

Remplissage et osmothérapie chez le traumatisé crânien grave

Mohamed Srairi, Ségolène Mrozek, Thomas Geeraerts.

Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul Sabatier, Toulouse.

Auteur correspondant : Pr Thomas GEERAERTS, Coordination d'anesthésie, CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, 31059 Toulouse Cedex 9

E-Mail : geeraerts.t@chu-toulouse.fr

POINTS ESSENTIELS

- Le mannitol et le sérum salé hypertonique (SSH) ont démontré leur intérêt en cas d'hypertension intracrânienne. La supériorité d'une molécule sur l'autre n'est pas clairement établie.
- La dose d'osmothérapie doit être de 250 mOsmol
- En l'absence de signes d'engagement, il n'y a pas d'indication à administrer en préhospitalier du SSH de façon systématique au traumatisé crânien grave qu'il soit hypotendu ou non
- Le lactate de sodium semi-molaire a été proposé pour diminuer les épisodes d'hypertension intracrânienne, mais des études complémentaires sont nécessaires pour généraliser son utilisation
- Chez les traumatisés crâniens, une attention particulière doit être portée sur la balance hydrique, afin d'éviter des balances hydriques positives en particulier après la 24^e heure.
- En dépit d'arguments expérimentaux forts, l'intérêt des solutés balancés en clinique notamment en terme de prévention des lésions rénales liées à la surcharge en chlore reste à confirmer chez le patient cérébrolésé.
- L'albumine à 4% n'a pas sa place chez le traumatisé crânien grave.

Introduction

L'osmothérapie chez le traumatisé crânien grave (TCG) fait partie de l'arsenal du traitement médical de l'hypertension intracrânienne (HTIC). Comme tout traitement, l'osmothérapie a des effets secondaires qui doivent être pris en compte. Le sérum salé hypertonique (SSH) et le mannitol sont efficaces pour diminuer la pression intracrânienne s'ils sont utilisés à la bonne posologie.

Le remplissage vasculaire parfois indispensable comme dans le choc hémorragique associé au TCG ou au bloc opératoire, peut avoir des conséquences importantes s'il est mal conduit (acidose hyperchlorémique, trouble de l'hémostase, extension de l'œdème cérébral). L'objectif de cette mise au point est de clarifier les enjeux relatifs à l'osmothérapie et au remplissage vasculaire chez le TCG.

1. Rappels physiologiques et physiopathologiques

• Osmolarité

La pression osmotique est le déterminant essentiel des mouvements d'eau du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel ou intracellulaire au niveau des capillaires cérébraux, à la différence des capillaires périphériques où ces derniers sont réglés par les pressions hydrostatique et oncotique selon la loi de Starling ^[1]. Une baisse de pression osmotique (par perfusion de soluté hypotonique par exemple) entraînera un mouvement d'eau du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel (œdème cérébral osmotique). Cette pression osmotique est développée par les molécules en solution, elle est par conséquent déterminée par le nombre d'osmoles (Osm) et s'exprime soit par litre de soluté (on parle alors d'osmolarité), soit par kilogramme de soluté (on parle alors d'osmolalité) ^[1]. L'osmolarité peut être mesurée en laboratoire par un osmomètre. L'osmolarité peut être estimée par l'osmolarité calculée déduite des concentrations plasmatiques de sodium (Na) de glucose et d'urée exprimées en mmol.L⁻¹ selon la formule suivante :

Osmolarité calculée = 2 x [Na⁺] + [Glucose] + [Urée]

La pression osmotique développée par une solution est la pression nécessaire pour prévenir l'osmose (i.e. passage d'eau du milieu le moins concentré au plus concentré) si la solution est séparée de son solvant par une membrane semi-perméable. Elle se calcule comme suit : pression osmotique (en mmHg) = 19.3 x osmolalité (en milliosmoles/kg). Ainsi une augmentation de l'osmolarité plasmatique de 1 milliosmole augmente la pression osmotique de près de 19 mmHg. Une substance osmotique se caractérise par son coefficient de réflexion c'est-à-dire la capacité de la barrière hématoencéphalique (BHE) à exclure cette substance du système nerveux central ^[2]. Le coefficient de réflexion prend une valeur allant de 0 pour une perméabilité totale de la BHE à 1 pour une imperméabilité c'est-à-dire une substance totalement exclue du système nerveux central.

• Pression oncotique

La pression oncotique est la pression osmotique développée par les protéines de poids moléculaire élevé ^[3]. Du fait de leur faible nombre dans le plasma comparativement aux ions,

la pression oncotique ne représente qu'une faible part de la pression osmotique plasmatique ^[1]. Les jonctions serrées de la BHE ne laissent par ailleurs pas filtrer l'albumine.

- **Tonicité**

L'hypertonie est la capacité d'une substance hyperosmolaire (c'est-à-dire dont l'osmolarité est supérieure à celle du plasma) à attirer l'eau du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire. L'urée n'est pas une substance hypertonique car elle a tendance à diffuser rapidement (son coefficient de réflexion est bas) ce qui explique qu'elle ne figure pas dans le calcul de la tonicité plasmatique.

2. Osmothérapie

L'intérêt de l'osmothérapie réside dans la baisse de PIC, l'hypertension intracrânienne étant la principale cause de mortalité après traumatisme crânien grave. La baisse de PIC s'explique en partie par la réduction du volume d'eau contenue dans le secteur interstitiel cérébral. Cet effet résulte du fait que les agents osmotiques créent un gradient de pression osmotique de part et d'autre de la barrière hématoencéphalique (à condition que celle-ci soit intacte), favorisant la fuite d'eau de l'interstitium cérébral vers le secteur intravasculaire ^[2,4,5]. L'effet de l'osmothérapie est ainsi évalué par l'osmolarité calculée avec un objectif compris entre 300 et 320 mOsm.L⁻¹ ^[2]. Le coefficient de réflexion du sodium est proche de 1, celui du mannitol est de 0.9 ^[2] ce qui en fait de bons candidats pour induire une déshydratation cérébrale.

Outre la déshydratation du secteur interstitiel, la baisse de PIC induite par l'osmothérapie s'explique par trois autres mécanismes :

- le mannitol et le sérum salé hypertonique (SSH) ont un effet d'expansion volémique dans les premières minutes qui suivent l'administration entraînant potentiellement une hausse de pression artérielle et consécutivement une vasoconstriction cérébrale en cas de vasomotricité conservée (i.e. autorégulation cérébrale en pression) ce qui diminue le volume sanguin cérébral (VSC),
- l'expansion volémique entraîne une baisse de viscosité sanguine (hémodilution) elle-même responsable d'une vasoconstriction artérielle cérébrale et donc une baisse du VSC ^[2] ; il faut ajouter à cela une augmentation du débit sanguin cérébral lié à la baisse de la viscosité selon la loi de Poiseuille ^[6] et à une augmentation de la déformabilité des hématies dans le cas du mannitol (i.e. effet rhéologique de l'osmothérapie) ^[7],
- l'osmothérapie entraîne également une réduction du volume de liquide céphalo-rachidien (LCR) dans le cas spécifique du Mannitol ^[7]. En effet le mannitol réduit plus la sécrétion de LCR que sa réabsorption ^[7].

- **Mannitol**

Le mannitol est un sucre alcoolique (polyol) comparable aux sorbitol ou xylitol, extrait d'un arbre en fleur (le frêne) ^[8]. Son nom provient de sa ressemblance à la description faite dans la bible d'une nourriture sucrée appelée en hébreu *manna* provenant d'arbres en fleur et mangée par les juifs lors de leur exode. Le mannitol est donc un sucre, éliminé de façon inchangé par le rein par filtration glomérulaire, avec une demi-vie d'élimination plasmatique comprise entre 0,5 et 2,5 heures ^[2,4]. Une fois éliminé dans les urines par diurèse osmotique, le

mannitol rend difficile l'interprétation de l'osmolarité et de la densité urinaire du fait de leurs augmentations liées à sa présence dans les urines.

Le délai d'action est de 10 à 15 min avec un effet maximal sur la PIC obtenu entre 20 et 60 min après administration ^[2]. La durée d'action varie entre 2 et 10 heures. Le mannitol est actuellement recommandé ^[9] en présence de signes d'engagement cérébral selon les modalités suivantes : 0,25 à 1 g / kg en 20 minutes, contre-indication en cas d'osmolalité supérieur à 320 mOsm/L en raison du risque d'insuffisance rénale par précipitation intratubulaire, maintien d'une normovolémie par perfusion d'un volume de cristalloïde égal à 3 à 4 fois le volume de mannitol pour compenser la diurèse osmotique. Les recommandations américaines ^[3] ont confirmé l'indication du mannitol dans l'hypertension intracrânienne traumatique. Par contre, il n'y a pas d'argument pour recommander l'administration régulière et répétée de mannitol pendant plusieurs jours ^[3].

- **Sérum salé hypertonique**

Le SSH est défini par une solution salée dont la concentration en NaCl est supérieure à celle du sérum salé dit isotonique (0,9%). Les solutions existantes sont concentrées respectivement à 3%, 7,5%, 10%, 20% et 23,4% associé ou non à des macromolécules.

Le SSH présente en effet des effets théoriques ^[5] séduisants : augmentation de la pression artérielle sans surcharge volumique, réduction de l'accumulation du glutamate extracellulaire (dont la toxicité après traumatisme crânien est établie), augmentation du transport d'oxygène par déshydratation endothéliale augmentant le diamètre capillaire.

L'effet bénéfique du SSH a été suggéré sur une cohorte de patients polytraumatisés dont un sous-groupe présentait un traumatisme crânien ^[10]. Par la suite, dans un premier essai randomisé contrôlé en double aveugle, Cooper *et al.* ^[11] ont comparé chez 229 traumatisés crâniens graves (dans le cadre d'un polytraumatisme dans 90% des cas) avec hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg) l'administration préhospitalière de 250 ml de sérum salé à 7.5% (groupe interventionnel) à l'administration de 250 ml de Ringer Lactate (groupe témoin). L'évaluation n'a pas retrouvé d'effet du SSH sur le pronostic (ni en terme de mortalité, ni en terme de devenir neurologique à 6 mois). La natrémie et la chlorémie étaient significativement plus élevées dans le groupe interventionnel à l'arrivée et en réanimation. Un essai préhospitalier prospectif randomisé similaire ^[12] chez des patients TCG mais cette fois-ci non-hypotendus (PAS > 90 mmHg) n'a pas retrouvé d'intérêt du SSH à 7,5% (seul ou associé à un dextran) ni en terme de pronostic neurologique à 6 mois ni en terme d'épisodes d'HTIC (à noter que seulement 28% des patients bénéficiaient d'un monitoring de la PIC).

L'administration de SSH en continu a été utilisée avec pour objectif d'atteindre un état hyperosmolaire, le plus souvent avec une natrémie entre 145 et 155 mmol/l et une osmolarité plasmatique entre 300 et 320 mosmol/L. Qureshi *et al.* ^[13] ont ainsi utilisé du SSH à 3% perfusé entre 50 et 75 mL/h et l'ont comparé à la perfusion de sérum salé isotonique ¹. Il n'y avait pas de différence sur la nécessité de recourir à des traitements supplémentaires pour l'HTIC (comme l'hypothermie, le drainage du liquide céphalorachidien etc.), mais au contraire une augmentation de la mortalité dans le groupe SSH. Par ailleurs une étude rétrospective chez 600 patients de neuro-réanimation a montré qu'une hypernatrémie ≥ 160 mEq/L était associée de façon indépendante à un excès de mortalité ^[14]. La décision de l'induction d'une hypernatrémie par la perfusion continue de SSH dans le but de contrôler une

HTIC doit prendre en considération ces faits, et l'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander de telles pratiques.

Les dernières recommandations françaises ^[9] le placent en traitement de l'HTIC réfractaire en seconde intention après le mannitol, le drainage de liquide céphalorachidien, l'évacuation d'une lésion chirurgicale et l'hyperventilation sous contrôle de l'oxygénation cérébrale tandis que les recommandations américaines ne se prononcent pas sur son utilisation en raison de l'absence de preuve suffisante ^[3]. La place moins importante du SSH par rapport au mannitol dans les recommandations n'est pas liée à une moindre efficacité, mais au fait que le mannitol reste le traitement historique le plus étudié ^[5].

- **Sérum salé hypertonique versus mannitol**

Les études existantes ne permettent pas de répondre à la question de la supériorité d'une molécule sur l'autre en raison des limites suivantes (parfois associées) : faible effectif, caractère rétrospectif, association du SSH à des macromolécules (dextrans ou hydroxyéthylamidons- HEA), apport de charges osmolaires différentes, vitesse d'administration pouvant conditionner la durée d'action ^[6] voire l'efficacité, population non limitée au TCG.

Une étude randomisée de Francony et al. ^[6] a comparé l'administration d'une charge osmolaire identique (255 milliosmoles en 20 minutes) de Mannitol 20% et de SSH 7,45% chez 20 patients en HTIC ayant une pression de perfusion cérébrale conservée et une vasomotricité conservée sans retrouver de différence ni en terme de réduction de PIC ni en terme de durée d'action (≥ 120 minutes sans effet rebond sur la PIC). Les différences constatées entre les deux groupes concernent la natrémie et la chlorémie plus élevées dans le groupe SSH ainsi que le gain en vitesses au Doppler transcrânien et en PPC plus élevé dans le groupe mannitol mis sur le compte d'une baisse de viscosité sanguine induite par le mannitol. Les auteurs soulignent que ces résultats ne peuvent être appliqués aux patients ayant des PPC initiales à risque d'hypoperfusion. L'analyse rétrospective d'une base de données prospective américaine incluant des TCG ^[15] a montré que le SSH était significativement associé à une durée cumulée d'HTIC plus faible et à une durée de séjour en réanimation plus courte comparativement au mannitol sans bénéfice sur la mortalité à J₁₄. Cependant, cette étude présente des limites méthodologiques notables : faible effectif du groupe SSH (25 cas versus 48 cas appariés dans le groupe mannitol), pas de score de propension en raison du faible effectif, absence d'appariement sur l'âge et les lésions scanographiques qui sont pourtant des facteurs pronostiques établis.

Dans une étude prospective randomisée à propos de 20 traumatisés crâniens graves, Vialet et al. ^[8] ont montré qu'une osmothérapie utilisant une dose potentiellement répétée de 2 ml.kg⁻¹ de SSH à 7.5% était plus efficace qu'une charge osmotique plus faible de 2 ml.kg⁻¹ de Mannitol 20% sur le nombre et la durée des épisodes d'HTIC sans occasionner de différence significative en terme de bilan hydrique, de natrémie ou d'amines entre les deux groupes. Cette étude ne permet pas de conclure à une supériorité du SSH puisque la charge osmolaire diffère entre les groupes, mais permet d'établir, dans la limite du faible effectif, l'efficacité et l'innocuité d'un apport majoré d'osmoles sous forme de SSH.

Dans un essai randomisé contrôlé incluant 47 TCG ^[16] recevant des doses équi-osmolaires de mannitol et de SSH, Cottenceau et al. ^[17] ont retrouvé un effet similaire des deux agents sur la

réduction de PIC avec toutefois une action plus longue du SSH. Un autre essai prospectif randomisé comparant là aussi des doses équimolaires de mannitol et de SSH n'a pas retrouvé de différence entre les deux traitements ni en terme d'ampleur de réduction de PIC ni en terme de durée d'action moyenne (respectivement 3 h 33 min vs. 4 h 17 min, $p=0.40$).

Une méta-analyse récente ^[18] incluant 169 traumatisés crâniens graves répartis dans 7 études comparant des doses équimolaires de Mannitol et de SSH, conclut que la baisse de PIC est plus importante dans le groupe SSH par rapport au groupe Mannitol à 60 et 120 min de l'administration sans différence d'osmolarité plasmatique entre les deux groupes (cela confirmerait l'hypothèse d'une action plus prolongée du SSH par rapport au mannitol).

Le SSH pourrait être utile en cas d'échec du mannitol. Il a en effet été démontré chez 12 patients présentant un traumatisme crânien sévère, et une HTIC résistante à 0,75 g/kg de mannitol à 25%, une amélioration significative de la PIC, de la pression de perfusion cérébrale et de la pression tissulaire en oxygène après administration de 250 mL de SSH à 7,5% ^[19]. Ainsi, le SSH ne serait pas antagoniste du mannitol, mais possiblement complémentaire en cas d'échec de ce dernier.

Le mannitol et le SSH ont donc montré leur efficacité dans la réduction de la PIC avec des effets comparables pour une charge osmotique de 250 mOsmol administrée en 15 min ^[20]. Les recommandations françaises de 2016 précisent « Il faut administrer du mannitol 20% ou du SSH (250 mOsmol) en 15 à 20 minutes en traitement d'urgence d'une hypertension intracrânienne sévère ou de signes d'engagement, après contrôle des agressions cérébrales secondaires. »

- **Lactate de sodium**

Le lactate (issu de la glycolyse au sein des astrocytes) est un anion organique pouvant être utilisé en tant que source d'énergie par les neurones grâce à la transformation en pyruvate en cas de baisse de la concentration cérébrale en glucose chez le cérébrolésé ^[21,22]. Par ailleurs, le métabolisme du lactate perfusé entraîne un excès de charges positives en extracellulaire et de facto l'afflux de chlore accompagné d'eau en provenance du secteur intracellulaire en vertu du principe d'électroneutralité. Ce schéma est avancé pour expliquer l'effet du lactate de sodium (LS) qui serait comparable à un agent hyperosmotique ^[23]. Considérant ce double rationnel, une étude prospective randomisée ^[24] incluant 34 TCG en HTIC et comparant l'administration de doses identiques (en termes d'osmoles) et de volume identique de lactate de sodium et de mannitol a montré que le LS avait un effet plus marqué sur la baisse de la PIC et une durée d'action supérieure par rapport au mannitol. Une seconde étude ^[25] randomisée en double aveugle incluant 60 TCG durant les premières 48 heures de prise en charge a montré que le lactate de sodium réduisait significativement le nombre d'épisodes d'HTIC comparativement au sérum salé isotonique. Une étude expérimentale incluant 15 patients dans les 72 premières heures après TCG a montré que la perfusion de LS hypertonique réduisait significativement la PIC ^[22]. Néanmoins la majorité des patients ne présentaient pas d'HTIC et la tonicité du LS utilisé était supérieure à celle des précédentes études.

Le lactate de sodium présenterait donc un intérêt en terme de réduction de PIC et de neuroprotection (i.e. utilisation préférentielle au glucose y compris en aérobiose) mais ces données nécessitent confirmation avant de modifier les pratiques actuelles ^[23].

- **Limites de l'osmothérapie**

En cas de lésion de la BHE (par exemple en cas de contusions cérébrales post-traumatiques), les agents hyperosmotiques agissent par déshydratation du tissu sain (où la BHE est intacte) alors que dans les zones lésées (où la BHE est détruite), ils pourraient avoir des effets inverses [2,5].

Lescot et al. [26] ont étudié chez 14 patients traumatisés crâniens graves entre j_1 et j_5 du traumatisme les effets de l'administration sur 20 min d'un bolus de 40 mL de SSH à 20%. Les données scanographiques permettaient d'observer une réduction du volume des zones non contuses après sérum salé hypertonique, et au contraire une augmentation du volume des zones contuses. Dans ces zones, la BHE pourrait être endommagée de façon prolongée et laisser passer le SSH, conduisant à une aggravation de l'œdème.

Outre cette efficacité partielle liée aux lésions de la BHE, la deuxième limite est l'effet rebond en terme de PIC qui s'explique par l'inversion du gradient d'osmolarité entre secteur cellulaire et vasculaire lié à la synthèse par les astrocytes et les neurones d'osmoles idiogéniques [2] intracellulaires (polyols, amino-acides, méthylamines, protéines) secondairement à la déshydratation de l'interstitium induite par l'osmothérapie. Une fois l'osmolarité plasmatique revenue à la normale à distance de l'osmothérapie, l'eau migrera ainsi vers le secteur intracellulaire cérébral siège de ces osmoles idiogéniques ce qui entraînera un rebond d'œdème cérébral (« rebound overshoot »). Cet élément plaide pour une baisse progressive de l'osmolarité plasmatique lors de la réanimation des premiers jours suivant un TCG.

Le principal problème spécifique du mannitol est l'hyperdiurèse, l'hypovolémie qu'elle engendre et le risque d'hypoperfusion cérébrale. Cette diurèse pose un problème de diagnostic différentiel avec le diabète insipide central. En effet, une fois passée la phase de fausse hyponatrémie (hyponatrémie sans hypoosmolarité), l'administration de mannitol s'accompagne d'hypernatrémie par déshydratation extracellulaire et de polyurie osmotique, ce qui correspond exactement aux critères diagnostiques d'un diabète insipide.

3. Solutés de remplissage

Les solutés hypotoniques (dont l'osmolarité est inférieure à 290 mOsm/L) sont contre-indiqués en raison de la majoration de l'œdème cérébral qu'ils induisent par baisse de l'osmolarité plasmatique [9,27]. C'est le cas de sérum glucosé sans ajout d'ions et du Ringer Lactate qui sont en théorie contre-indiqués [9] et ne seront donc pas traités ici. Le Ringer Lactate est d'ailleurs responsable d'une surmortalité des traumatisés crâniens comparativement au sérum salé isotonique dans une étude récente [28].

- **Solutés dits « balancés » ou équilibrés**

Le néologisme de soluté « balancé » (traduit de « balanced » en anglais) désigne des solutés dont la concentration en cations et anions forts (respectivement le sodium et le chlore) est proche de celle du plasma. La composition des principaux solutés comparée à celle du plasma est résumée dans le **Tableau 1**. Ces solutés ne diminuent pas le *strong ion difference* (SID) plasmatique (ou différence entre les cations et anions forts) donc n'entraînent pas d'acidose métabolique selon le concept de Stewart (**Figure 1**) [29]. En effet, dans cette théorie,

l'augmentation de la chlorémie (notamment par l'apport de soluté non balancé riche en chlore, principal anion fort sensé équilibré les charges positives apportées par le sodium) abaisse le SID plasmatique (normalement de 40 meq.L⁻¹) et résulte en une acidose métabolique. Les solutés non balancés, dont le SID est inférieur à 23 meq.L⁻¹, abaissent le SID et sont donc acidifiants [29]. On distingue plus exactement le SID effectif (SIDe) correspondant à la somme de l'ion bicarbonate et des deux principaux anions faibles plasmatiques (l'albuminate et le phosphate) mais du fait de la difficulté de calcul des concentrations d'albuminate et de phosphate, le SID apparent (SIDa) lui est préféré et défini comme la quantité suivante :

$$\text{SIDe (meq.L}^{-1}\text{)} = (\text{Na}^{+} + \text{K}^{+} + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}) - (\text{Cl}^{-} + \text{lactate}^{-}).$$

	Plasma	Albumine 4%	Voluven®	Sérum salé isotonique 0,9%	Ringer Lactate (Viaflo)®	Isofundine®	Plasma-Lyte A®
Na ⁺	135-145	148	154	154	131	140	140
K ⁺	4-5	0	0	0	5	4	5
Ca ²⁺	2,2-2,6	0	0	0	2	2,5	0
Cl ⁻	95-110	128	154	154	111	127	98
Mg ²⁺	1-2	0	0	0	0	1	1,5
Malate	0	0	0	0	0	5	0
Acetate	0	0	0	0	0	24	27
Lactate	0,8-1,8	0	0	0	29	0	0
Gluconate	0	0	0	0	0	0	23
Bicarbonate	23-26	0	0	0	0	0	0
Colloïde	35-45	20	60	0	0	0	0
Osmolarité	291	250	306	308	278	304	295

Tableau 1.- Composition du plasma et des principaux solutés.

L'osmolarité est exprimée en mOsm.L⁻¹, la concentration en colloïdes en g.L⁻¹. Les autres électrolytes sont exprimés en mmol.L⁻¹

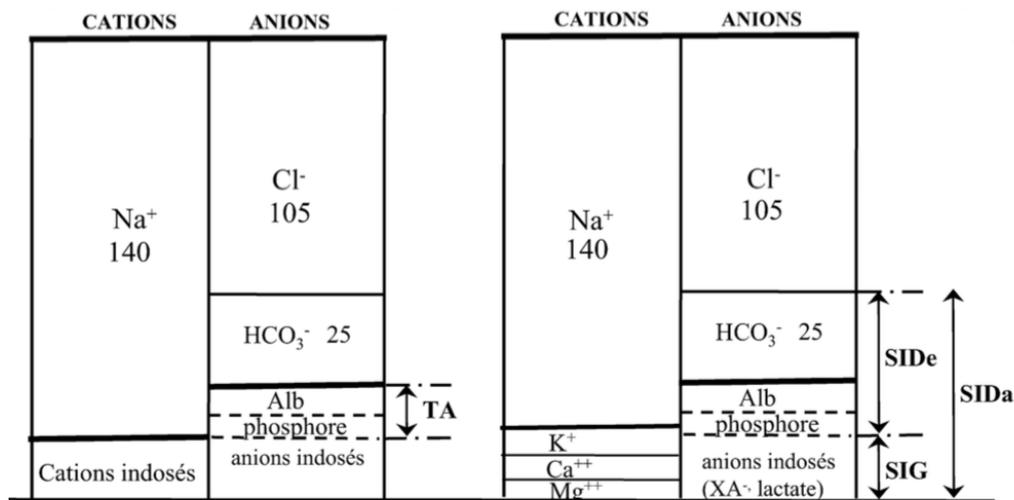


Figure 1: Équilibre des charges positives et négatives plasmatiques.

TA : trou anionique, SID a: strong ion difference apparent, SDe : strong ion difference effectif, SIG : strong ion gap, Alb : Albuminate, Ph : Phosphates.

- **Sérum salé isotonique à 0.9%:**

Le sérum salé isotonique à 0.9% (SSI) est improprement appelé « sérum physiologique ». Il s'agit en réalité d'un soluté non balancé c'est-à-dire que son SID « in vivo » est de 0, il diminue donc le SID plasmatique et est donc responsable d'acidose hyperchlorémique (il en est d'ailleurs le principal pourvoyeur en réanimation). Le SSI est recommandé^[9] en tant que soluté vecteur et soluté de remplissage vasculaire en première intention chez le TCG. Les cristalloïdes sont de plus recommandés en première intention en cas de choc hémorragique^[27,30]. Outre l'acidose métabolique qu'elle engendre, l'hyperchlorémie est également incriminée dans la survenue de troubles d'hémostase et surtout de lésion rénale, élément le plus documenté expérimentalement (notamment sur des volontaires sains)^[31,32] : altération de la perfusion rénale (par vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule, augmentation des résistances vasculaires rénales et baisse du débit de filtration glomérulaire). L'étude de Yunos *et al.*^[33] a montré que la perfusion de solutés balancés comparativement à du SSI réduit l'incidence de lésion rénale et d'épuration extrarénale (EER) en réanimation dans le cadre d'un schéma avant/après. Craignant un biais de Hawthorne (amélioration de la qualité de la prise en charge du seul fait de l'inclusion dans une étude), les mêmes auteurs^[34] ont étendu l'évaluation à deux périodes supplémentaires de 6 mois, toujours selon un schéma avant/après : les lésions rénales modérées et sévères (stade 2 et 3 dans les stades KDIGO pour *Kidney Disease Improving Global Outcome*) ainsi que le recours à l'épuration extrarénale était plus fréquent dans le groupe ayant reçu des solutés non balancés. Il faut noter toutefois que ces résultats doivent être relativisés : la variation d'incidence de lésion rénale entre les deux études de la même équipe laisse envisager un effet Hawthorne et/ou des biais de confusion non identifiés, ce qui, ajouté au schéma monocentrique sans aveugle ni randomisation affaiblit la portée de ces conclusions. De plus, Guigis *et al.*^[35] a montré en 2015 que la charge en chlore des premières 24 heures de prise en charge dans un service d'urgences n'était pas associée à un risque de défaillance rénale dans une série rétrospective de patients en sepsis sévère ou en choc septique. Ces résultats sont confirmés par les trois études prospectives randomisées entreprises au bloc opératoire^[36-38] comparant le SSI à un cristalloïde moins riche en chlore (polyionique ou Ringer lactate) ont concerné des situations diverses et des effectifs réduits : chirurgie urgente pour traumatisme^[38], chirurgie aortique^[37] et transplantation rénale^[36]. Ces études n'ont pas montré de différence en terme de défaillance rénale. À noter toutefois l'incidence plus forte de transfusion sanguine^[37] et d'hyperkaliémie^[36] à la défaveur du SSI dans deux de ces études. Dans une analyse de base de données utilisant des scores de propension concernant la chirurgie abdominale majeure^[39] incluant près de 3000 patients recevant soit du SSI soit un soluté balancé le jour de la chirurgie, il n'a pas été montré de différence de mortalité mais par contre un risque plus élevé de complications (dialyse, infection, transfusion sanguine) dans le groupe SSI. En analysant un sous-groupe de patients hyperchlorémiques en postopératoire et en les appariant avec des patients normochlorémiques, McCluskey *et al.*^[40] ont montré que l'hyperchlorémie était associée à une mortalité supérieure à 30 jours, à une durée de séjour augmentée et à un

surrisque de lésion rénale. Enfin, une étude prospective randomisée ^[41] multicentrique en double aveugle concernant essentiellement des patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque admis en réanimation polyvalente n'a pas montré de différence de lésion rénale ou de mortalité entre le groupe SSI et le groupe soluté balancé (en l'occurrence le polyionique).

Au total, des arguments expérimentaux et des études cliniques ^[42] plaident pour réduire l'apport de chlore mais les études cliniques ayant abouti à des résultats hétérogènes ne permettent pas de montrer formellement le bénéfice d'une telle stratégie ^[43]. Les premiers résultats en faveur des solutés balancés nécessitent une confirmation en particulier chez les patients cérébrólésés. En cas de remplissage modéré, le sérum salé isotonique peut tout à fait convenir, mais en cas de remplissage important, les apports en chlore peuvent être massifs et doivent faire considérer la possibilité d'utiliser des solutés balancés.

- **Albumine**

L'étude SAFE ^[44], portant sur près de 7000 patients, a comparé l'administration de sérum salé à 0,9% à celle d'albumine à 4% chez des patients admis en réanimation pour des motifs variés et n'a pas retrouvé de différence en terme de mortalité ou de défaillance d'organes à 28 jours. Toutefois, les TCG réanimés avec de l'albumine présentaient un taux de mortalité supérieur aux TCG réanimés avec du sérum salé à 0.9% (24,5% vs. 15,1%, RR=1,62, IC 95% = 1,12-2,34, p=0,009). Cette analyse en sous-groupe a conduit Myburgh et al. ^[45] à réaliser un suivi post-hoc sur 2 ans de 460 patients issus de l'étude SAFE (dont 318 TCG) ce qui a permis de montrer que l'administration d'albumine était associée à un surrisque de mortalité (respectivement 41,8% vs. 22,2%, RR=1,88, IC95%= 1,31-2,7, p<0,001). Il est possible que ce résultat soit lié au caractère hypotonique de la présentation d'albumine utilisée. En cas de traumatisé crânien présentant un choc hémorragique, il est recommandé de ne pas utiliser d'albumine à 4% ^[27,46].

- **Hydroxyéthylamidons (HEA)**

Plusieurs études ont suggéré la responsabilité des HEA dans l'augmentation du risque de recours à l'EER chez les patients de réanimation principalement dans le cas du choc septique ^[47-49]. Ces constatations ont conduit en 2013 l'Agence européenne du Médicament (*European Medicines Agency*) à interdire l'utilisation des HEA chez les patients septiques, brûlés et chez les patients de réanimation ^[50].

En cas d'utilisation des HEA, il faut préférer ceux de troisième génération dont l'osmolarité est supérieure à 300 mOsm/kg, sans dépasser 33 ml/kg/j puis 20 ml/kg/j les deux jours suivants ^[51] en réduisant au maximum la durée de traitement. En cas de traumatisme crânien associé à un choc hémorragique, les colloïdes sont réservés en cas d'hémodynamique instable après remplissage par cristalloïdes, en l'absence de contre-indication, en respectant les doses maximales et en gardant à l'esprit les potentielles perturbations induites de l'hémostase ^[27,30,52].

- **Volume de remplissage: stratégie libérale versus restrictive**

La réanimation initiale, y compris au bloc opératoire, du traumatisé doit veiller à éviter un remplissage excessif qui diluerait les facteurs de coagulation ^[27,51] (i.e. concept du *low-volume fluid resuscitation*). En préhospitalier, Hampton *et al.* ^[53] ont montré dans une série de 1009 polytraumatisés incluant des TCG qu'un remplissage modéré (médiane de 700 ml) réduisait la mortalité hospitalière. Ce remplissage restait insuffisant pour entraîner une modification sensible de pression artérielle ce qui nuance ces conclusions. A titre indicatif, les recommandations américaines concernant la prise en charge du traumatisé en préhospitalier recommandent un volume initial de 1 à 2 litre ^[54] .

Une attention particulière doit être donnée à la balance hydrique des patients TCG en réanimation. Il a en effet été démontré qu'une balance hydrique positive (excès d'eau) après la 24^e heure et dans les jours suivants était associée chez les TCG à une augmentation des complications pulmonaires ^[55] . De plus, une balance hydrique cumulée dans les 5 premiers jours, supérieure à + 3,7 litres, semble par ailleurs associée à un excès de mortalité et à plus d'épisode d'HTIC ^[56] . Il convient donc d'éviter toute surcharge hydrique non nécessaire et d'avoir pour objectif une balance hydrique équilibrée.

Conclusion

Le sérum salé hypertonique et le mannitol sont efficaces pour diminuer la pression intracrânienne. Leur efficacité semble comparable en terme de réduction de la PIC. Le sérum salé hypertonique paraît efficace chez certains patients non-répondeurs à l'administration de mannitol. L'utilisation en urgence d'une osmothérapie permet d'attendre dans des conditions hémodynamiques cérébrales satisfaisantes sans effets indésirables majeurs, un geste chirurgical qui devra alors être réalisé en urgence. L'induction au long cours d'un état hyperosmolaire doit être utilisée avec précaution, tant que son bénéfice n'est pas clairement prouvé.

Le sérum salé isotonique est le cristalloïde le plus utilisé pour le remplissage des TCG. La réduction des apports en chlore, tout en conservant une isotonicité est un argument théorique pour l'utilisation des solutés balancés en cas de remplissage vasculaire massif, mais les preuves cliniques manquent encore chez le TCG. Le monitoring hémodynamique pour guider le remplissage est probablement le moyen de réduire

Références

- [1] Bruder N, Gouvitsos F. Vascular loading in the first 24 hours following severe head injuries. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:316-25.
- [2] Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med* 2012;367:746-52.
- [3] Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma* 2007;24 Suppl 1:S14-20.
- [4] Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:2121-30.
- [5] Boone MD, Oren-Grinberg A, Robinson TM, Chen CC, Kasper EM. Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: What have we learned? *Surg Neurol Int* 2015;6:177.
- [6] Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med* 2008;36:795-800.
- [7] Winkler SR, Munoz-Ruiz L. Mechanism of action of mannitol. *Surg Neurol* 1995;43:59.
- [8] Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003;31:1683-7.
- [9] ANAES. Recommandations pour la pratique clinique: prise en charge des traumatisés crâniens grave à la phase précoce. 1998.
- [10] Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997;42:S61-5.
- [11] Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1350-7.
- [12] Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1455-64.
- [13] Qureshi AI, Suarez JJ, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma* 1999;47:659-65.
- [14] Aiyagari V, Deibert E, Diringner MN. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *J Crit Care* 2006;21:163-72.
- [15] Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, Alimi M, Ghajar J, Hartl R. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2015;122:202-10.
- [16] Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, Petit L, Shik V, Sztark F, et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011;28:2003-12.

- [17] Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S, Chroni D, Vlachos K, Chatzopoulos K, et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J Neurosurg* 2011;114:545-8.
- [18] Li M, Chen T, Chen SD, Cai J, Hu YH. Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e736.
- [19] Oddo M, Levine JM, Frangos S, Carrera E, Maloney-Wilensky E, Pascual JL, et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:916-20.
- [20] Diringner MN. New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care* 2013;19:77-82.
- [21] Wyss MT, Jolivet R, Buck A, Magistretti PJ, Weber B. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *J Neurosci* 2011;31:7477-85.
- [22] Bouzat P, Sala N, Suys T, Zerlauth JB, Marques-Vidal P, Feihl F, et al. Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain. *Intensive Care Med* 2014;40:412-21.
- [23] Taher M, Leen WG, Wevers RA, Willemsen MA. Lactate and its many faces. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:3-10.
- [24] Ichai C, Armando G, Orban JC, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med* 2009;35:471-9.
- [25] Ichai C, Payen JF, Orban JC, Quintard H, Roth H, Legrand R, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1413-22.
- [26] Lescot T, Degos V, Zouaoui A, Preteux F, Coriat P, Puybasset L. Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006;34:3029-33.
- [27] Duranteau J AK, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesthésie & Réanimation* 2015;1:62-74.
- [28] Rowell SE, Fair KA, Barbosa RR, Watters JM, Bulger EM, Holcomb JB, et al. The Impact of Pre-Hospital Administration of Lactated Ringer's Solution versus Normal Saline in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2016.
- [29] Quintard H, Hubert S, Ichai C. What is the contribution of Stewart's concept in acid-base disorders analysis? *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:423-33.
- [30] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:R52.
- [31] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18-24.
- [32] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 1-L infusions of 6% hydroxyethyl starch suspended in 0.9% saline (voluven) and a balanced solution (Plasma Volume Redibag) on blood volume, renal

blood flow velocity, and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2014;259:881-7.

[33] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-72.

[34] Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:257-64.

[35] Guirgis FW, Williams DJ, Hale M, Bajwa AA, Shujaat A, Patel N, et al. The relationship of intravenous fluid chloride content to kidney function in patients with severe sepsis or septic shock. *Am J Emerg Med* 2015;33:439-43.

[36] O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005;100:1518-24, table of contents.

[37] Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001;93:817-22.

[38] Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg* 2014;259:255-62.

[39] Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012;255:821-9.

[40] McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013;117:412-21.

[41] Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1701-10.

[42] Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury?: con. *Kidney Int* 2014;86:1096-105.

[43] Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015;373:1350-60.

[44] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.

[45] Investigators SS, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Australian Red Cross Blood S, George Institute for International H, Myburgh J, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874-84.

[46] Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012;38:368-83.

- [47] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- [48] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
- [49] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
- [50] Hydroxyethyl starch solutions for infusion. 2013. (Accessed 5/3/2016, 2016, at
- [51] Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Societe franc aise d'anesthe sie et de re animation. Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:454-62.
- [52] Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2012;70:1334-45.
- [53] Hampton DA, Fabricant LJ, Differding J, Diggs B, Underwood S, De La Cruz D, et al. Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:S9-15.
- [54] NAMET Ptf. Trauma first response. St. Louis, MO2011.
- [55] Fletcher JJ, Bergman K, Blostein PA, Kramer AH. Fluid balance, complications, and brain tissue oxygen tension monitoring following severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2010;13:47-56.
- [56] Zhao Z, Wang D, Jia Y, Tian Y, Wang Y, Wei Y, et al. Analysis of the association of fluid balance and short-term outcome in traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2016;364:12-8.