'un niveau élevé.

Dans une étude conduite par LEVY et BATES [66] sur 500 patients présentant un coma médical durant une période de 4 ans (1973 à 1977) et qui avait pour objectif

d'identifier les facteurs prédictifs de l'issue du coma en particulier post anoxique (150 cas) ; on relevait : parmi les 23 patients qui avaient un état végétatif à un mois, 3 ont repris conscience. Parmi les 39 présentant à un mois une invalidité sévère, 9 se sont améliorés, dont 3 ont eu une bonne récupération. Sept parmi les 17 patients avec une invalidité modérée à la fin du premier mois ont eu une bonne récupération neurologique au cours de la 1^{ère} année. Donc plus le coma est long plus la chance de récupérer est faible.

Dans la même étude les conclusions quand au pronostic à la phase précoce étaient les suivantes :

- L'absence à l'admission des réflexes pupillaires cornéens exclue toute évolution satisfaisante.
- A la fin des 24 premières heures l'absence du réflexe photomoteur est un signe de mauvais pronostic, alors que l'absence du réflexe cornéen exclue toute évolution satisfaisante.
- Après trois jours, la persistance de l'abolition des réflexes pupillaires et cornéens, et l'absence de réponse motrice aggravent lourdement le pronostic.
- Après une semaine, l'absence des réflexes du tronc cérébral ou une réponse motrice en extension est en faveur de non récupération neurologique.

S'agissant du coma post-anoxique, les mêmes auteurs [66] trois ans après leur première étude, ont établi une chronologie dans le temps des signes neurologiques permettant d'évaluer la profondeur du coma.

Sur 210 patients, un quart avaient à l'admission des réflexes pupillaires abolis et aucun n'a pu retrouver son autonomie, alors que sur les 27 patients présentant initialement des mouvements oculaires spontanés, des réflexes pupillaires, des réponses motrices en flexion ou en extension ou de retrait, 41% avaient récupéré une fonction cérébrale leur permettant une certaine autonomie [67].

E.O Jorgensen [68] a évalué de façon séquentielle le devenir des réflexes des nerfs crâniens. La première fonction qui récupère est le réflexe photomoteur, puis la déglutition et la toux et en dernier lieu les réflexes ciliospinaux, testés à la 10^{ème} et à la 60^{ème} minute : la présence des réflexes pupillaires ou de la déglutition à la 20^{ème} minute sont en faveur d'une récupération neurologique avec une valeur prédictive positive de 85 à 100%, alors que la négativité des tests à la 20^{ème}-30^{ème} minute indique une dysfonction cérébrale avec échec du rétablissement complet dans un pourcentage qui oscille entre 94 et 100%.

Un autre article parue dans LANCET en 1988, propose des éléments plus simple en pratique reposant sur le score de GLASCOW (Glasgow coma scale=GCS). Quand le GCS est supérieure à 10 ou inférieure à 4, le pronostic neurologique est correctement établi dans 80% des cas deux jours après l'arrêt cardiaque. Pour un GCS de 5 à 9, le pronostic ne peut être établi que six jours après l'arrêt cardiaque.

Le GCS a une sensibilité 96% et une spécificité de 86%, avec une valeur prédictive positive de 77% [69].

BONN et ALBERT ont essayé de déterminer l'intérêt des réflexes du tronc cérébral dans l'évaluation du pronostic des patients avec un traumatisme cérébral sévère. Ils ont déduit que la valeur prédictive des réflexes du tronc cérébral était plus importante que celle basée sur le score GLASCOW ; d'où l'intérêt de l'utilisation de l'échelle Glasgow-liège qui combine les deux types d'évaluation [70,71 ,72], Cette même étude (17) a montré qu'au long court, la combinaison des réflexes du tronc cérébral et du réflexe photomoteur peut prédire le devenir neurologique à 6 mois dans 80% des cas.

Bref, avant le 3^{ème} jour d'évolution du coma post anoxique, l'examen neurologique ne permet pas d'établir un pronostic sûr au plan individuel, même si l'étude de la réactivité aux stimuli, et des réflexes du tronc cérébral permet de donner

des résultats plus au moins fiables du point de vue statistique. Ces données, elles même, ne peuvent de façon certaine prédire l'évolution.

4. INTERET A MOYEN ET LONG TERME :

Au-delà de la 1^{ère} semaine, l'intérêt est de guetter un ou plusieurs tableaux qui peuvent apparaître. Par exemple :

4.1. LE LOCKED IN SYNDROME:

Ce tableau, où seuls subsistent les mouvements de verticalité et d'ouverture des yeux, est en rapport avec une lésion étendue bilatérale de la partie antérieure de la protubérance. Le plus souvent, il s'agit d'un accident ischémique par thrombose basilaire [73].

4.2. LE MUTISME AKINETIQUE DE CAIRNS :

Le terme mutisme akinétique est utilisé pour décrire un syndrome caractérisé une réduction marquée de toutes les fonctions motrices, inclue l'expression faciale, les gestes et la parole avec des degrés différents de la vigilance [74].

4.3. LA MORT CEREBRALE :

C'est la dénomination qui est préférable au terme de « coma dépassé » créé il y a 40 ans par MOLLARET et GOULON. L'examen clinique qui est essentiel pour le diagnostic trouve un : coma profond, flasque, aréactif, en particulier au niveau du tronc cérébral (réflexes photo moteurs, cornéens et oculo-cardiaque). L'absence des mouvements ventilatoire en hypercapnie ($P_a=60$ mm Hg) est un critère essentiel. L'apnée peut être confirmée en réalisant un débranchement sous oxygène lors d'une épreuve de ventilation en basse fréquence.

Ces arguments cliniques peuvent être inutilisables dans certaines circonstances confondantes (hypothermie, hypotension, présence des médicaments antidépresseurs du système nerveux central, curarisation). Certains signes cliniques

ne sont pas constants (diabète insipide, vasoplégie) et des réflexes médullaires peuvent être présents [74].

Le diagnostic de mort cérébrale est un diagnostic de non retour puisque, affirmant la mort, il permet d'interrompre la réanimation [55].

4.4. L'ETAT VEGETATIF PERSISTANT (EVP) :

Décrit par JENNET et PULM en 1972 [75,55], il est caractérisé après une période de coma plus ou moins longue, par la réapparition d'un état apparent de vigilance, par la récupération des fonctions du tronc cérébral, mais avec l'absence de toute communication significative avec l'environnement. Le cycle éveil apparent et sommeil est restauré, les paupières sont ouvertes pendant les périodes d'éveil avec clignement spontané ou à la menace, les globes oculaires sont animés de mouvements d'errance, parfois orientés dans la direction d'un stimulus visuel et/ou auditif. La déglutition, les fonctions respiratoires et circulatoires sont efficaces ce qui permet d'arrêter la respiration assistée [34].

L'observation de ROSENBERG et COLL [76] fait exception ; elle concerne un homme de 43 ans en EVP post-anoxique pendant 18 mois, qui récupère un état conscient normal mais avec persistance d'un déficit moteur important des membres.

Le pronostic de l'EVP est très mauvais, la plus part des patients décèdent dans les 6 mois, rarement certains dépassent 5 ans de survie, sans qu'aucun ne récupère une activité supérieure décelable. Ceci dit le diagnostic d'EVP peut être porté, de l'avis de la majorité des auteurs avant la fin de la 2^{ème} semaine [66,3].

Aucun de nos patients n'a présenté un état végétatif persistant.

5. SOURCES D'ERREURS :

5. 1. FIABILITE ET REPRODUCTIBILITE :

Dans la mesure où un système d'évaluation clinique aboutit à cristalliser les informations sémiologiques qu'une description ordinaire peut saisir avec toutes les nuances requises, alors qu'une classification les asservit à des cadres prédéfinis ; le degré de fiabilité de recueil des données devient une condition essentielle de l'exploitation qui en être faite [77].

Les analyses de concordance entre observateurs permettent de mesurer la reproductibilité des informations. Les résultats ont exprimés soit sous forme de pourcentage ou de concordance soit au moyen d'un coefficient statistique qui fait la part des variations aléatoires ($\kappa=0$ à 1).

TESDALE [78,79], BRAAKMAN [80] et MINDEHOUD [81], relèvent une concordance satisfaisante pour les trois rubriques du GCS mais soulignent, à propos de la réactivité motrice, de fréquentes confusions entre les différentes modalités de réponse en flexion. BORN [82] aboutit à des conclusions similaires avec un pourcentage de concordance de 73% et un $\kappa=0,65$ pour la réactivité motrice, et des résultats légèrement supérieurs pour les réflexes du tronc cérébral (76%, $\kappa=0,69$). Analysant uniquement les signes oculaires, VAN DEN BERGE et COLL [83] trouvent un κ de 0,65 pour le réflexe photomoteur et de 0,49 pour les réflexes oculo-céphaliques. Voir tableau N° 1 coefficients de concordance entre deux observateurs, pourtant sur les réflexes du tronc cérébral chez 25 malades dans le coma.

Réponse (présente/absente)	Kappa
Réflexe photomoteur	0.80
Réflexe cornéen	0.77
Réflexe de toux	0.75
Mimique	0.74
Réflexe photo-palpébral	0.66
Réflexe fronto-orbitaire	0.65
Réflexe oculo-céphalique horizontal	0.50
Réflexe oculo-céphalique vertical	0.34

En bref le risque d'une erreur de jugement ou d'évaluation existe donc, même pour les médecins les plus expérimentés notamment neurologues ou réanimateurs. Ce risque est inhérent principalement au caractère ponctuel et momentané de l'évaluation face à une condition clinique variable dans le temps et ceci est d'autant plus vrai quand on se trouve dans la phase initiale, la plus instable d'une défaillance aigue.

5. 2. INTERFERENCES EXTRA-NEUROLOGIQUES :

a. SEDATION- DROGUES DE REANIMATION :

La sédation peut induire une interprétation péjorative de l'état clinique [56]. Par ailleurs tout le monde considère qu'une mydriase bilatérale est synonyme de mort cérébrale, d'où l'intérêt de s'assurer de cet état de façon certaine : éclairage vif, temps d'éclairement suffisant [77]. Toutefois, l'injection de l'atropine et de

l'adrénaline lors de l'arrêt cardiaque n'entraîne pas l'absence de fonction du tronc cérébral.

b. LA CURARISATION :

Le curare provoque un aspect de dénévation au repos purement artificiel, de type fonctionnel. Ceci disparaît en 5 heures à 12 jours après l'arrêt de la curarisation et les patients récupèrent la totalité de leurs fonctions motrices [77].

c. L'INSTABILITE DE L'HOMEOSTASIE :

Dans les suites d'un arrêt cardiaque plusieurs désordres d'ordres métaboliques et/ou endocriniens peuvent apparaître (hypoxie, hypercapnie, acidose, hyperglycémie...), ces désordres ont une influence péjorative sur l'état neurologique ; et une réévaluation de cet état s'impose après correction des différents troubles humoraux [52].

Chez certains malades, un trouble biochimique existant préalablement à l'arrêt cardio-circulatoire peut avoir laissé des lésions cérébrales résiduelles alors même que l'anomalie biochimique responsable a disparu. L'hyperglycémie et l'hypoglycémie en sont des exemples [4].

5.3. La POLYNEUROPATHIE DE LA REANIMATION :

Depuis deux décennies, les progrès dans la prise en charge de malades de réanimation porteurs de défaillances viscérales pendant des périodes de plus en plus longues ont révélé l'existence de déficits moteurs diffus et de difficultés de sevrage ventilatoire constatés à l'arrêt de la sédation. Ces atteintes neuromusculaires, dont la présentation clinique est identique, sont secondaires soit à une atteinte plus spécifiquement nerveuse (polyneuropathie de réanimation en relation directe avec le syndrome de défaillance multi viscérale et le sepsis), soit à une atteinte plus spécifiquement musculaire (myopathie associée aux corticostéroïdes et aux curares, et myopathie de réanimation).

Le diagnostic de l'atteinte neuromusculaire respiratoire est donc suspecté le plus souvent sur la constatation d'un déficit moteur périphérique et l'absence d'explication infectieuse, cardiaque ou pulmonaire au sevrage difficile (c'est le cas de la 2^{ème} et la 5^{ème} observation).

On a observé que des cas de détresse respiratoire survenus après la sortie de réanimation ont été rattachés à une anomalie neuromusculaire acquise en réanimation [84].

VI-ELECTROPHYSIOLOGIE :

Les examens électrophysiologiques comprennent l'enregistrement de l'électroencéphalogramme et les potentiels évoqués, qui sont des examens électrophysiologiques non invasifs pouvant être réalisés au lit du malade dans le cadre du bilan initial. Leur enregistrement chez les patients non conscients permet, d'une part, de préciser de façon objective l'état fonctionnel des voies sensorielles et d'autre part de donner des indications pronostiques.

Ces examens fournissent une réponse électrique sous forme graphique à une stimulation spécifique d'une voie sensitive. Ce tracé est composé de plusieurs pics d'amplitudes et d'espacements déterminés.

- La première étape : correspond à la stimulation sensitive ou sensorielle. Elle est électrique et de faible voltage pour la sensibilité proprioceptive (potentiels évoqués somesthésiques), sonore pour la sensibilité auditive (PEA), imaginée ou moulineuse pour la sensibilité visuelle (PEV). La stimulation donne la naissance à un potentiel électrique.
- La deuxième étape : on enregistre le potentiel à l'aide d'électrodes de surface situées sur le trajet allant du récepteur périphérique de la stimulation à l'aire corticale concernée. On procède enfin à la répétition des stimuli, à la sommation des réponses électriques pour éliminer les bruits de fond et individualiser les potentiels qui seront analysés.

1. LES POTENTIELS EVOQUES SOMESTHETIQUES :

1.1. MODIFICATIONS DANS LE COMA ANOXIQUE :

L'intérêt des potentiels évoqués somesthésiques (PESp) est de permettre une appréciation de l'état lésionnel cortical et sous-cortical (voie lemniscale longue et pauci-synaptique), et d'avoir une valeur pronostique du fait de leur sensibilité à la

baisse du flux sanguin cérébral, l'œdème cérébral, l'augmentation de la pression intracrânienne et de l'ischémie. Les PESp d'origine corticale (N20, P25) disparaissent lorsqu'il existe un début d'ischémie ou d'œdème cérébral.

Pour une diminution du DSC de 15 à 20 ml/min/100g les PESp sont abolis sur le scalp. Ceux prennent naissance dans le thalamus ne sont modifiés que lorsque le DSC diminue entre 10 et 15 ml/min/100g et ceux du lemniscus médian pour des valeurs inférieures à 10 ml/min/ml. Le cortex est généralement atteint, les lobes pariétaux et occipitaux sont les plus atteints, ainsi que les noyaux gris. Il existe donc une sensibilité croissante à l'ischémie dans les différentes régions de la voie lemniscale, maximale pour le cortex [85].

1.2. LES POTENTIELS EVOQUES AUDITIFS :

a. ANOXIE CEREBRAL ET POTENTIELS EVOQUES AUDITIFS :

L'encéphalopathie anoxique peut survenir lors des différents mécanismes, dont principalement la baisse de la pression de perfusion cérébrale (PPC=PAM-PIC) et la diminution de la quantité d'oxygène artériel.

Les conséquences de l'augmentation de la PIC sur les potentiels évoqués somesthésiques précoces et corticaux, et les potentiels évoqués auditifs précoces ont été étudié par NAGAO [86]. Pour une PIC à 50 mm Hg ce sont les PES qui commencent à être atteints et pour une PIC supérieure à 60 mm Hg les composantes PEAp sont très altérés avec abolitions du N20.

La baisse de la pression artérielle moyenne n'entraîne pas de modification des PEAp. Pour les PIC moins élevées (50 mm Hg) et une réduction de la PAM (50 mm Hg), les PES tardifs et précoces sont altérés, et les PEAp sont cependant encore préservés à ce stade. Il apparait donc que la réduction de la PAM surajoutée à l'augmentation de PIC agit surtout sur la dégradation précoce des PES.

Dans les conditions d'hypoxémie avec une saturation en oxygène d'environ 50%, les PEA_p ne sont pas altérés. Dans des conditions d'hypoxie plus intense, les potentiels somesthésiques et visuels restent inchangés alors que les potentiels auditifs sont supprimés.

La situation qui est la plus fréquente, est celle de l'arrêt cardio-circulatoire rapidement suivie d'une hypoxie par une dépression respiratoire ou un trouble de l'hématose. De même une hypoxie majeure conduit à une baisse de la PAM, quand elle est combinée à une hypotension sévère, elle provoque une altération de tous les potentiels évoqués. Les potentiels auditifs sont altérés de façon progressive, des pics les plus précoces.

En somme, les PES sont altérés pour des valeurs plus faibles de PIC que les PEA. Au contraire, les PES sont moins sensibles à l'abaissement de l'apport en oxygène que les PEA_p. La réduction de la PAM participe de manière importante à l'altération des PES ce qui est dû aux structures thalamiques que l'on retrouve au niveau des PES, ceci est expliqué par leurs propriétés métaboliques et vasculaires. La PEA est sensible à l'élévation de la PIC et au taux d'oxygène inspiré sans que la réduction de la PAM intervienne de façon importante, ceci est dû à l'important métabolisme dans les structures auditives.

1.3. L'ELECTROENCEPHALOGRAMME :

Le terme de « EEG » est utilisé pour désigner les variations du potentiel du cerveau. L'EEG peut être obtenu de façon non invasive avec des électrodes placées sur le cuir chevelu. Elle peut être bipolaire ou unipolaire.

L'enregistrement bipolaire révèle les fluctuations de potentiel d'action entre deux électrodes corticales, alors que, l'enregistrement unipolaire montre les différences de potentiel entre une électrode corticale et une électrode en principe indifférente placée sur une région corporelle éloignée du cortex [87].

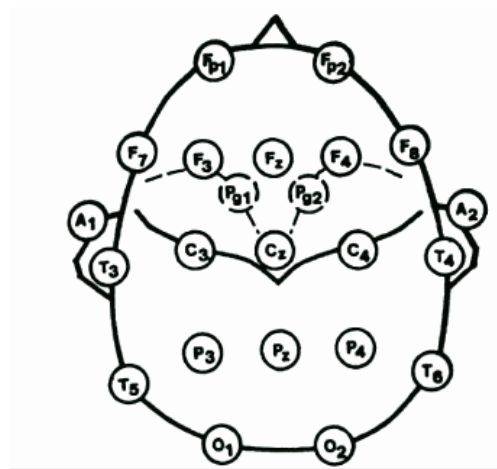


Figure5: position et nomenclature des électrodes dans le système international

L'EEG a un triple rôle :

- ü Il permet d'apprécier conjointement à la clinique la profondeur de coma.
- ü Il peut fournir certains arguments étiologiques.
- ü Il permet de suivre l'évolution dans une certaine mesure d'apprécier le pronostic.

a. LES TRACES :

L'électroencéphalogramme normal comporte 4 étapes d'activités, qui différencient entre l'état de veille et le sommeil :

- ü Activité delta : au-dessous de 4Hz
- ü Activité thêta : entre 4 et 8 Hz
- ü Activité alpha : entre 8 et 13 Hz
- ü Activité Beta : au-dessous de 13 Hz

Le rythme de la bande alpha est constitué chez l'homme par un train d'ondes sinusoïdales de fréquence située entre 8 et 13 Hz et d'amplitude comprise entre 20 et 100 microvolts. Il est distribué dans les régions postérieures du scalp de façon bilatérale et synchrone. Son amplitude est maximale les yeux fermés et il est bloqué par l'ouverture des yeux ou tout autre processus requérant l'attention [88].

L'activité E.E.G d'un adulte normal éveillé contient une faible quantité d'activité de la bande thêta, c'est-à-dire, de fréquences comprises entre 4 et 7,5 Hz.

b. LES STADES DE COMA :

On trouve les principaux éléments de cette classification dans le tableau suivant :

Tableau I : électroencéphalogramme post-anoxique selon ATTIA

GRADE	DEFINITION
I	Activité alpha normale Activité alpha et thêta-delta
II	Activité thêta-delta avec persistance Activité alpha détectable
III	Activité thêta-delta sans activité alpha
IV	Activité delta, bas voltage, silences Alpha coma, monomorphe, non réactif Activité périodique, généralisée, pointes ondes, ondes lentes, épilepsie Sur activité de fond infravoltée
V	Electroencéphalogramme plat ou isoélectrique

En ce qui concerne notre étude nos patients n'ont pas bénéficié des examens électrophysiologiques.

VII- IMAGERIE :

1. TDM :

Après un coma anoxique, le scanner permet d'apprécier l'importance et l'étendue des lésions et d'adapter la thérapeutique (en cas d'œdème cérébral), mais il peut être normal, aussi bien à la phase aigue que chronique, et peut être en contradiction avec les données de l'examen clinique. Cela, ne peut donc être un moyen d'évaluation de l'issue d'un coma post-anoxique [34].

Un patients dans notre étude on présenté un œdème cérébral (observation N°1), un cas une TDM normale (observation N°4) et les autres cas la TDM cérébrale n'a pas était faite devant l'instabilité des patients.

2. IRM :

Elle est préférable au scanner pour diagnostiquer des infarctus de la substance blanche ou des œdèmes ischémiques localisés mais elle aussi n'a aucune valeur pronostique [23].

Aucun de nos cas n'a bénéficié d'IRM, car, elle n'a pas été jugée indispensable.

VIII-MESURE DE LA PRESSION INTRACRANIEENNE ET DU DEBIT

SANGUIN CEREBRAL :

Bien que la surveillance de la PIC soit proposée dans les recommandations de SFAR [38], la présence d'une hypertension intracrânienne dépend de la cause et elle est peu fréquente après arrêt cardiaque.

Il n'existe pas de relation nette entre l'évolution neurologique et le niveau de PIC [89].

IX- MESURE DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL :

Le DSC peut être estimé au lit du malade par un Doppler vasculaire Transcrânien. Cette technique représente la seule méthode facilement accessible pendant la phase de réanimation, mais reste disponible uniquement dans des centres spécialisés. La réduction du DSC parait un facteur d'évaluation de la gravité, bien que son intérêt clinique reste discutable [89,48].

Sur le plan pronostic, plusieurs paramètres sont nécessaire, à côté de l'imagerie, afin d'établir un pronostic

X- LES FACTEURS PRONOSTIQUES :

1. PARAMETRES CIRCONSTANTIELS :

1.1. L'ÂGE :

L'âge est un élément pronostique dont la valeur est très discutée. Certains auteurs relèvent une influence sur la mortalité et la morbidité [91, 92, 93, 94].

JENETT (1979) [94] a relevé une mauvaise évolution avec l'augmentation de l'âge. D'autres au contraire pensent qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre ces paramètres.

ROGOVE et al (1995) [95] quand à eux, ils ont étudié sur 774 patients l'influence de l'âge sur la mortalité tardive et l'évolution neurologique après un arrêt cardiaque. Le taux de mortalité à 6 mois était de 81%. Il était de 94% pour les patients dont l'âge était supérieur à 70 ans contre 68% chez les patients de moins de 45 ans, avec une différence significative.

Les autres concluent qu'il n'y a pas de corrélation entre l'âge et l'évolution du patient même si la mortalité apparaît plus importante au-delà de 70 ans.

ROINE (1993) [96] et BERTINI (1989) [97] ne notent pas non plus de lien entre l'âge et l'évolution des patients. Les autres facteurs indépendants de mortalité étaient notamment un arrêt cardiaque de plus de 5 minutes et un temps de réanimation supérieur à 20 minutes.

Les auteurs concluent que l'âge est un facteur de mortalité après récupération, mais, pas un élément prédictif d'une mauvaise évolution neurologique.

Concernant nos patients, l'âge moyen est de 17 ans et demi avec un âge varie entre 3 ans et demi et 55 ans, ce qui ne permet pas de faire une corrélation avec la littérature.

1.2. LES DEFICIENCES PRE-TRAUMATIQUES :

L'alcoolisme, l'épilepsie, les antécédents médicaux et chirurgicaux ont une influence sur l'évolution des patients notamment, ceux en état végétatif [98].

Un seul cas de nos patients, observation N° 5, qui présente des antécédents : Un terrain atopique avec une allergie à la pénicilline, Une hypertension artérielle sous inhibiteurs calciques, des critères d'intubation difficile, Mallampati IV, ce cas a eu une bonne évolution avec bonne récupération.

1.3. LA DUREE ET LE MECANISME DE L'ARRET CARDIAQUE :

De nombreux auteurs s'accordent pour dire que le délai de la mise en œuvre d'une réanimation cardiorespiratoire par les témoins n'est pas un facteur prédictif.

Si une durée des gestes de réanimation inférieure à 20 ou 30 minutes implique une suite défavorable (le 1^{er} cas de notre étude a eu une réanimation de 30 min, son évolution a été marquée par des séquelles neurologiques). Certains facteurs liés au terrain, comme le diabète et l'insuffisance cardiaque ou l'origine respiratoire de l'arrêt cardiaque, sont des facteurs de pronostic défavorable comme l'indique l'étude de ROGOVE (1995).

Certains considèrent comme aggravant des facteurs tels que les broncho-pneumopathies chroniques obstructives ou l'anémie. Quand l'arrêt cardiaque survient pendant l'anesthésie (observation N°1), dans des conditions d'hypothermie ou lorsqu'il est en relation avec un trouble du rythme ou une fibrillation ventriculaires, les conséquences cérébrales de l'anoxie sont moindres [99,100].

2. PARAMETRES CLINIQUES :

L'examen clinique réalisé le troisième jour semble être plus intéressant. SYNDER (1980,1981) [101] ne notait aucune survie quand le coma anoxique durait plus de 3 jours ou en l'absence de réflexe cornéen associée à une mydriase persistante à la sixième heure. La présence de tous les réflexes ne permet pas

d'exclure l'éventualité d'une évolution vers un état végétatif. EDGREN [102] confirme l'impossibilité d'établir un pronostic dans les heures qui suivent l'arrêt circulatoire et la possibilité de prédire une évolution vers un état végétatif ou le décès sur l'examen clinique sans sédation à partir du troisième jour, confortant ainsi les résultats de LEVY 1985.

Au troisième jour, un score de Glasgow inférieur à 5, l'absence de réponse motrice à la douleur ou de réactivité pupillaire à une valeur prédictive défavorable de 100%. L'existence de myoclonies (l'observation N°1) reste un élément pronostique discuté surtout si celles-ci surviennent très précocement. Les crises convulsives précoces n'ont pas de valeur prédictive défavorable.

MORRIS et al (1998) ont décrit trois cas de myoclonies précoces dans le coma après arrêt cardio-respiratoire. Ces myoclonies précoces sont un élément de mauvaise évolution surtout quand elles dues à un arrêt cardiaque consécutif à un asthme aigu ou à l'asphyxie. Les patients développent un syndrome de Lance Adams qui est une complication rare de l'arrêt cardio-circulatoire transitoire ayant entraîné des lésions cérébrales. Elles se manifestent dès les premiers jours suivant l'anoxie. Elles sont déclenchées, d'une part lors de l'initiation du mouvement et, d'autre part, lors des stimulations tactiles ou auditives ou d'autres situations : charge émotionnelle forte avec une bonne évolution à long terme.

Des défaillances non neurologiques préexistantes ou consécutives à l'arrêt cardiaque ont une importance pronostique, on sait qu'elles représentent une part importante de la mortalité (50 à 55%).

Pour notre étude : l'examen du 3^{ème} jour a révélé :

- Pupilles : 2 patients qui présentent des pupilles égales et réactives (observations N° 3 et 4), 2 cas avec mydriase aréactif (observations N° 2 avec une mauvaise évolution et N°5 une bonne évolution) et un cas semi mydriase réactif (observation N° 1).

- GCS : 2 patients avec coma profond GCS à 5 (observation N° 2 et 3), et 3 avec GCS entre 10 et 11.
- Autonomie respiratoire : seulement 2 cas qui avaient une autonomie respiratoire (observation N° 4 et 5)
- Réaction à la douleur : tous les cas ont réagis à la douleur sauf le cas N° 3
- Myoclonies : seulement le premier cas qui a présenté des myoclonies avec évolution défavorable.
- Hypertonie : seulement le premier cas qui a présenté une hypertonie axiale.

3. PARAMETRES BIOLOGIQUES :

TIRSCHWELL et al 1997 [103] ont tenté d'évaluer la relation entre la créatine Kinase BB et l'évolution après un arrêt cardiaque. La CK-BB dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) reflète l'atteinte cérébrale après un arrêt cardiaque. La CK-BB était mesurée 48 à 72 heures après un arrêt cardiaque et était fortement associé à l'éveil. Pour ceux qui ne sont pas réveillés 75% des valeurs sont supérieures à 86UI/L et pour 75% de ceux qui se sont réveillés, elle est inférieure à 24UI/L. Au dessous de 50 UI/L, la valeur prédictive positive est de 96%, avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 82%. Le dosage dans le LCR implique la réalisation d'une ponction lombaire et le « timing » du dosage est difficile à déterminer, ainsi, les concentrations de CK-BB dans le LCR peuvent aider à estimer l'ampleur de l'atteinte cérébrale et le pronostic neurologique après arrêt cardiaque.

Pour KARKELA 1993 [104], les dosages de NSE et CK-BB pourraient avoir un intérêt lorsqu'ils sont faits 28 à 76 heures après l'arrêt cardiaque. FOGEL et al 1997 [105] ont évalué l'importance pronostique de la NSE dans le LCR chez 43 patients. Les concentrations de la NSE étaient corrélées avec l'évolution neurologique : les concentrations neurologiques supérieures à 33 ng/ml correspondaient à un coma persistant avec une spécificité de 100% et une valeur prédictive positive (VVP) DE

100%. Chez les patients qui ont récupéré après l'arrêt cardiaque, les concentrations supérieures à 33ng/ml prédisent d'un état persistant avec une spécificité élevée, mais, une sensibilité de 80%.

Les études réalisées sur le dosage sanguin du glucose (STEINGRUB 1996) [106] ou des lactates (MULLNER 1997) [107] n'ont pas relevé d'intérêt pronostique à l'admission, mais, MULLNER a montré que pour les lactates au-delà d'une valeur seuil de 16,3mmol/l, aucun patient ne survient à l'anoxie.

GENESTAL et al 1990 [108] ont observé sur 20 cas de coma post-anoxique dans les 120 premières heures trois types de métabolisme :

- Le type réversible, associé à une évolution favorable avec retour à l'état de conscience.
- Le type défavorable, suivi de mort cérébrale ou de coma à l'état végétatif.
- Le type intermédiaire ne permet pas de conclure.

L'étude du passage d'un type de métabolisme à un autre est susceptible d'ouvrir des perspectives thérapeutiques. L'exploration du métabolisme énergétique cérébral dans les 24 à 36 heures d'un coma anoxique est dans certains cas capable d'apporter des éléments déterminants de pronostic cérébral, à une phase où les signes neurologiques sont insuffisants.

4. PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES :

L'intérêt pronostique des potentiels évoqués chez les patients comateux a fait l'objet de nombreuses publications (CHIAPPA et HILL 1998) [109]. Leur principale justification est de pouvoir prévoir la survenue d'un état végétatif. Or, lorsqu'il s'agit de prévoir une évolution aussi défavorable il importe de prendre en considération certaines précautions, bien soulignées par BATES (1991) [110] et qui s'avèrent d'autant plus importantes que des conséquences négatives sur la prise en charge sont envisagées. Ainsi, les pronostiques visant à prévoir la survenue d'un

état végétatif doivent être disponible dès la phase initiale du coma, à un moment d'où l'on pourrait en influencer l'évolution.

Lorsque l'étiologie est traumatique, la mesure des facteurs pronostiques doit tenir compte d'une aggravation possible des lésions aux premiers jours, voire de la première semaine. Une mesure trop précoce peut être faussement rassurante. Les mesures finales doivent être clairement définies et prendre en compte l'évolution naturelle de la maladie. Dans le cas idéal des mesures individuelles doivent être disponibles pour les patients dont on a pu prouver la survenue d'un état végétatif permanent et irréversible. Selon la TASK FORCE (1994) ayant établi un consensus sur les critères de l'état végétatif, un délai d'au moins trois mois est nécessaire pour parler d'état végétatif permanent, si la cause du coma est non traumatique et d'au moins un an lorsque la cause est traumatique (MULTISOCIETY TASK FORCE ON PVS 1994) [111]. Enfin, pour influencer négativement la prise en charge, le nombre de faux positifs (patient ayant des facteurs pronostiques péjoratifs ,mais, ayant évolué favorablement) doit être négligeable.

Dans une dizaine d'études, il existe des données individuelles pour les patients ayant évolué vers un état végétatif mais le délai est insuffisant pour pouvoir parler d'état végétatif permanent (TSUBOKAWA et al 1980, KARNAZE et al 1982, 1985, GOLDIE et al 1981, JAIN et al 1984).

A notre connaissance, il existe seulement deux études rapportant des données électrophysiologiques individuelles pour les patients ayant évolué vers un état végétatif permanent.

GOODWIN et al ont enregistré les PEAp chez 41 patients comateux dans les 72 heures après l'admission, 37 de ces 41 patients ont également bénéficié dans la même séance d'un enregistrement simultané des PES. Après un an d'évolution, 5 de ces patients remplissaient les critères d'état végétatif permanent. L'étiologie de leur coma n'est pas précisée. Les PEAp enregistrés au stade initial étaient considérés

comme normaux chez 2 patients et comme anormaux chez les 3 autres. Pour les PES, les réponses N20 étaient absentes chez 4 patients et présentes mais anormales chez 1 patient.

YING et al 1992 ont rapporté les résultats des PES enregistrés au stade initial du coma (entre 1 et 50 jours et le début des troubles) chez 2 patients ayant évolué vers un état végétatif permanent. Chez le premier patient présentant un coma anoxique, les composantes N20 étaient identifiées et considérées comme normales. Chez le second patient, présentant un coma lié à un accident vasculaire ischémique, les composantes N20 étaient abolies de façon bilatérale. Il apparaît donc que les données de la littérature sur ce sujet préoccupant sont limitées. Les résultats rapportés indiquent que l'étude des PEA (p-Im) est peu informative pour prévoir l'évolution vers un état végétatif.

L'exploration électrophysiologique permet de faire un pronostic des comas anoxiques à condition que le timing des examens soit respecté. Des auteurs ont montré la possibilité d'une abolition précoce des PEA_p dans les suites immédiates de l'arrêt cardiaque avec évolution défavorable. Par ailleurs l'EEG fait dans les 24 heures, peut être faussement rassurant avec une activité corticale riche qui traduit la phase hyperhémique.

Pour être interprétables, les examens doivent être réalisés après le 3^{ème} jour ou au cours de la première semaine en l'absence de thérapeutique sédatrice ou d'hypothermie. L'exploration doit associer l'EEG, les PEA (p-Im) et les PES.

L'examen de la première semaine permet d'établir un pronostic péjoratif de l'anoxie. En cas de résultats douteux, ils pourront être réitérés à la troisième semaine. Ils permettent de préciser l'évolution vers un état végétatif mais sont insuffisants pour prévoir les séquelles compatibles avec une vie relationnelle et la qualité de survie. L'EEG du 3^{ème} jour peut être considéré comme péjoratif quand il met en évidence des silences électriques, un infra-voltage, des ondes alpha

aréactives et des éléments périodiques. La répétition de l'EEG au cours du temps, peut montrer une diminution progressive de l'amplitude, pouvant aller jusqu'à l'aspect isoélectrique, traduisant un état apallique.

Pour BERCOFF (2000) l'alpha thêta coma complet post-anoxique est toujours associé à une mauvaise évolution.

TABLEAU : Répartition des différents stades de coma

Grade	I	II	III	IV	V
Guérison/séquelles légères (nombres de cas)	1	0	1	0	0
Séquelles lourdes/états végétatifs (nombre de cas)	1	0	2	0	0
Décès (nombre de cas)	0	2	7	9	1

(BERKHOFF et al (2000) SCOLLO-LAVIZZARI (1987) SCOLLO-LAVIZZARI et BASSETTI (1987) ont classé les différents stades de L'EEG en cinq catégories à partir de 26 patients et de la littérature. Ils ont établi une corrélation entre l'EEG et l'évolution clinique dans les suites de l'arrêt cardiaque. La catégorie I semble indiquer un bon pronostic. Les grades II et III ne définissent pas clairement de pronostic. Les catégories IV et V définissent un très mauvais pronostic.

Parmi les potentiels multimodaux, les potentiels somesthésiques paraissent les plus intéressants car ils sont peu sensibles aux drogues. L'absence de réponses corticales somesthésiques bilatérales s'accompagne de 100% d'évolution fatale ou vers l'état végétatif. S'ils sont associés à des PEAp anormaux, l'évolution se fait inexorablement vers le décès. Les PES deviennent plus difficiles à interpréter quand l'altération est unilatérale.

La valeur pronostique des potentiels évoqués multimodaux dans les comas anoxiques dépend du temps écoulé depuis l'accident. Des potentiels évoqués peu altérés sont associés à un pronostic plus défavorable à partir du deuxième jour. Inversement, aucune condition ne peut être tirée de potentiels évoqués peu altérés

après le deuxième jour et la plus grande prudence sera de mise si les potentiels évoqués sont très altérés pendant les 24 premières heures.

Finalement, un nombre restreint de patients montrant une absence de PES corticaux au stade aigu récupèrent ultérieurement une fonction neurologique satisfaisante (GUERIT ET AL 1993).

LAUAUTE (2000) a montré sur une population de patients comateux d'étiologies diverses, que la présence de la MMN donne une bonne appréciation de l'état d'éveil puisque la valeur prédictive est élevée (90%). Elle n'est pas seulement présente 48 à 72 heures avant la réponse à un ordre simple ; mais aussi très précocement. Des signes d'éveil peuvent être mis en évidence grâce au bilan électrophysiologique bien avant l'apparition des premiers signes cliniques.

Dans les mêmes conditions, la composante N100 est également un bon indicateur d'éveil. Sa présence est associée à une diminution significative du délai d'éveil : 18 ± 16 jours quand la composante N100 est absente, et de $8,5 \pm 11$ jours lorsqu'elle est présente.

L'étude de LUAUTE et AL (1999) montre que les réponses tardives N100 et MMN étaient absentes au stade initial du coma chez 6 patients ayant évolué ultérieurement vers un état végétatif permanent sur une population de 128 patients, ce qui confère à ces composantes tardives une sensibilité élevée.

L'enregistrement des PEAll rapporte donc des informations essentielles pour l'évaluation des patients non conscients. Les PEAp, les PES et les PEAlm n'ont pas une aussi bonne valeur pronostique de l'état végétatif. Il est vrai qu'ils n'évaluent l'état fonctionnel que du tronc cérébral et du cortex primaire et non des aires corticales associatives présumées supporter les fonctions cognitives.

Ces résultats sont à rapprocher des travaux récents utilisant des techniques métaboliques réalisés par LAUREYS et AL (1999). En effet, ces auteurs ont montré qu'une stimulation auditive n'entraînait pas d'activation au-delà du cortex auditif

primaire chez les patients considérés en état végétatif. Ces données ont été obtenues en mesurant le métabolisme cérébral en réponse à une stimulation auditive par un click chez un groupe de 5 patients en état végétatif d'origine anoxique et chez un groupe de sujets sains (témoins).

La comparaison du métabolisme cérébral de ces deux groupes a montré qu'il persiste une activation du cortex auditif primaire chez les patients en état végétatif, à la différence des témoins, on n'a pas trouvé d'activation des aires auditives associatives. Ces résultats concordants retrouvés à la fois par des techniques électrophysiologiques et par des techniques d'imagerie fonctionnelle suggèrent qu'une atteinte du cortex associatif représente peut-être le substrat lésionnel commun aux patients en état végétatif.

En somme, le « timing » des explorations est autant important que leur nature. Le pronostic de l'anoxie peut être souvent déterminé après le 3^{ème} jour et avant le 8^{ème} jour sur les données électrophysiologiques qui peuvent appréhender l'évolution vers un état végétatif ou le décès.

5. AUTRES PARAMETRES :

5.1. LE SCANNER :

MORIMOTO (1993) a noté dans le scanner du 3^{ème} jour, sur une population de 53 patients deux sous-groupes : le premier avec œdème cérébral s'accompagnant d'une absence de réveil ou d'un décès. Le second sans œdème avec absence de décès et réveil de tous les patients après une semaine.

Récemment RUDOLF et al 1999 ont montré par la tomographie par émission de positons (PET) une corrélation positive entre le métabolisme cérébral du glucose et la conscience. Il est beaucoup moins important chez les patients en état végétatif

qu'au chez ceux qui ayant retrouvé la conscience. Ils notent en même temps qu'il est impossible de prédire une mauvaise évolution d'une encéphalopathie post-anoxique sur la base du métabolisme global et cérébral du glucose.

5.2. L'IRM (IRM DE DIFFUSION, SPECTROSCOPIE IRM) :

Parmi les méthodes proposées pour apprécier les variations du volume, de l'oxygénation ou du flux sanguin cérébral, la plus efficace est fondée sur la sensibilité de L'IRM aux effets magnétiques induits par les modulations d'oxygénation de l'hémoglobine résultant de variations locales du flux sanguin.

L'IRM permet une corrélation directe de la fonction avec l'anatomie sous-jacente en un seul mode d'imagerie et avec des études répétitives sur la même personne (le Bihan 1996).

ROINE et al 1993 ont étudié dans les suites d'arrêt cardiaque l'apport de l'IRM dans l'estimation du pronostic dans un protocole comparatif en double aveugle. Selon eux, l'IRM ne permet pas de prédire l'évolution fonctionnelle à un an et le traitement par la nimodipine ne semble pas interférer avec l'IRM. L'IRM réalisé de 8 à 12 jours après l'arrêt cardiaque ne permet pas de prédire l'évolution à un an. L'IRM de diffusion faite avant la 24^{ème} heure permet de déceler précocement l'ischémie des noyaux gris centraux qui n'était visible que chez le quart des patients sur l'IRM conventionnelle ou les scanner. Réalisée après la 24^{ème} heure, elle n'a pas de supériorité sur l'IRM conventionnelle. Au-delà de 13 jours, elle est normalisée et l'IRM conventionnelle montre l'atrophie cérébrale.

BEREK 1995 a réalisé des spectroscopies IRM au 2^{ème} jour pour mesurer choline, lactates, créatine, phosphocréatine. Tous les patients présentant une lactacidémie tissulaire ont évolué soit vers le décès soit vers des séquelles lourdes.

5.3. LA PRESSION INTRACRANIENNE :

GUEUGNIAUD ET AL 1991 ont montré que l'existence d'une hypertension intracrânienne supérieure à 25 mm Hg dans les 24 premières heures est associée à

une mortalité de 100%. Ils ont apporté sur un groupe de 84 malades, au premier jour 46,4% de patients avec une PIC supérieure à 15mmHg, 21,4% de patients avec une PIC supérieure à 25mmHg et au deuxième jour respectivement 73,6%, faibles que dans le groupe n'ayant pas survécu et dont les pressions de perfusion cérébrale étaient quotidiennement plus élevées.

L'augmentation de la pression intracrânienne est directement proportionnelle à la mortalité des patients.

5.4. LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL : (DSC)

Les variations de la pression artérielle en CO₂ ont des conséquences profondes sur le débit sanguin cérébral (DSC). Le DES après arrêt cardiaque est réduit de 50%, alors que l'oxygène cérébral est d'avantage sollicité dans le métabolisme. BUUNK et al 1997 montrent que la réactivité cérébro-vasculaire lors de variations de pression artérielle en CO₂ est préservée chez les patients après un arrêt cardiaque. Une hyperventilation peut provoquer une ischémie cérébrale après la période de récupération.

En somme il y'a pas de corrélation à la 30^{ème} heure entre le pronostic cérébral et respectivement les signes neurologiques, l'étiologie, la durée de l'arrêt circulatoire, la durée de la réanimation cardio-pulmonaire et les signes EEG. A la 72^{ème} heure, le pronostic est fixé pour 50% des patients sur la base des données cliniques et électroencéphalographiques classiques, soit par ce qu'ils sont réveillés, soit par ce qu'ils sont en mort cérébrale. En revanche, les 50% restant sont en coma prolongé (GENESTAL ET al 1990). D'autres auteurs ont évalué l'importance pronostique de différents paramètres. Ils ont notamment montré que la spectroscopie de résonance magnétique et les potentiels évoqués tardifs apportent un aide à l'évaluation pronostique après une réanimation cardio-pulmonaire.

Le tableau ci-dessous résume les différents facteurs pronostiques :

Le facteur	Les études	le niveau de preuve
Age	Jenett 1979 Rogove 1995 Roine 1993 Bertini 1989	Facteur de mortalité, mais, pas prédictif d'une mauvaise évolution neurologique.
Déficiences post traumatiques		Influence sur l'évolution des patients.
Durée et mécanisme de l'arrêt cardiaque	Rogove 1995	Pas un facteur prédictif, mais, les facteurs liés au terrain qui causent l'arrêt sont de mauvais pronostic.
L'examen du 3 ^{ème} jour	Edgren Synder 80-81 Levy 1985 Morris 1991	Permet d'établir un pronostic, chose qui n'est pas possible avant le 3 ^{ème} jour.
Biologiques	Tirchwell 1997 Karkela 1993 Forgel 1997 Mullner 1997 Steingrub 1996	Le dosage au niveau du LCR, CK-BB, NSE, lactates et dosage sanguin du glucose permet d'établir l'ampleur de l'atteinte neurologique.
Electrophysiologique	Lauaute et al 99 Lauaute 2000 Laureys et al 99	Avant le 8 ^{ème} prévoir la survenue d'un végétatif.
TDM	Rudolf et al 99	-Oedème cérébral au 3 ^{ème} jour -corrélation positive entre le métabolisme cérébral du glucose et la conscience. -Corrélation directe de la fonction avec l'anatomie sous jacente
IRM de diffusion	Roine 1993 Bihane et al 1996	-avant 24h permet de déceler précocement l'ischémie des noyaux gris centraux. - 8 à 12 jours : ne permet pas de prédire l'évolution à un an. -au- delà de 13 jours : se normalise
La pression intracâniennne	Gueugniaud et al 1991	-l'augmentation de la PIC est directement proportionnelle à la mortalité des patients.
Le débit sanguin cérébral	Buunk et al 1997	-l'hyperventilation peut provoquer une ischémie cérébrale après récupération.

CONCLUSION

Il est actuellement difficile de préciser le pronostique d'un coma post anoxique à l'admission à l'hôpital. Les données cliniques et les explorations électrophysiologiques permettent d'apprécier l'évolution vers un état végétatif ou le décès après le troisième jour et au cours de la première semaine. Il n'existe pas d'élément clinique ou para clinique pour évaluer le risque des séquelles.

Les données de la littérature ont permis d'analyser des paramètres pronostiques des comas post anoxiques, 3 d'entre eux ont une spécificité de 100%.

- Absence de la réactivité pupillaire au 3^{ème} jour.
- Absence de réactivité douloureuse au 3^{ème} jour.
- Absence bilatérale des réponses corticales des PES durant la première semaine.

La mesure des paramètres biologiques, l'imagerie cérébrale en dehors de la spectroscopie IRM, n'est pas un élément déterminant dans l'évaluation des pronostiques des comas post anoxiques.

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation stricte entre la mesure de l'indépendance fonctionnelle des patients à long terme et les paramètres d'appréciation du coma anoxique révélés lors de la première semaine de la prise en charge. Cependant, on peut nuancer ce jugement sur trois facteurs : la ventilation spontanée, la réactivation à la douleur, et l'autonomie pupillaire au 3^{ème} jour sont présentes chez les patients ayant une bonne récupération fonctionnelle.

RESUMES

RESUME

Notre travail est une étude rétrospective étendue sur 4 ans allant de 2005 à 2008. Les observations qui font l'objet de ce travail, concernent cinq patients, hospitalisés au service de réanimation anesthésie au CHU Hassan II de Fès, ayant des âges qui varient entre 3 ans et demi et 55 ans, ayant présentés des comas post anoxiques secondaires à différents mécanismes : hémodynamique, hypoxémique et mixte : respiratoire et hémodynamique.

L'objectif de cette étude était de présenter à tout praticien confronté à un coma post anoxique les différents paramètres cliniques, para cliniques biologiques et électrophysiologiques lui permettant, ainsi, d'évaluer le pronostic et préciser une prise en charge adaptée à chaque cas.

A la lumière des observations étudiées, nous nous sommes proposés d'effectuer, une revue de la littérature afin d'aboutir à une mise au point sur la physiopathologie du coma anoxique, les caractéristiques : cliniques, biochimiques, anatomopathologiques, électrophysiologiques liées au terrain, susceptibles d'évaluer un pronostic à court et à long terme. Cependant, compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude nous n'avons pas pu relever toutes les informations désirées des dossiers médicaux.

Nous avons conclu, que l'examen clinique, l'EEG et la mesure des potentiels évoqués ne sont que d'une utilité relative, en particulier, avant le 3^{ème} jour. Seule l'exploration métabolique, encore en pratique expérimentale, permet de donner des indications précises sur le degré de l'anoxie cérébrale.

Summary

Our work is a retrospective study, extended over 4 years ranging from 2005 to 2008 hospitalized in anesthesia and reanimation service of University Hospital Center (CHU Fez). In this work, we have focused our observations on five patients, with ages ranging from 3 ½ years to 55 years. These patients presented secondary anoxic coma related to different mechanisms: hemodynamic, hypoxemic and mixed: respiratory and hemodynamic.

The purpose of our study was to present to "Practitioners" different clinical, biological and Para clinical parameters enabling to establish a prognosis and appropriate care to each case.

On the basis of the previous cases, and the published papers; we tempt to summarize the characteristics of anoxic coma: pathophysiology, clinical, biochemical, pathological, electrophysiological related to the patients, liable to give a prognosis in the short and long term. But this is limited because of given the retrospective nature of our work.

We concluded that, before the 3rd day, the clinical examination, EEG and evoked potential measures have a partially useful for the prognosis. However, only the metabolic exploration, can determine the degree of anoxia.

ملخص

عملنا هو دراسة استعادية ممتدة على أربع سنوات من 2005 إلى 2008 تتمحور حول ملاحظات تخص 5 حالات ذات أعمار مختلفة ما بين 3 سنوات ونصف و 55 سنة ممرضة في مصلحة الإنعاش و التخدير بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني، هذه الحالات مثلت غيبوبة ناتجة عن العوز الأكسيجيني ناتج عن آليات مختلفة: تنفسية، خلل في الدورة الدموية أو نقص تأكسج الدم.

هدفنا من الدراسة هو تقديم مختلف المتغيرات السريرية و اللا سريرية و المختبرية لكل لكل طبيب يواجه هذا النوع من الحالات و ذلك لتنبؤ مآل المريض و تحديد تدبير علاجي مناسب.

على ضوء هذه الحالات قمنا بدراسة أدبية و ذلك لتبيان الفيزيولوجية المرضية للغيبوبة الناتجة عن العوز الأكسيجيني و كذا الخواص السريرية و البيوكيميائية و الكهروفيزيائية و التي تتعلق بالحالة التي تمكن من دراسة عوامل الإنذار لدى المريض على المدى القريب و البعيد.

نظرا للطابع الاستيعادي لهذا العمل فانه كان من الصعب إن نستخرج جميع المعلومات المرغوب فيها من الملفات الطبية مما أدى صعوبة مقارنة مختلف المتثبات مع التي ذكرت في المراجع الأدبية.

نستنتج من دراستنا أن الفحص السريري ومخطط كهربية الدماغ و قياس الجهود المحرصة ليست سوى ذات أهمية نسبية خاصة قبل اليوم الثالث في حين وحده الاستقصاء الاستقلابي الذي لا يزال يستعمل تجريبيا هو الذي يمكن من إعطاء إشارات على درجة العوز الأكسيجيني المخي

BIBLIOGRAPHIE

1) MASSON C, HENIN D

MASSON M.

EMC, 1993, 17:023-A-10

2) KRUMHOLZ A, STERN BJ, WEISS HD.

Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: Relation to seizures and myoclonies.

NEUROLOGY, 38:401-405, 1988

3) PULM F, POSNER JB.

Diagnostic de la stupeur et des comas.

Masson, Paris, 1982

4) DUCASSE JL, MARC VERGNES JB.

Early cerebral prognosis of anoxic encephalopathy using brain energy metabolism.

Crit.Care.Med, 12: 897-900, 1984

5) ESCURET E.

La cascade ischémique cérébrale.

Ann fr Anesth Reanim, 14: 103-113, 1995

6) HABERER JB, HOTTIER E.

Encéphalopathie post anoxique.

Ann Fr Anesth Rean, 9:212-219, 1990.

7) G GERAUD ET I BERRY.

ETUDE DU DEBIT ET DU METABOLISME CEREBRAL.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Angéiologie, 19-1070, 1997, 5 p.

8) DEARDEN NM, MIDGELY S.

Technical considerations in continuous jugular venous oxygen measurement.

Acta Neuro-chir (wien) 1993; 59 suppl: 9-17.

9) SHOAMI E, BEIT-YANNAI E, HOROWITZ M, KOHEN R.

Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome.

J Cereb Blood Flow Metab 1997;17:1007-19.

10) LINDAHL T, SATOH MS, POIRIER GG, KLUNGLAND A.

Post-translational modification of poly (ADP-ribose) polymerase induced by DNA strandbreaks.

Trends Biochem Sci 1995; 20:405-11.

11) BOLANOS JP, PEUCHEN S, HEALES SJR, LAND JM, CLARK JB.

Nitric oxide mediated inhibition of the mitochondrial respiratory chain in cultured astrocytes.

J Neurochem 1994; 63:910-6.

12) PEUCHEN S, BOLANOS JP, HEALES SJR, ALMEIDA A, DUCHEN MR, CLARK

JB. Interrelationships between astrocyte function, oxidative stress and antioxidant status within the central nervous system.

Prog Neurobiol 1997;52:261-81.

13) CHAN PH, CHEN SF, YU ACH.

Induction of intracellular superoxide radical formation by arachidonic acid and by polyunsaturated fatty acids in primary astrocytic cultures.

J Neurochem 1988;50:1185–93.

14) CHAN PH, FISHMAN RA.

Transient formation of superoxide radicals in polyunsaturated fatty acid induced brain swelling.

J Neurochem 1980; 35:1004–7.

15) CHAKRABORTI S, GURTNER GH, MICHAEL JR.

Oxidant-mediated activation of phospholipase A2 in pulmonary endothelium.

Am J Physiol 1989; 257:L430–L437.

16) CHAN PH, YURKO M, FISHMAN RA.

Phospholipid degradation and cellular edema induced by free radicals in brain cortical slices.

J Neurochem.1982; 38:525–31.

17) GERLACH M, BEN-SCHACHAR D, RIEDERER P, YODIM MBH.

Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases?

J Neurochem1994; 63:793–807.

18) DRINGEN R, GUTTERER JM, HIRRLINGER J.

Glutathione metabolism in brain. Metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species.

Eur J Biochem 2000;267:4912–6.

19) GOULON M.

les comas.

La revue du praticien. (7) : 21 Nov 1989.

20) GUEUGNIAUD PY, PETIT P.

Acquisitions récentes dans la RCP de l'adulte.

Reanim Urg, 4 : 583-591, 1995

21) FOX PT, RAICHLE ME.

Focal physiologic uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects.

Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:1140-4.

22) DESAGHER S, GLOWINSKI J, PREMONT J.

Astrocytes protect neurons from hydrogen peroxide toxicity.

J Neurosci 1996;16:2553-62.

23) GUEUGNIAUD PY, ROINE RO.

Encéphalopathie post anoxique.

SFAR : 435-451, 1995

24) COLE SL, CORDAY E.

Four minute limit for cardiac resuscitation.

JAMA, 161: 1454-1458, 1956.

25) HOSSMANN KA, KLEIHES P.

Reversibility of ischemic brain damage.

Ach Neurol, 29: 375-384, 1973

26) A SYMPOSIUM ON BRAIN ISCHAEMIA.

Br J Anesth, 57: 1-130, 1985

27) MIDLE LN.

Pathophysiology of ischemic brain injury.

Crit. Car .Clin, 5:729-753, 1989.

28) SIESSJO BK.

Cerebral circulation and metabolism.

J Neurosurg, 60: 883-908, 1984

29) SIEESJO BK.

Mechanism of ischemic brain damage.

Crit. Care. Med, 16: 954-963, 1988.

30) INGVAR DH.

The patholophysiology of cerebral anoxia. Aspects of resuscitation.

Acta. Anestheiol. Scand, 42(2): 264-266, 1998 Feb.

31) REICHELTL KL, KVAMME E.

The chemical basis for intolerance of the brain to anoxia.

Acta anesth. Scand, (suppl), 29,35,1968.

32) ALEXANDRER SC, COHEN PJ, WOOLMAN H, SMITH TH.

Cerebral carbohydrate metabolism during nitrous oxide anesthesia.
Anesthesiology, 26, 264, 1965.

33) BASS E.

Cardio pulmonary arrest.
Ann-intern-Med, 103: 920-927, 1985.

34) GOULON M, HAUW JJ, VERCKEN JB.

Encéphalopathie anoxique après efficacité cardiocirculatoire.
Les comas : monographie, p : 37-64, 1986.

35) SEVESTRE H, VERCKEN JB, HENIN D.

Encephalopathy anoxique après insuffisance cardio-circulatoire. Etude neuropathologique à propos de 16 cas.
Ann.Med.int, 4 :245-250,1988.

36) ARTRU AA.

Survival time during anoxia: effects of nitrous oxide, thiopental and hypothermia.
Editorial.Anesth Analg, 67:913-916,1988

37) GILLES FH, NAG D.

Vulnerability of human spinal cord in transient cardiac arrest.
Neurology, 21: 833-839, 1971.

38) SFAR P.

CEREBRAL RESUSCITATION AFTER CARDIAC ARREST.

A REVIEW. CIRCULATION, 74: 138-153, 1986.

39) SEISJO BK.

All damage in the brain a speculative hypothesis.

J cereb Blood flow metab, 1: 155-186, 1981.

40) BUCHAU AM.

Do NMDA antagonists protect against cerebral ischemia are clinical trials wanted?

Cerebrovasc Brain Metab Rev, 2: 1-26, 1990.

41) CHOI DW.

Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system.

Neuron, 1:623-634, 1988.

42) BENVENISTE H, DREJU J, SCHOUSBOE A.

Elevations of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis.

Eur-Neurol, 43: 1369-1374, 1984

43) WEILOCH T.

Neurochemical correlates to selective neuronal vulnerability, prog brain.

Resuscitation.

44) ROTHMAN SM, OLNEY JW.

Glutamate an the pathophysiology of hypoxic ischemic brain damage.

Ann Neurol, 19: 105-111, 1986.

45) JORGNENSEN EO, DIEMER NH.

Selective neuronal loss after cerebral ischemia in the rat: Passible role of transmitter glutamate.

Acta Neurol Med, 20: 378-386, 1982

46) AMES ALL, WRIGHT RL, KOWADA M.

Cerebral ischemia. The non-reflow phenomenon.

Am j Pathol, 52: 437-453, 1968.

47) LIN SR, KORMANO M.

Cerebral circulation after cardiac arrest.

Stroke, 8: 182-188, 1997.

48) FORSMAN M, AARSETH HL, VEITH M.

Cerebral blood flow. Intracranial pressure and neurologic outcome after cardiac arrest. Effects of nimodipine.

Anesth Analg, 68:436-443, 1989.

49) STEINBURG J.S, MUNDT D.J.

blood glucose and neurologic outcome with global brain ischemia.

crit care med, 1996, 24: 802-806.

50) CAINE D, WATSON J.D.

Neuropsychological sequelae of cerebral anoxia: a critical review.

J Int Neuropsychol soc, 2000, 6: 86-89

51) SEVESTRE H, VERCKEN JB, HENIN D, DUYCKAERTS C, GUILLON F,CHAUNU M.P, DURAND M.C, GOULON M, HAUW JJ.

Encephalopathie anoxique après incompetence cardio-circulatoire : étude neurologique à propos de 16 cas.

Ann Med Interne, 1988,139 : 245-250.

52) GOULON M, BAROIS A, BOURDARIAS JP.

Les urgences, 2^{ème} –édition 1990.

53) MORUZZIG; MAGOUN H.

Brain stem reticular formation and activation of the EEG.

Electroencephalogr clin Neurophysiol.

54) BAUM L.

Etagement rosto-caudal et graduation Clinique du dysfonctionnement neurologique au cours des comas post-traumatique (analyse structurale de la sémiologie de 50 cas).

Thèse de médecine, Grenoble, 1977

55) ROGER GIL.

Les comas.

Neurologie pour le praticien, 76-84, 1990

56) GOULON M.

La revue du praticien, les comas (7) : 21 nov 1989.

57) LIOT et OUTIN H.

Comas,

encyclopédie médico-chirurgicale (Editions scientifiques et médicale Elsevier SAS ; Paris). Neurologie : 17-023-A-2002 ; 10p.

58) PLUM F, POSNER JB.

Diagnostic de la stupeur et des comas.

Masson, paris, 1982.

59) MARTIN P, PIROELLE B.

COMAS.

EMC (ELSEVIER MASSON SAS, PARIS), URGENCES, 24-001-C-10, 2007.

60) YARNELL PR.

Neurological outcome of prolonged coma survivor's out-of hospital cardiac arrest; Stroke, 7: 279-282, 1976

61) SCHENKER S, BREEN KJ.

Hepatic encephalopathy: current status.

Gastro-enterology, 66: 121-151, 1974

62) BATES D, CARONNA JJ.

A prospective study of non traumatic: methods and results in 310 patients.

Ann-Intern-Med, 103920-927, 1985

63) FINKELSTEIN S, CARONNA JJ.

Outcome of coma following cardiac arrest.

Neurology, 27: 367-368, 1977.

64) GIOVANNI B, MASSIMO M, CRISTINO G.

Prognostic significance of early manifestations in postanoxic coma. A retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest.

Crit.Care.Med, vol 17(7):627-633, 1998

65) EARNEST MP, BERCKINRIDGE JC et AL.

Quality of survival after out-of-hospital cardiac arrest predictive value of early neurologic evaluation.

Neurology, 29:56-60, 1979

66) LEVY DAVID E, DAVID BATES, JOHN J CARONNA.

Prognosis in non traumatic coma.

Annals of internal Medicine, 94N°3, 293-30, 1981.

67) LEVY DAVID E, JOHN J CORONNA, BURTON H.

Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. Jama vol 253, N°10, 1420-1426, 1985

68) JORGENSEN EO, DIEMER NH.

Selective neuronal loss after cerebral ischemia in the rat: possible role of transmitter glutamate.

Acta neurol med, 20: 378-386, 1982.

69) MULLIE A, BUYLAER TW, VERSTRINGE P.

Predictive value of Glasgow coma score for awakening after out- of hospital cardiac arrest.

The lancet, 137-140, 1988 January

70) BORN JD, ALBERT A.

Relative prognostic value of best motor response and brain stem reflexes in patients with severe head injury.

Neurosurgery, vol 16, 5: 595-601, 1985

71) BORN JD, HANS P, DEXTERS G.

Evaluation pratique du dysfonctionnement encéphalopatique chez le traumatisé crânien.

Neurochirurgie, 28 : 1-7, 1982

72) HANS P, BORN JD, CHAPELLE JB.

Creatinine kinase isoenzyme in severe head injury.

J neurosurg, 58: 689-692, 1983

73) Journal of clinical Neuroscience (2004) 11 (1); 25-30

74) conférence d'experts organisée par la société française d'anesthésie et de réanimation en collaboration avec l'établissement français des greffes de la société française de transplantation (1998).

75) ILSAAS C, HUSBY P, KOLLER ME.

Cardiac arrest due to massive pulmonary embolism caesarean section. Successful resuscitation and pulmonary embolectomy.

Acta. Anestheiol. Scand, 42

76) ROSENBERG G, JONSON S.

Recovery of cognition after prolonged vegetative stade.

Ann Neurol, 2: 167-168, 1977.

77) NOUAILHAT F, BEAUFILS F, MATHIEU P.

Les comas : monographie.

Expansion scientifique française, 1986

78) TEASDAL G, JENNETT B.

Assessment and prognosis of coma after head injury.

Acta Neurosurgery. Psychiatry, 41: 603-610, 1978

79) TEASDAL G, KNILL JONES R.

Observer variability in accessing impaired consciousness and coma.

J. Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 41: 603-610, 1978

80) BRAAKMAN R, GELPKE GJ, HABEEMA JDF.

Interobserver agreement in the assement of the motor response of the Glasgow coma scale.

Clinical Neurol Neurosurgery, 80: 100-106, 1977

81) MINDERHOUD JM, HUIZENGA J.

The pattern of recovery after severe head injury.

Clinical Neurol Neurosurgery, 84: 15-28, 1982

82) BORN JD.

Contribution à l'évaluation du traumatisme encéphalique.

Thèse méd, Liège, 1985

83) DER VAN BERGE JH, SCHOUTEN HJA, BOONSTRA S.

Interobserver agreement in assessment of ocular signs in coma.

J Neurol Neurosurgery psychiatry, 42: 1163-1168, 1969

84) BES A, GERAUD D.

Physiologie de la circulation cérébrale.

Sondo, tome2 : 107-200.

85) SONNET ML, PERROT D, FLORET D, BOUFFAND Y, GODARD J, GARDE P,
MOTIN J.

Les potentiels évoqués somesthésiques et auditifs précoces dans les comas
anoxiques : valeur pronostiques.

Neurophysiologie clinique ; 1993 ; 23 : 227-236

86) NAGAO S, ROCCAFORTE P, MODDY R.

Acute intracranial hypertension and auditory brain stem responses.

J Neurosurg.1979, 51: 669-679

87) HAZEMANN J.P, MASSON M.

Electro-encéphalographie, 1987

88) ANDERSEN P, ANDERSSON S.A.

physiological basis of the alpha rhythm. In: Kellaway P, Petersen, I eds. Clinical encephalography of children; Grune and Stratton.

New York, 1986, 31-48.

89) SACABE T, TATEISHI A.

Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. Intensive.

Care .Med, 13: 256-259, 1987

90) LEWIS LM, GOMEZ CR, RWOFF BE.

Transcranial doppler determination of cerebral perfusion microangiographic and protein tracer studies in patients under going CPR: methodology and preliminary finding.

91) LEVY D.E, CARONNA J.J, SINGER B.H.

Predicting outcomes from hypoxic-ischemic coma.

JAMA, 1985, 253: 1420-1426

92) HUTCHINSON D.O, FRITH R.W, SHAW N.A, JUDSON J.A, CANT B.R. A comparison between electroencephalography and somatosensory evoked potentials for outcome prediction following severe head injury. Electroencephal Clin Neurophysiol, 1991, 78: 228-233

93) PAVONI V, CAPUZZO M, RIGHINI E, GRITTI G.

About a case of complete recovery after protracted cardiac arrest. *Minerva Anesthesiol*, 1994, 60: 467-471

94) JENETT B, TEASDALE G, BRAAKMAN R, MINDEARHOUD J, HEIDEN J, KURZE T.

Prognosis of patients with severe head injury.

Neurosurgery, 1979, 4: 283-289

95) ROGOVE H.J, RAININKO R, REKINJUNTTI T, YLIKOSKI A, KASTE M.

Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: analyses from the brain resuscitation clinical trials.

Crit care med, 1995, 23: 18-23

96) ROINE R.O, KAJASTE S, KASTE M.

Neuropsychological sequelae cardiac arrest.

JAMA, 1993, 269 : 237-242

97) BERTINI G, MARGHERI M, GIGLIOLI C, CRICELLI F, DE SIMONE L, TADEI T, MARCCHIONNI N, ZINI G, GENSINI G.F.

Prognostic significance of early clinical manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after perhospital cardiac arrest.

Crit.Care.Med, 1989, 17: 627-633

98) DANZE F, VEYS B, LEBRUN T, SAILLY JC, SINQUIN JP, RIGAUX P, LENNE X, PARGE F.

Facteurs pronostiques des états végétatifs post-traumatiques : 522 cas.

Ann Réadaptation Méd Phys, 1995, 38 : 467-474

99) ROBINSON GR, HESS D.

Post discharge survival and functional status following in-hospital cardiopulmonary resuscitation.

Chest, 1994, 105: 991-6

100) MURPHY DJ MURPHY AM, ROBINSON BE, CAMPION EW.

Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in the elderly.

Ann intern Med, 1989, 111

101) SNYDER BD, TABAA MA.

Assessment and treatment of neurological dysfunction after cardiac arrest.

Stroke, 1988, 19: 269-966

102) EDGEN E, HEDSTRAND U, KELSEY S, SUTTON-TYRRELL K, SAFAR P.

Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest.

Lancet 1994, 343, 1055-59.

103) TIRSCHWELL D.L, LONGSTRETH W.T, RAUCH-MATTHEWS M.E, CHANDLER

W.L, ROTHSTEIN T, WRAY L, ENG J.L, FINE J, COPASS M.M.

Cerebrospinal fluid creatine kinase BB isoenzyme activity and neurologic prognosis after cardiac arrest.

Neurology, 1997, 48: 352-357

104) KARKELA J, BOCK E, KAUKINIEN S.

CSF and serum brain specific creatine kinase (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man.

J Neurol Sc, 1993, 116: 100-109

105) FOGEL W, KRIEGER D, VEITH M, ADAMS H.P, HUND E, STORCH-HAGENLOCHER B, BUGGLE F, MATHIAS D, HACKE W .

Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest.

Crit care Med, 25:1133-1138

106) STEINBRUG J.S, MUNDT D.J.

Blood glucose and neurologic outcome with global brain with neurologic ischemia.

Crit. Care. Med, 1996, 24: 802-806.

107) MULLNER M, STERZ F, DOMANOVITS H, BEHRINGER W, BINDER M, LAGGNER A.N.

The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation.

Intensive care Med, 1997, 23: 1138-43.

108) GENESTRAL M, DUCASSE J.L, MARC-VERGNES J.P, JORDA M.F, CATHALA B.

Exploration du métabolisme cérébral et évolution des comas post anoxiques.

Ann Fr anesth réanim, 1990,9 :220-226

109) CHIAPPA, K.H et HILL R.A.

110) Evaluation and prognostication in coma. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1998, 106: 149-155.

111) BATES D.

Defining prognosis in medical coma.

J Neurol Neurosurg psychiatry, 1991, 54: 569-571.

112) Multi-society Task force on PVC.

Medical aspects of the persistent vegetative state (1).

New England Journal of Medicine, 1994, 330, 1499-1508.