

Osmothérapie

Leblanc P-E. DU Polytraumatisé – MAPAR 2005

INTRODUCTION

L'osmothérapie dans le cadre de l'urgence est indiquée dans deux cadres nosologiques qui peuvent s'associer : l'hypertension intra crânienne (et notamment le patient traumatisé crânien grave) et l'état de choc hémorragique. Par osmothérapie, on entend l'administration de substances osmotiquement actives dans le but de diminuer la pression intracrânienne (PIC) et d'améliorer l'hémodynamique cérébrale et/ou périphérique. Les controverses restent nombreuses entre l'indication d'une telle thérapeutique, le choix de la substance osmolaire, le mode d'action, et les modalités d'administration. En effet, les agents osmotiques agissent à la fois sur la circulation systémique et la circulation cérébrale, et à la fois sur le cerveau sain et le cerveau lésé. Les volumes importants de liquides perfusés dans les premières heures (prise en charge initiale, transport, compensation des pertes sanguines en pré et per opératoire) entraînent des variations de l'osmolarité plasmatique et le développement d'un syndrome inflammatoire. Ces phénomènes peuvent considérablement aggraver le pronostic des patients.

1. ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE

1.1. OSMOREGULATION

Comme pour les autres paramètres de l'homéostasie, il existe une régulation de l'osmolarité plasmatique et cellulaire. Les variations d'osmolarité plasmatique stimulent des osmorécepteurs dont les principaux sont situés dans le système hypothalamo-hypophysaire. La synthèse et la libération d'hormone antidiurétique (ADH) est ainsi modulée pour corriger le trouble initial : une charge osmotique augmente l'ADH plasmatique, une charge en eau la diminue. La libération d'ADH est également régulée par les barorécepteurs : l'hypovolémie, la douleur, l'orthostatisme, la ventilation assistée ou le stress la stimule, le décubitus ou le froid la diminue. Il existe des interactions entre ces 2 stimuli mais le stimulus hypovolémique est le plus puissant [1].

Par ailleurs, les concentrations osmotiques intra et extra cellulaires sont égales dans des conditions d'équilibre. Toute modification (agression hypo ou hypertonique) entraîne immédiatement un mouvement d'eau transmembranaire visant à revenir à l'état d'équilibre. La résultante en est une variation du volume cellulaire : il augmente en cas d'hypo-osmolarité et diminue dans le cas contraire. C'est alors qu'intervient l'osmorégulation cellulaire : les cellules (cérébrales essentiellement, mais d'autres en seraient capables) modulent leur contenu en molécules osmoactives [1] [2] pour revenir au volume cellulaire initial : ces molécules augmentent en intracytosolique en réponse à une charge osmotique et en sont expulsés dans le cas inverse. Il existe une nouvelle situation d'équilibre ou les cellules sont revenues à leur volume initial mais avec une osmolarité plasmatique modifiée.

1.2. CARACTERISTIQUES DE LA BARRIÈRE HEMATO ENCEPHALIQUE (BHE) [FIGURE 1 ET 2]

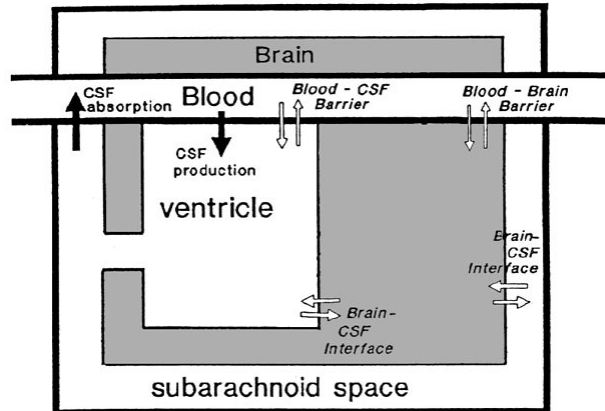


Figure 1 - compartiments intracérébraux [4]

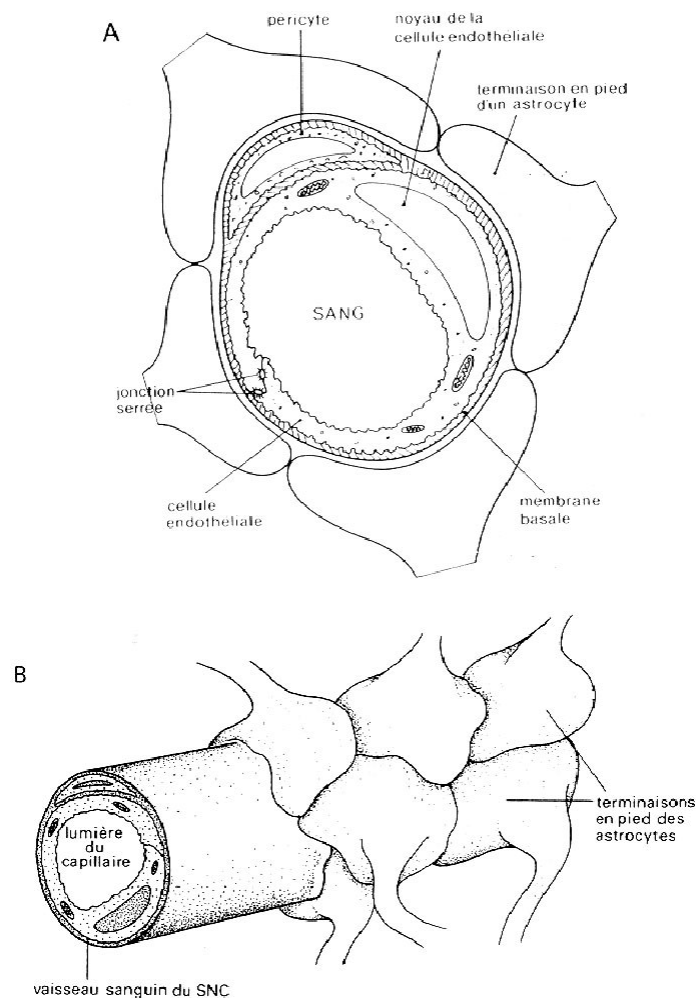


Figure 2 - Manchon glial autour des capillaires cérébraux [3]

La BHE correspond au sens strict à l'interface entre le sang capillaire et le parenchyme cérébral. Elle ne prend donc en compte ni l'interface sang / LCR (plexus choroïdes, villosités arachnoïdiennes) ni l'interface parenchyme cérébral / LCR (cellules épendymaires). La présence de cette barrière rend remarquable la circulation cérébrale au sein des autres circulations régionales. En effet, les cellules endothéliales de la BHE sont reliées entre elles par des jonctions serrées (type occludens), entourées par une membrane basale continue, elle-même entourée par les pieds des astrocytes [3]. Ces derniers forment un barrière discontinue avec des jonctions de type adhérens. Il existe des pores (environ 7 Å)

interendothéliales laissant passer les molécules d'eau, mais pas les électrolytes. Le diamètre de ces pores est plus petit qu'au niveau des capillaires périphériques où il est d'environ 65 Å. Il en résulte une diminution de la conduction hydraulique au niveau des capillaires cérébraux [4]. On considère néanmoins que la BHE se comporte comme une membrane semi-perméable et que le passage d'eau obéit aux lois de l'osmole. Par contre le passage des ions Na et K nécessite un transport actif par la pompe Na/K/ATPase luminale des cellules endothéliales des capillaires cérébraux. Cette pompe est beaucoup plus active dans les capillaires cérébraux que périphériques.

1.3. PRESSION OSMOTIQUE CEREBRALE ET PERIPHERIQUE

Les mouvements d'eau à travers une membrane semi-perméable sont définis par la loi de Starling. Ils dépendent de conductivité hydraulique de la membrane, de la surface d'échange, du gradient de pression hydrostatique et du gradient de pression osmotique. Les paramètres établissant le gradient de pression osmotique sont représentés par l'équation de van't Hoff qui relie la pression osmotique à la concentration des substances dissoutes, et par le coefficient de réflexion osmotique (CRO) de la membrane. Ce coefficient correspond à la capacité d'une substance à traverser une membrane : il varie de 1 pour un substance osmotiquement parfaite (ie ne diffusant pas du tout) à 0 pour une substance qui diffuse librement [5].

Les caractéristiques de la BHE expliquent que la loi de Starling s'applique de façon différente entre les capillaires périphériques et cérébraux. En périphérie, c'est le gradient de pression colloïdo-osmotique qui tend à retenir l'eau en intra vasculaire et s'oppose ainsi à la pression hydrostatique. Il est représentée en majeure partie par la pression oncotique et donc les protides (CRO = 0,8 pour l'albumine) puisque les électrolytes diffusent facilement (CRO ? 0,1). La situation est différente dans le cerveau où les CRO des protéines et des électrolytes sont tous les deux proches de 1. C'est alors la pression générée par les électrolytes qui est responsable du gradient osmotique, la pression liée aux protéines étant négligeable [6]. En effet, les protéines plasmatiques rendent compte d'environ 1 mosm/kg sur une osmolarité totale de 285 mosm/kg, puisque le nombre de protéines est quantitativement beaucoup plus faible que celui des électrolytes. Ainsi, une variation de protidémie de 5 g/l entraînera une variation de pression osmotique de 10 mmHg. Par contre une variation de natrémie de 5 mM entraînera une variation de pression osmotique de 95 mmHg [6] [7].

2. MODIFICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES LIEES AU POLYTRAUMATISME

2.1. TRAUMATISME CRANIEN

L'œdème cérébral post traumatique associe un œdème vasogénique et un œdème cellulaire. L'œdème vasogénique est lié à la destruction plus ou moins complète de la BHE ce qui permet aux constituants du plasma (ultrafiltrat, électrolytes, protéines), voire aux éléments figurés du sang de passer en intraparenchymateux. Les CRO des macromolécules et des électrolytes sont proches de 0 avec disparition du gradient de pression osmotique. La formation de l'œdème est alors liée au niveau de pression hydrostatique capillaire. Cette dernière est fonction du niveau de pression artérielle et de la persistance ou pas d'une autorégulation cérébrale. L'œdème cellulaire (ou cytotoxique), est lié à des phénomènes ischémiques et à la libération d'électrolytes et d'acides aminés excitateurs. Cet œdème atteint notamment les astrocytes qui perdent leur rôle de protection neuronale et de modulation du débit sanguin régional [8]. Un cerveau contus comporte à divers degrés, des zones où la BHE est intacte, des zones où elle partiellement détruite, et des zones où elle n'existe plus.

2.2. AGRESSIONS CEREBRALES SECONDAIRES

L'hypoxie et l'hypotension en pré-hospitalier aggravent le pronostic des TC graves. L'hypotension est particulièrement délétère, faisant doubler la mortalité des patients, en créant des lésions ischémiques secondaires par hypoperfusion du parenchyme cérébral lésé.

2.3. SYNDROME INFLAMMATOIRE POST-TRAUMATIQUE

Il existe un syndrome inflammatoire après polytraumatisme qui évolue en deux phases : précoce et tardive. La stimulation du système immunitaire à la phase précoce est responsable d'un syndrome inflammatoire réactionnel [9] et a pu être relié à l'intensité de l'état de choc et au volume de soluté perfusé pour la réanimation [10]. Par ailleurs cette stimulation entraîne une réponse immunitaire disproportionnée, avec lésions tissulaires secondaires, notamment une atteinte pulmonaire avec une incidence élevée d'ARDS [11].

3. APPORTS HYDROSODES ET UTILISATION DE SOLUTES OSMOTIQUEMENT ACTIFS

On rappelle que tonicité et osmolarité ne sont pas strictement identiques : par exemple le glucosé à 5% est un soluté iso-osmolaire, mais hypotonique puisqu'une fois le glucose métabolisé, il ne restera que l'apport hydrique. Le tableau 1 donne l'osmolarité des différents solutés disponibles.

Soluté	Osmolarité (mosm/l)
Ringer lactate	250 – 260 (mesurée) 272 – 275 (calculée)
NaCl 0,9 %	308
NaCl 7,5 %	2400
NaCl 20 %	6845
mannitol 20 %	1100
mannitol 25 %	1374
HEA 6 %	310

Tableau 1

La prise en charge volémique des patients polytraumatisés fait encore l'objet de nombreuses controverses. Le choix du soluté de remplissage (colloïdes ou cristalloïdes), l'ampleur de l'expansion volémique sont à l'origine de multiples travaux sans qu'il soit possible pour l'instant de trancher. D'une part 2 méta-analyses semblent suggérer que les cristalloïdes sont le meilleur choix [12] [13] mais avec des études incluses anciennes et ayant des faiblesses méthodologiques [14]. D'autre part l'expansion volémique importante a été remise en cause devant le risque d'aggravation des lésions traumatiques [15], et devant le risque de syndrome inflammatoire secondaire (cf supra)

En cas de traumatisme crânien, les solutés cristalloïdes isotoniques n'aggravent pas l'œdème cérébral. Par contre, un soluté hypotonique comme le Ringer lactate (et a fortiori le G5% !), majore l'œdème cérébral dans les zones où la BHE est intacte [16]. Les colloïdes type HEA sont isotoniques, par contre le Plasmion est légèrement hypotonique. Enfin on a pu montrer que les HEA ne pénétraient pas dans le LCR même après destruction importante de la BHE [17].

De nombreuses molécules augmentent l'osmolarité plasmatique : glucose, urée, glycérol, mannitol, sérum salé hypertonique (SSH), produits de contraste iodés. L'agent osmotique idéal serait un agent de poids moléculaire bas, inerte, non toxique et ne pénétrant pas dans le parenchyme cérébral. Le mannitol et le SSH sont les agents qui se rapprochent le plus de cette définition. Ils sont les plus utilisés en pratique clinique et ont donné lieu à une littérature abondante. Ils ont des caractéristiques communes liées à leurs propriétés hyperosmolaires mais diffèrent par leur mode d'action et leurs effets indésirables.

4. MANNITOL

4.1. MODES D'ACTION

Le mannitol est un sucre inerte de poids moléculaire 182, non métabolisé. Il est l'agent osmotique le plus couramment utilisé. Après injection d'un bolus, les concentrations sanguines atteignent un pic avant de suivre une décroissance de type bicompartmentale. Les concentrations dans le LCR augmentent dès le début de la perfusion. Le mannitol a un CRO de 0,9, il n'est pas métabolisé et est excrété dans les urines. Le mannitol augmente donc l'osmolarité urinaire et la densité urinaire ce qui rend ces paramètres inadéquats pour dépister un diabète insipide. La demi-vie d'élimination varie entre 1 et 3 heures avec une grande variabilité inter-individuelle [18].

L'article princeps préconisant l'utilisation de mannitol dans diverses situations neuro-chirurgicales date de 1962. Depuis cette date, de nombreuses études expérimentales et cliniques ont discuté le mode d'action de cette molécule : plusieurs effets sont intriqués (osmotique, hémodynamique, modification de la dynamique du LCR), sans qu'il soit encore possible de dégager un mode d'action prédominant [19], [20].

4.1.1. EFFET OSMOTIQUE OU LE MANNITOL DESHYDRATE T-IL LE CERVEAU ?

La quasi totalité des études retrouvent une augmentation de l'osmolarité plasmatique, maximum en fin de perfusion de mannitol (doses variant de 0,3 à 2 g/kg) et décroissant rapidement. L'opinion la plus répandue est que la réduction de la PIC est liée à l'effet osmotique du mannitol qui entraîne un mouvement d'eau du parenchyme cérébral (secteur intracellulaire et interstitiel) vers le secteur intravasculaire. En effet, une perfusion de mannitol crée un gradient osmotique transitoire entre le parenchyme cérébral et le sang. Les zones du cerveau susceptibles de subir des mouvements d'eau sont celles où la BHE intacte, qui permet la création et le maintien du gradient osmotique. Cette théorie a été difficile à confirmer : d'une part on n'a pas pu mettre en évidence de parallélisme entre l'établissement d'un gradient osmotique et la diminution de la PIC [21], [22]. D'autre part, la diminution de l'eau intracérébrale est controversée. Certaines études retrouvent une diminution dans la zone lésée [23] [24] [25], d'autres une diminution dans le cerveau sain mais pas dans le cerveau contus [21]. Enfin, des études ne retrouvent de diminution ni dans le cerveau sain, ni dans le cerveau contus [26] [27]. Ces résultats contradictoires sont probablement à mettre sur le compte de difficultés méthodologiques. En effet, de très faibles variations d'eau intracérébrale en deçà des limites de détection peuvent suffire à diminuer le volume du parenchyme cérébral et avoir un effet sur la PIC [19]. Il reste admis que le mannitol induit une baisse de la PIC en partie liée à la diminution du volume en eau cérébrale [19] [22].

La diurèse liée au mannitol représente un volume d'environ 5 fois le volume de mannitol perfusé. C'est une diurèse osmotique avec une augmentation de la clairance de l'eau libre et une diminution de l'excrétion sodée [28]. Il existe néanmoins une perte d'électrolytes : sodium mais aussi potassium, phosphore et magnésium. Il existe dans les premières minutes une hyponatrémie de dilution (mais l'osmolarité plasmatique est normale ou augmentée), la résultante de ces perturbations étant une tendance à long terme à l'hypernatrémie [19] et à l'hypovolémie. Ces troubles sont accentués en cas de compensation de diurèse insuffisante ou inadaptée aux ionogrammes urinaires et en cas de diabète insipide. Il est donc possible de se retrouver dans une situation où l'état d'hydratation du patient associe une hypernatrémie et une hypovolémie profonde ce qui rend délicat la gestion des apports hydrosodés.

Le mannitol étant entièrement excrété dans les urines, un risque d'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire existe si l'osmolarité plasmatique dépasse 320 mosm/l [29], ce qui peut se voir avec les perfusions continues. Les risques d'apparition d'insuffisance rénale sont d'autant plus grands qu'il existe des facteurs de risques associés (drogues néphrotoxiques, hypovolémie).

L'osmorégulation cellulaire entraîne par ailleurs une " compensation osmotique " cérébrale qui limite la réduction de volume espérée après perfusion de mannitol. Cette compensation osmotique crée un état où

toute tentative de réduire l'hyperosmolarité aggrave l'œdème cérébral. En effet, l'administration de solutés hypotoniques diminue l'osmolarité plasmatique avec des mouvements d'eau d'extra en intracellulaire et une variation d'osmoles cellulaires dans le sens inverse (cf chapitre II). L'augmentation de la PIC qui en résulte fait prescrire à nouveau du mannitol et induit ainsi un cercle délétère dont il est difficile de sortir. En règle générale, la durée du retour à une osmolarité normale doit être identique à la durée de l'état hyperosmolaire, ce qui en pratique est quasi impossible à réaliser.

4.1.2. EFFET HEMODYNAMIQUE ET RHEOLOGIQUE

Le mannitol induit dans les premières minutes une augmentation de la PIC associé à une baisse de la PAM responsable d'une diminution initiale de la PPC [21], [30]. L'augmentation de la PIC peut être secondaire à une augmentation du volume sanguin cérébral par augmentation du DSC (effet volume du mannitol, cf infra), ou à une action vasodilatatrice directe du mannitol sur les vaisseaux cérébraux [27], [30]. Dans un second temps, La déformabilité des érythrocytes augmente, leur volume et l'hématocrite diminuent, l'ensemble entraînant une baisse de la viscosité sanguine [31] et une amélioration du transport en oxygène. La vasoconstriction cérébrale par autorégulation métabolique qui en résulte diminue le volume sanguin cérébral, et la PIC baisse alors rapidement [21], [32]. La PPC augmente et fait entrer le patient dans la cascade vasoconstrictrice de Rosner. Le mannitol va donc avoir un effet variable sur la PIC selon le degré d'autorégulation cérébrale. En effet, un bolus de mannitol sera d'autant plus efficace que la PPC est basse avec une autorégulation préservée [32]. Par contre la PIC baissera peu si la PPC est élevée (les vaisseaux cérébraux sont déjà constrictés) ou en l'absence d'autorégulation [33]. Cependant, une étude clinique sur l'évolution des vitesses au Doppler trans-crânien après mannitol n'était pas en faveur d'un tel mécanisme : la diminution de l'IP observée était secondaire à une augmentation des vitesses diastoliques ce qui allait contre un phénomène vasoconstricteur [34].

La PAM diminue également dans les premières minutes suivant la perfusion d'un bolus de mannitol. Cette baisse est d'autant plus importante que la vitesse d'administration a été rapide [35], ce qui a conduit plusieurs auteurs à recommander que le bolus de mannitol soit perfusé en 15 à 20 minutes [32], [45]. L'origine de cette hypotension est multifactorielle : vasodilatation dans le territoire musculo cutané [35], relargage d'histamine par les basophiles pulmonaires, augmentation de la synthèse de FAN [37]. Ces différents mécanismes sont liés à l'augmentation transitoire de l'osmolarité plasmatique et peuvent se voir avec tous les agents osmotiques. Cette hypotension est courte mais est particulièrement délétère chez les patients traumatisés crâniens où les épisodes hypotensifs sont corrélés avec un mauvais pronostic. C'est peut-être la raison pour laquelle dans une population de traumatisés crâniens hypotendus, on retrouvait sur 21 patients qui n'avaient pas de cause extra cérébrale à leur hypotension, une perfusion de mannitol chez 16 patients [36].

La volémie augmente après administration de mannitol. Cet effet volume a été mesuré chez le volontaire sain [37]. Après une dose de 0,5 g/kg, la volémie augmente de 112 % et décroît ensuite lentement, en parallèle avec les concentrations de mannitol sanguines. Cette augmentation de volémie n'entraîne cependant pas d'augmentation de la PAM. L'augmentation de la volémie qui suit la perfusion d'un bolus de mannitol pourrait être à l'origine de décompensation droite ou gauche en cas d'insuffisance cardiaque préexistante. En fait, cette complication n'apparaît qu'en cas d'insuffisance rénale associée qui diminue l'excrétion du mannitol [19].

4.1.3. EFFET SUR LA DYNAMIQUE DU LCR

Des données expérimentales avaient montré que l'osmolarité du LCR était légèrement supérieure à l'osmolarité plasmatique. Après un bolus de mannitol, l'osmolarité du LCR augmentait, mais moins vite que l'osmolarité plasmatique. Il se créait ainsi une inversion du gradient d'osmolarité sang / LCR avec une osmolarité plasmatique transitoirement (5 à 10 minutes) supérieure à l'osmolarité du LCR [22]. C'est pendant cette période qu'une augmentation de la réabsorption du LCR pourrait se produire au niveau des espaces de Virchow-Robin ou de l'interface parenchyme / LCR. Ces données n'ont pas été confirmées dans une étude récente où les auteurs mesuraient l'osmolarité plasmatique et du LCR avant et après

mannitol, chez des patients après traumatisme crânien ou hémorragie méningée, pendant des durées variables. L'osmolarité plasmatique était en permanence supérieure à l'osmolarité du LCR, les 2 mesures augmentant après administration de mannitol. Dans le groupe qui recevait du mannitol pendant plus de 3 jours, l'osmolarité du LCR continuait à augmenter alors que celle du plasma était stable, et l'arrêt de l'osmothérapie induisait une inversion du gradient sans que l'on sache s'il y avait un retentissement sur la PIC. Les auteurs concluaient à un argument supplémentaire contre l'utilisation du mannitol en continu [38].

4.1.4. REBOND

Le phénomène de rebond est défini comme une augmentation de la PIC succédant à une période de réduction liée à l'utilisation d'un soluté hyperosmolaire. Il a d'abord été décrit pour l'urée puis pour le mannitol. Plusieurs mécanismes sont possibles :

Le mannitol pénètre dans le tissu cérébral à travers la BHE (qu'elle soit lésée ou non), créant ainsi une inversion du gradient osmotique et une accumulation d'eau intracérébrale. Ceci a pu être montré avec des doses répétées de mannitol, mais n'a pas pu être confirmé [24], [25].

Le mannitol peut se retrouver dans le LCR : il a été mesuré à 12% de sa concentration plasmatique huit heures après un bolus [39].

Le mannitol peut pénétrer dans les astrocytes : des cultures d'astrocytes exposés à du mannitol (charge osmotique de 40 à 70 mosm) diminuaient leur volume cellulaire puis l'augmentait rapidement jusqu'à dépasser le volume initial [40]. La concentration de mannitol intracellulaire augmentait en parallèle. Les auteurs suggéraient qu'une telle situation pouvait se rencontrer en cas de perfusion continue ou de doses répétées.

L'autre mécanisme est le rôle que jouent les perturbations hydroélectrolytiques. D'une part une compensation de diurèse insuffisante augmente la viscosité plasmatique, ce qui combiné à une hypovolémie, induit une vasodilatation cérébrale et aboutit à un rebond de PIC. D'autre part, une compensation inadéquate expose le parenchyme cérébral à une diminution de l'osmolarité plasmatique et à un risque d'augmentation de la PIC (cf supra).

4.2. ETUDES CLINIQUES

La plupart des études cliniques rapportent une efficacité du mannitol qui diminue la PIC des patients avec un TC grave. Les études faisant l'objet d'une randomisation étaient rares jusqu'en 2001. On pouvait en individualiser 3 :

Une étude a comparé 2 modes de prescriptions : le mannitol était administré soit systématiquement, soit si la PIC était supérieur à 25 mmHg [41]. Les résultats étaient non significatifs en terme de survie et de pronostic neurologique, ce qui a été imputé à un nombre de patients insuffisants.

Une étude a comparé le mannitol versus les barbituriques pour contrôler les poussées de PIC. Le mannitol était supérieur aux barbituriques en terme de diminution de PIC, augmentation de la PPC et de la survie [42].

Enfin la dernière étude regardait sur des TC en pré-hospitalier l'effet du mannitol versus placebo sur la pression artérielle. Il n'y avait pas d'hypotension dans le groupe mannitol [43], mais il y avait une tendance à une augmentation de la mortalité dans le groupe traité [44].

La prise en charge des TC graves a fait l'objet de 2 conférences de consensus aux Etats-Unis en 1995 [45] puis en France en 1998 [46]. La première recommande l'utilisation du mannitol « en cas d'engagement cérébral ou de détérioration neurologique en l'absence de complication systémique », phrase reprise à l'identique dans la conférence française. L'utilisation du mannitol reste néanmoins médiocre en France puisque sur 207 TC graves recensés au Kremlin-Bicêtre pendant la période 1994-1998, 78 étaient en mydriase uni ou bilatérale à l'arrivée, et aucun n'avait reçu de mannitol [47]. Par ailleurs une enquête

téléphonique sur l'application des bonnes pratiques cliniques après la diffusion de la conférence française mettait en évidence un sous équipement et une sous utilisation du mannitol en préhospitalier [données : K. Tazarourte]

L'équipe de Cruz a publié 2 études importantes confirmant l'intérêt du mannitol en pré-hospitalier des TC graves. La première [48] concernait les patients avec HSD aigus (178 patients). Ils recevaient tous l'équivalent de 250 ml de mannitol à 20% puis étaient randomisés en 2 groupes : l'un avec 250 à 500 ml supplémentaires (500 ml en cas de mydriase), l'autre sans mannitol supplémentaire, même s'il existait une mydriase. Les résultats étaient très significativement en faveur du groupe mannitol forte dose tant pour la régression de la mydriase, que pour l'intensité de l'œdème cérébral au scanner, l'amélioration des paramètres d'oxygénation cérébrale et le pronostic à 6 mois. Il faut quand même noter que les patients étaient opérés de leur hématome dans un délai de moins de 3 heures, ce qui n'existe pas en France. La seconde étude [49] avait le même « design » et incluait les patients après TC et avec un hématome temporal post traumatique associé à une mydriase (141 patients). Les patients étaient randomisés en 2 groupes : mannitol dose conventionnelle et mannitol forte dose. Les résultats étaient à nouveau très en faveur du groupe mannitol forte dose.

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'indication du mannitol dans l'accident vasculaire cérébral (hémorragique, ischémique, hémorragie méningée...). Néanmoins il est raisonnable de penser que l'utilisation de mannitol devant un engagement cérébral ou une poussée d'HTIC est aussi justifiée que dans le cadre du traumatisme crânien. Cette indication a été confirmée dans une revue récente [50].

5. SERUM SALE HYPERTONIQUE (SSH) : REVUES DANS 51 ET 52

Ce sont Weid et McKibben [53] qui ont observé dès 1919 l'effet de SSH sur le parenchyme cérébral : la perfusion de SSH à 30% faisait disparaître la convexité normale de la surface du cerveau jusqu'à ce qu'elle en devienne concave. Le SSH a ensuite été utilisé comme thérapeutique au début des années 80 où il a été testé dans les états de chocs hémorragiques et dans le cadre des hypertensions intracrâniennes. De nombreuses études expérimentales ont alors exploré l'effet du SSH utilisé le plus souvent en dose unique. Elles regroupaient des situations très diverses en terme de modèles de TC (lésion cryogénique, "fluid percussion", inflation d'un ballon épidual), de solutions utilisées (SSH entre 1,5% à 29%, avec ou sans macromolécules) et associées ou pas à un état de choc hémorragique. Des études plus récentes s'intéressent à l'effet bénéfique du SSH dans le cadre de l'état de choc septique (revue dans 15)

5.1. MODES D'ACTION

5.1.1. EFFET HEMODYNAMIQUE [15]

Un bolus de SSH permet d'améliorer une PAM dans le cadre d'état de choc cardiogénique, septique, et hémorragique. Cet effet est secondaire à l'expansion du volume plasmatique par hyperosmolarité qui augmente le débit cardiaque. Il faut noter que comme le mannitol, la perfusion de SSH peut s'accompagner initialement d'une phase d'hypotension transitoire.

5.1.2. EFFET SUR LA PIC

Le SSH diminue la PIC de façon prolongée et augmente la PPC (d'autant qu'il existe un état de choc hémorragique), augmente le DSC et diminue le contenu en eau cérébral du côté non lésé. Le mécanisme passe par la création d'un gradient osmotique qui améliore la perfusion périphérique et déshydrate le cerveau non lésé [54]. De nombreuses études animales et clinique ont montré l'efficacité du SSH (en bolus ou en perfusion continue) sur la diminution de la PIC et l'amélioration de la perfusion cérébrale.

5.1.3. EFFET CELLULAIRES

Il existe une dysfonction de l'endothélium vasculaire après polytraumatisme avec ou sans état de choc. On a pu montrer que le SSH diminuait l'œdème endothélial, augmentait le diamètre des vaisseaux et améliorait ainsi la perfusion d'aval [55].

Sur le plan immunologique, le SSH diminue la migration et l'activation des polynucléaires neutrophiles et la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires (détail dans 15). On a pu observer expérimentalement, sur des modèles de choc hémorragique, une diminution des complications pulmonaires et hépatiques [56] ou des lésions de la muqueuse digestive [57].

Sur le plan neuronal, le SSH pourrait avoir un effet de protection cérébrale en rétablissant le sens normal du co-transporteur Na/glutamate, permettant ainsi de rétablir le stock de glutamate intracellulaire et diminuant la mort cellulaire.

Finalement le SSH aurait de multiples effets bénéfiques en cas de TC grave : il améliore l'hémodynamique périphérique, diminue l'œdème des cellules endothéliale et cérébrales aboutissant à une baisse de la PIC et une augmentation du DSC. Ces phénomènes associés à un effet neuroprotecteur et immunomodulateur diminuerait l'incidence des lésions ischémiques secondaires [figure 3].

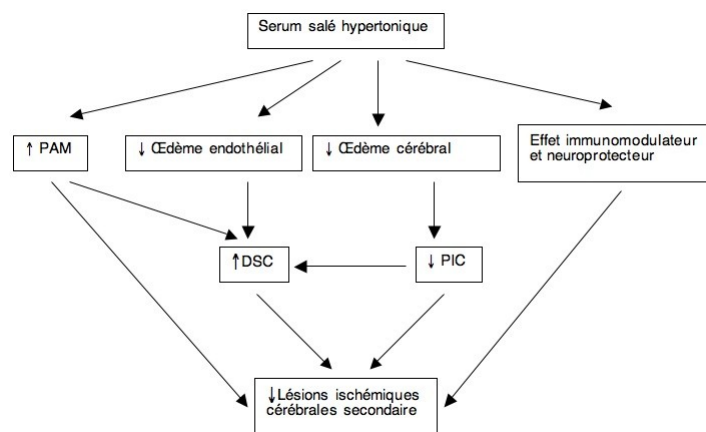


Figure 3 - Mécanismes d'action du sérum salé hypertonique [51]

5.1.4. EFFETS INDESIRABLES

Ils sont essentiellement métaboliques bien que le SSH n'induisse pas de diurèse osmotique. On constate une augmentation de l'osmolarité et de la natrémie rapidement résolutive si le SSH est administré en bolus unique. Des épisodes d'hypokaliémie, d'acidose métabolique hyperchlorémique, d'hémolyse et de troubles de la coagulation ont été décrits.

5.2. ETUDES CLINIQUES

5.2.1. POLYTRAUMATISME

Dans une série d'études publiées depuis 1987, plusieurs auteurs ont comparé le SSH associé ou pas à du Dextran versus le Ringer lactate dans la prise en charge pré-hospitalière dans patients polytraumatisés [58], [59]. La survie des patients avait tendance à être supérieure dans le groupe SSH mais ce résultat n'était significatif que dans le sous groupe « traumatisme crânien grave [59], [60]. Ces études ont été regroupés dans 2 méta-analyses :

Le SSH, SSH/Dextran et Ringer lactate dans ont été comparé, avec un résultat en terme de survie légèrement en faveur du SSH/Dextran, mais non significatif [61].

Le SSH/Dextran et Ringer lactate dans la réanimation pré hospitalière des patients traumatisés crâniens et hypotendus ont été comparé. La survie des patients à la 24ème heure et à la sortie de l'hôpital était

significativement plus élevée dans le groupe HSD/Dextran [62].

Pour la réanimation au long cours des patients traumatisés crâniens, il existe de nombreuses études rapportant l'efficacité du SSH sur l'amélioration des paramètres de circulation cérébrale et l'innocuité du traitement. Ce sont des études exclusivement non contrôlées avec des groupes de patients peu homogènes. Il existe une étude randomisée comparant une réanimation avec du SSH 1,6% ou du Ringer lactate avec des résultats en faveur du Ringer lactate, mais avec des groupes de patients inhomogènes et une PIC peu élevée [63]. Enfin une étude a comparé le SSH 1,7% et le Ringer lactate administrés pendant 72 heures chez des enfants traumatisés crâniens, avec cette fois-ci un avantage au SSH [64].

5.2.2. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

Les études expérimentales montrent une efficacité en terme de diminution de PIC et de l'œdème cérébral [65], mais peut-être une augmentation de la zone infarctée, sur un modèle d'ischémie-reperfusion avec administration de SSH en perfusion continue [66]. La baisse de la PIC et l'augmentation de la PPC ont été retrouvés dans des études cliniques non contrôlées [67], [68].

5.2.3. Hyponatrémie

Une hyponatrémie qu'elle soit aiguë ou chronique, mais responsable de signes neurologiques, doit être corrigée rapidement, ce qui est aisément réalisée avec le SSH [69].

5.2.4. Divers

D'autres indications ont été proposées : état de choc septique [15], traitement de l'HTIC résistante au mannitol, diminution du volume cérébral per opératoire, hypotension au cours de la prise en charge des traumatismes médullaires [52].

6. EN PRATIQUE

Le mannitol est utilisé pour traiter une poussée d'hypertension intracrânienne rebelle aux traitements usuels. Cette indication ne se discute pas en cas d'engagement cérébral et se justifie en cas d'HTIC clinique même sans engagement. Il doit être prescrit en bolus, à une posologie initiale de 0,25 à 1 g/kg (par exemple 200 ml de mannitol 20 % pour un adulte) et perfusé pendant 15 à 20 minutes. Il ne faut pas hésiter à refaire cette dose en cas d'inefficacité initiale.

Le SSH peut être utilisé à la prise en charge d'un polytraumatisme associant hypotension et TC grave. L'administration dépend du type de conditionnement : par exemple 2,5 ml/kg en 15 à 20 minutes d'une solution à 7,5% ou 2 à 3 ampoules d'une solution à 20% en 15 à 20 minutes. Une poussée d'hypertension intracrânienne peut également être traitée par un bolus de SSH d'autant qu'il existe une hyponatrémie associée.

L'intérêt d'associer des colloïdes et du SSH réside dans le fait que l'effet d'expansion volémique est prolongé. La quasi totalité des études associent SSH et Dextran (Rescueflow®) avec des résultats mitigés : seule la méta-analyse de Wade [61] retrouve un avantage à l'association dans le sous groupe TC grave et hypotension. Par ailleurs le Dextran est retiré du marché français depuis 1995. Enfin seule une étude rapporte l'utilisation d'HEA et de SSH [67]. Une étude sur l'utilisation d'un soluté associant SSH et HEA est actuellement en cours dans le cadre de la prise en charge du polytraumatisme.

CONCLUSION

L'utilisation d'un produit osmotique est obligatoire dans le cadre de l'HTIC avec signes d'engagement cérébral, quelque soit le mécanisme responsable. Deux médicaments sont possibles : le mannitol en première ligne, qu'il ne faut pas hésiter à réadministrer, et le SSH soit en cas d'échec du mannitol, soit dans le cadre d'un polytraumatisme avec hypotension et TC. Ces 2 médicaments sont à utiliser en bolus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Boulard G, Grenier B and Ichai C : Osmolarité et cerveau. In JEPU : Les troubles hydroélectrolytiques et acidobasiques. Arnette 1997;pp 185-202
- [2] Mc Mannus ML, Churchwell KB, Strange K : Regulation of cell volume in health and disease. *New Engl J Med* 1995;333(19):1260-1266
- [3] Goldstein GW, Betz AL : The blood-brain barrier. *Sci Am* 1986;255(Sept):74-83
- [4] [Go KG : The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1997;23:47-142](#)
- [5] Vicaut E : Mécanismes des échanges d'eau : équations de Starling. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996;15:428-435
- [6] Todd MM : Fluid dynamics and cerebral edema formation. In JEPU : Traumatisme Crânien. Arnette 1998;pp 213-220
- [7] Sutin KM, Ruskin KJ and Kaufman BS : Intravenous fluid therapy in neurologic injury. *Crit Care Clin* 1992;8(2):367-408
- [8] [Kimelberg HK : Current concepts of brain edema. *J Neurosurg* 1995;83:1051-1059](#)
- [9] Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am* 1995;75(2):257-77
- [10] Smail N, Messiah A, Edouard A and al: Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma. *Intensive Care Med* 1995;21(10):813-6
- [11] Rotstein OD : Novel strategies for immunomodulation after trauma: revisiting hypertonic saline as a resuscitation strategy for hemorrhagic shock. *J Trauma* 2000;49(4):580-3
- [12] Schierhout G, Roberts I : Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316(7136):961-4
- [13] Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. : Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27(1):200-10
- [14] Nolan J. : Fluid resuscitation for the trauma patient. *Resuscitation* 2001;48(1):57-69
- [15] Edouard A : Serum salé hypertonique in *Mapar* 2003 ; éditions Arnette
- [16] Zornow MH and Prough DS : Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horiz* 1995;3(3):488-498
- [17] Dieterich HJ, Reutershan J, Felbinger TW, Eltzschig HK. : Penetration of intravenous hydroxyethyl starch into the cerebrospinal fluid in patients with impaired blood-brain barrier function. *Anesth Analg* 2003;96(4):1150-4
- [18] Rudehill A, Gordon E, Ohman G and al : Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes, and osmolality during intracranial surgery. *J Neurosurg Anesth* 1993;5(1):4-12
- [19] Paczynsky RP : Osmotherapy. *Crit Care Clin* 1997;13(1):105-129
- [20] Schrot RJ, Muizelaar JP. : Mannitol in acute traumatic brain injury. *Lancet* 2002;359(9318):1633-4.
- [21] Hartwell RC, Sutton LN : Mannitol, intracranial pressure, and vasogenic edema. *Neurosurg* 1993;32(3):444-450
- [22] [Pollay M, Fullenwider C, Roberts A and al : Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983;59:945-950](#)
- [23] [Nath F and Galbraith S : The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg* 1986;65:41-43](#)
- [24] Von Berenberg P, Unterberg A, Schneider GH and al : Treatment of traumatic brain edema by multiple doses of mannitol. *Acta Neurochir (Suppl)* 1994;60:531-533
- [25] [Paczynski RP, He YY, Diringer MN and al : Multiple-dose mannitol reduces brain water content in a rat model of cortical infarction. *Stroke* 1997;28:1437-1444](#)
- [26] Tagaki H, Saitoh T, Kitahara T and al : The mechanisms of intracranial pressure reducing effect of mannitol. In Ishii S, Nagai H, Brock M (eds) : *ICP V*. Berlin, Springer-Verlag , 1983 pp 729-737
- [27] Inao S, Kuchiwaki H, Wachi A and al : Effect of mannitol on intracranial pressure-volume status and cerebral haemodynamics in brain edema. *Acta Neurochir (Suppl)* 1990;51:401-403
- [28] Gowrishankar M, Chen CB, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. : Prevention of acute hyponatremia by mannitol: an unanticipated mechanism. *Clin Nephrol* 1998;50(5):295-300
- [29] Oken DE : Renal and extrarenal considerations in high-dose mannitol therapy. *Ren Fail* 1994;16(1):147-159
- [30] [Ravussin P, Archer A, Tyler J and al : Effects of rapid mannitol infusion on cerebral blood volume. *J Neurosurg* 1986;64:104-113](#)
- [31] [Burke A, Quest DO, Chien S and al : The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg* 1981;55:550-553](#)
- [32] Rosner MJ and Coley I : Cerebral perfusion pressure : a hemodynamic mechanism of mannitol and the post-mannitol hemogram. *Neurosurg* 1987;21(2):147-156
- [33] [Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA and al : mannitol causes compensatory vasoconstriction and vasodilatation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983;59:822-828](#)
- [34] Treib J, Becker SC, Grauer M, Haass A. : Transcranial doppler monitoring of intracranial pressure therapy with mannitol, sorbitol and glycerol in patients with acute stroke. *Eur Neurol* 1998;40(4):212-9.
- [35] [Cote CJ, Greenhow E and Marshall BE : The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. *Anesthesiology* 1979;50:30-35](#)
- [36] Chesnut RM, Gautille T, Blunt RN and al : Neurogenic hypotension in patients with severe head injuries. *J Trauma* 1998;44(6):958-964
- [37] [Ambühl PM, Ballmer PE, Krähenbühl S and al : Quantification and predictors of plasma volume expansion from mannitol treatment. *Int Care Med* 1997;23:1159-1164](#)
- [38] Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM, Vandertop WP, Girbes AR. : Increases in spinal fluid osmolarity induced by

mannitol. Crit Care Med 2003;31(2):584-90

[39] Manninen PH, Lam AM, Gelb AW, Brown SC. : The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. Can J Anaesth 1987;34(5):442-6

[40] McMannus ML and Soriano SG : Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol. Anesthesiology 1998; 88 : 1586 – 1591

[41] [Smith HP, Kelly DL, McWorther JM and al : Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. J Neurosurg 1986;65:820-824](#)

[42] [Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF and al : High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. J Neurosurg 1988;69:15-23](#)

[43] Sayre MR, Daily SW, Stern SA, Storer DL, van Loveren HR, Hurst JM. : Out-of-hospital administration of mannitol to head-injured patients does not change systolic blood pressure. Acad Emerg Med 1996;3(9):840-8.

[44] Schierhout G, Roberts I. : Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001049

[45] [Bullock R, Chesnutt RM, Clifton G and al : The use of mannitol in severe head injury. J Neurotrauma 1996;13:705-709](#)

[46] Clavier N, Boulard G, Durocher A : Quelles sont les indications et les modalités des traitements médicaux de l'hypertension intracrânienne des traumatisés crâniens graves ? Réan Urg 1998;7:786-800

[47] Tazarourte K, Bertozzi N, Goix L, Le Tarnec JY, Vigué B : "Impact de la diffusion de la conférence de consensus pour la prise en charge pré-hospitalière des traumatisés crâniens graves". Poster avec Communication orale, 42ème congrès Société Française d'Anesthésie Réanimation Ann Fr Anesth Réanim 2000 vol 19 (1) R 551

[48] Cruz J, Minoja G, Okuchi K. : Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. Neurosurgery 2001;49(4):864-71

[49] Cruz J, Minoja G, Okuchi K. : Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. Neurosurgery 2002;51(3):628-37; discussion 637-8

[50] Brott T, Bogousslavsky J. : Treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 2000;343(10):710-22

[51] Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. : The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. J Trauma 2001;50(2):367-83

[52] Qureshi AI, Suarez JI. : Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. Crit Care Med 2000;28(9):3301-13

[53] [Weed LH, McKibben PS : Experimental alteration of brain bulk. Am J Physiol 1919;48:531-555](#)

[54] [Shackford SR, Zhuang J, and Schmoker J : Intravenous fluid tonicity : effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. J Neurosurg 1992;76:91-98](#)

[55] Shackford SR, Schmoker J and Zhuang J : The effect of hypertonic resuscitation on pial arteriolar tone after brain injury and shock. J Trauma 1994;37(6):899-908

[56] Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, Angle N, Wolf P, Loomis W, Evers MF. : Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. J Trauma 1997;42(4):602-6; discussion 606-7

[57] Shi HP, Deitch EA, Da Xu Z, Lu Q, Hauser CJ. : Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock. Shock 2002;17(6):496-501.

[58] Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, Burch JM, Pepe PE. : Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. Ann Surg 1991;213(5):482-91

[59] Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Holcroft JW. : 7.5% sodium chloride / dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. Arch Surg 1991;126(9):1065-72

[60] [Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE and al : A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. Arch Surg 1993;128:1003-1013](#)

[61] Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. : Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. Surgery 1997;122(3):609-16

[62] Wade CE, Grady JJ, Kramer GC and al : Individual patient cohort analysis of hypertonic saline / dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. J Trauma 1997;42(5):S61-S65

[63] Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, Rogers FB, Osler TM, Clark DE. : Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. J Trauma 1998;44(1):50-8

[64] Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. : A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. Crit Care Med 1998;26(7):1265-70

[65] Toung TJ, Hurn PD, Traystman RJ, Bhardwaj A. : Global brain water increases after experimental focal cerebral ischemia : effect of hypertonic saline. Crit Care Med 2002;30(3):644-9.

[66] Bhardwaj A, Harukuni I, Murphy SJ, Alkayed NJ, Crain BJ, Koehler RC, Hurn PD, Traystman RJ. : Hypertonic saline worsens infarct volume after transient focal ischemia in rats. Stroke 2000;31(7):1694-701

[67] [Schwarz S, Schwab S, Bertram M and al : Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. Stroke 1998;29:1550-1555](#)

[68] Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. : Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. Stroke 2002;33(1):136-40

[69] Leblanc PE : Hyponatrémie in Mapar 2002 edition Arnette 325-335