

CONTROLE DE L'OSMOLARITE APRES TRAUMATISME CRÂNIEN

P-E. Leblanc, B. Vigué. Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.

INTRODUCTION

La réanimation du traumatisme crânien grave (score de Glasgow ≤ 8) reste difficile, ce d'autant qu'il peut exister des lésions associées (polytraumatisme). Les volumes importants de liquides perfusés dans les premières heures (prise en charge initiale, transport, compensation des pertes sanguines en pré et peropératoire) conditionnent le bilan hydrosodé des patients. Des variations importantes de l'osmolarité plasmatique sont alors possibles. Ces variations d'osmolarité associées aux modifications de la physiologie cérébrale après un traumatisme crânien (TC) aggravent l'œdème cérébral et le pronostic des patients.

L'osmothérapie est un des choix thérapeutiques possibles au cours de l'évolution d'un TC grave. Par ce terme, on entend l'administration de substances osmotiquement actives dans le but de diminuer la pression intracrânienne (PIC) et d'améliorer l'hémodynamique cérébrale. Les controverses sont 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. Si l'utilisation de ce type d'agents (notamment du mannitol) lors d'un engagement cérébral (mydriase unie ou bilatérale) est admise, leur utilisation systématique ne recueille pas un niveau de preuve suffisant pour que cette thérapeutique soit recommandée [1]. De fait, aucune étude clinique comparant l'effet à long terme d'un agent osmotique n'a été conduite versus un placebo.

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. Schématiquement, une charge osmotique augmente l'ADH plasmatique, une charge en eau la diminue. Il faut noter que la libération d'ADH est également régulée par les barorécepteurs : l'hypovolémie, la douleur, l'orthostatisme, la ventilation assistée ou le stress stimulent la synthèse d'ADH ;

le décubitus ou le froid la diminuent. Il peut y avoir des interactions entre les stimuli passant par les baro et les osmorécepteurs, mais le stimulus hypovolémique restera le plus puissant [2]. Par contre le stimulus osmotique semble prépondérant dans le cas d'une hyperosmolarité associée à une hypervolémie [3].

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 un état d'équilibre. La résultante en est une variation du volume cellulaire. C'est alors qu'intervient l'osmorégulation cellulaire : les cellules (cérébrales, mais d'autres en sont capables) modulent leur contenu en molécules osmoactives [2, 4]. Ces molécules augmentent en intracytosolique en réponse à une charge osmotique et en sont expulsées dans le cas inverse. Il existe deux catégories de molécules en cause suivant la chronologie du trouble osmotique. En cas de variation aiguë, ce sont des électrolytes (Na, K, Cl) qui vont entrer ou quitter la cellule. Si le trouble persiste plus de 24 à 48 h, ce sont des osmolytes (ou osmoles idiogéniques) qui suivent le même chemin. Ces osmolytes sont représentés par des acides aminés (glutamine, glutamate), des polyols (myoinositol), des triméthylamines (phosphocréatine, créatine). Les acides aminés représenteraient plus de 50 % de la totalité des osmolytes [2].

2. CARACTERISTIQUES DE LA BARRIERE HEMATO ENCEPHALIQUE (BHE)

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 [5]. Ces derniers forment une barrière discontinue avec des jonctions de type adhérents et ont probablement un rôle dans les modifications de perméabilité capillaire [6]. 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 [7]. La BHE se comporte néanmoins comme une membrane semi-perméable, et le passage d'eau obéit aux lois de l'osmole. Par contre le passage des ions Na et K est actif : il est fonction de la pompe Na/K/ATPase luminale des cellules endothéliales qui est 500 fois plus active que celle des capillaires périphériques [8].

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 une substance osmotiquement parfaite à 0 pour une substance qui diffuse librement [9].

Les caractéristiques de la BHE expliquent que la loi de Starling s'applique de façon différente entre les capillaires périphériques et cérébraux. En périphérie, le gradient de

pression osmotique tend à retenir l'eau en intravasculaire et s'oppose ainsi à la pression hydrostatique. Il est représenté en majeure partie par les protéines (CRO = 0,8 pour l'albumine) puisque les électrolytes diffusent facilement (CRO \leq 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 [10]. Les protéines plasmatiques rendent compte d'environ 1 mosm.kg⁻¹ sur une osmolarité totale de 285 mosm.kg⁻¹, puisque le nombre de protéines est quantitativement beaucoup plus faible que celui des électrolytes. Ainsi, une variation de protidémie de 5 g.L⁻¹ entraînera une variation de pression osmotique de 10 mmHg. Par contre une variation de natrémie de 10 mM entraînera une variation de pression osmotique de 193 mmHg [10, 11].

4. MODIFICATIONS LIEES AU TC

4.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ŒDEME CEREBRAL

L'œdème cérébral post-traumatique est décrit comme l'association d'un œdème vasogénique et d'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 [12].

Il reste difficile de trancher entre l'importance relative et la chronologie d'apparition des 2 types d'œdèmes. Par exemple, une étude animale récente utilisant 2 techniques IRM de mesure d'eau intracrânienne trouve une réponse biphasique [13]. Une première phase courte (40 à 60 minutes post-traumatique) où l'ouverture de la BHE entraîne un œdème vasogénique. Une seconde phase (débutant 1 heure après le TC et durant de 1 à 2 semaines) où la BHE s'est refermée ; l'œdème cellulaire est alors prédominant. Il est plus vraisemblable qu'un cerveau contus associe à divers degrés des zones où la BHE est intacte, des zones où elle est partiellement détruite, et des zones où elle n'existe plus. Ces distinctions sont importantes puisqu'elles conditionnent les apports hydrosodés entre cristalloïdes et colloïdes dans la réanimation des TC graves.

4.2. APPORTS HYDROSODES

On pensait initialement que la prise en charge des TC graves devait comporter une période de restriction hydrosodée dans le but d'éviter la majoration de l'œdème cérébral. En fait l'hypovolémie et l'hypotension qui en résultait sont apparues comme étant délétères sur le pronostic des patients. Il découle de travaux qui ont été détaillés dans une revue récente de la littérature [14], que les solutés cristalloïdes iso-osmolaires n'aggravaient pas un œdème cérébral post-traumatique. Par contre, tout soluté hypo-osmolaire comme le Ringer lactate (Tableau I) majorait l'œdème cérébral dans les zones où la BHE était intacte. La place des colloïdes n'est pas encore bien définie : ils ont leur place en cas d'hypovolémie notamment avec les hydroxy-ethyl amidons (HEA) à 6 %.

Tableau I

Osmolarité de différents solutés [11, 16]

Soluté	Osmolarité (mosm.L ⁻¹)
NaCl 0,9 %	308
NaCl 7,5 %	2400
NaCl 20 %	6845
Mannitol 20 %	1100
Mannitol 25 %	1374
HEA 6 %	310
Ringer lactate	250 – 260 (mesurée) 272 – 275 (calculée)

5. UTILISATION DE SOLUTES OSMOTIQUEMENT ACTIFS

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 [15]. 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.

5.1. MANNITOL : 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 bicompartimentale. 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. Il faut noter que le mannitol augmente 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 interindividuelle [17].

L'augmentation théorique d'osmolarité plasmatique peut se calculer par le nombre de g de mannitol perfusé x 1 000 divisé par l'eau corporelle totale x 182 [16]. Par exemple une perfusion de 100 mL de mannitol à 20 % entraîne pour un patient de 60 kg, une augmentation d'osmolarité de $20 \text{ g} \times 1\,000 / (36 \times 182) = 3,05 \text{ mosm.L}^{-1}$.

L'article princeps préconisant l'utilisation de mannitol dans diverses situations neurochirurgicales date de 1962 [18]. Depuis cette date, de nombreuses études expérimentales et cliniques ont discuté le mode d'action de cette molécule sans qu'il soit encore possible de dégager un consensus. Plusieurs théories ont été évoquées : osmotique, hémodynamique, et modification de la dynamique du LCR [19].

5.1.1. THEORIE OSMOTIQUE : LE MANNITOL DESHYDRATE T-IL LE CERVEAU ?

La quasi totalité des études retrouvent une augmentation de l'osmolarité plasmatique, pour des doses variant de 0,3 à 2 g.kg⁻¹, maximum en fin de perfusion de mannitol 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 cerveau 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 est cependant 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 [20, 21]. D'autre part, la diminution de l'eau intracérébrale est controversée. Certaines études retrouvent une diminution dans la zone lésée [22, 23, 24], d'autres une diminution dans le cerveau sain mais pas dans le cerveau contus [20]. Enfin, des études ne retrouvent de diminution ni dans le cerveau sain, ni dans le cerveau contus [25, 26].

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, 21].

5.1.2. THEORIE HEMODYNAMIQUE ET RHEOLOGIQUE

Cette théorie fait appel aux variations de la viscosité sanguine, du volume sanguin cérébral, du débit sanguin cérébral (DSC), de la pression de perfusion cérébrale (PPC) et à la persistance ou non d'une autorégulation cérébrale. Les études expérimentales et cliniques vont globalement dans le même sens. Elles montrent que le mannitol induit dans les premières minutes une augmentation de la PIC associée à une baisse de la PAM (cf. infra) qui se corrige ensuite rapidement [20, 27]. Cette période s'accompagne d'une augmentation précoce du DSC [28]. La phase suivante serait secondaire aux effets rhéologiques du mannitol : la déformabilité des érythrocytes augmente, leur volume et l'hématocrite diminuent, l'ensemble entraînant une baisse de la viscosité sanguine [29] 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 [20, 30]. Cette construction élégante n'a cependant pas pu être confirmée expérimentalement.

Il est probable qu'une partie des effets hémodynamiques soit liée à l'augmentation de la volémie après administration de mannitol. Cet effet volume a été mesuré récemment chez le volontaire sain [3]. Après une dose de 0,5 g.kg⁻¹, la volémie augmente de 112 % et décroît ensuite lentement, en parallèle avec les concentrations de mannitol sanguines. Les dosages d'activité rénine plasmatique et d'aldostérone sont diminués alors que ceux d'ADH et de facteur atrial natriurétique (FAN) sont augmentés. Malgré cette augmentation de volémie, il n'y a pas d'augmentation de la PAM ce qui est d'ailleurs confirmé par la majorité des études.

Un des effets intéressants du mannitol réside dans son effet 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 [30]. Par contre la PIC baissera peu si la PPC est élevée (les vaisseaux cérébraux sont déjà constrictés) ou en l'absence d'autorégulation [31]. Ainsi l'utilisation du mannitol pourrait s'intégrer dans une stratégie globale «d'optimisation» de la PPC [19].

5.1.3. MODIFICATION DE LA DYNAMIQUE DU LCR

L'osmolarité du LCR est légèrement supérieure à l'osmolarité plasmatique. Après un bolus de mannitol, l'osmolarité du LCR augmente, mais moins vite que l'osmolarité plasmatique. Il se crée ainsi une inversion du gradient d'osmolarité sang/LCR avec une osmolarité plasmatique transitoirement (5 à 10 minutes) supérieure à l'osmolarité du LCR [21]. 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 sang/LCR. Cependant Donato a pu montrer expérimentalement sur des chats non traumatisés crâniens qu'il s'agissait plus d'une diminution de la formation de LCR que d'une augmentation de la réabsorption [32].

5.2. MANNITOL : EFFETS INDESIRABLES

5.2.1. EFFETS HEMODYNAMIQUES

La PIC augmente dans les premières minutes suivant la perfusion de mannitol. Cet effet a pu être rapporté à une augmentation du volume sanguin cérébral secondaire à une diminution de la viscosité sanguine, ou à une action vasodilatatrice directe du mannitol sur les vaisseaux cérébraux [26, 27]. Cette dernière hypothèse est contestée, d'autant qu'une étude a montré que le diamètre des artères superficielles du cerveau diminuait précocement après perfusion de mannitol [31].

Une diminution de la PAM (responsable d'une diminution de la PPC) a été décrite dans la première minute suivant la perfusion d'un bolus de mannitol. Cette baisse est d'autant plus importante que la vitesse d'administration a été rapide [33] ce qui a conduit plusieurs auteurs à recommander que le bolus de mannitol soit perfusé en 15 à 20 minutes [1, 30]. L'origine de cette hypotension initiale est multifactorielle : vasodilatation dans le territoire musculo cutané [33], relargage d'histamine par les basophiles pulmonaires [34], augmentation de la synthèse de FAN [3]. 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. Par ailleurs, une observation intéressante a été faite par Chesnutt et coll [35]. Ils ont isolé, dans une étude rétrospective, les patients traumatisés crâniens hypotendus de la Traumatic Coma Data Bank, et retrouvaient 21 patients qui n'avaient pas de cause extra-cérébrale à leur hypotension. Sur ces 21 patients, 16 (76 %) avaient reçus du mannitol.

L'augmentation de la volémie qui suit la perfusion d'un bolus de mannitol peut être à l'origine de décompensation droite ou gauche en cas d'insuffisance cardiaque préexistante. En fait, cette complication n'apparaîtrait qu'en cas d'insuffisance rénale associée qui diminue l'excrétion du mannitol [19].

5.2.2. TROUBLES HYDROELECTROLYTIQUES ET DESHYDRATATION

Le mannitol est entièrement excrété dans les urines. Un risque d'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire existe si l'osmolarité plasmatique dépasse 320 mosm.L⁻¹ [36], 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).

La diurèse liée au mannitol représente un volume d'environ 5 fois le volume de mannitol perfusé. Cette diurèse est osmotique ce qui entraîne une augmentation de la clairance de l'eau libre malgré l'augmentation de l'ADH plasmatique. Il existe également une perte d'électrolytes : sodium mais aussi potassium, phosphore et magnésium. Alors qu'il existe dans les premières minutes une hyponatrémie de dilution, la résultan-

te de ces perturbations est 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.

5.2.3. ETAT HYPEROSMOLAIRE

L'osmorégulation cellulaire entraîne 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. L'augmentation de la PIC qui en résulte fait prescrire à nouveau du mannitol et induit ainsi un cercle vicieux 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.

Un autre effet délétère de l'hyperosmolarité plasmatique a été exploré récemment [37]. Des cultures de cellules endothéliales ont été soumises à un stress osmotique de 100 et 300 mosm ce qui représentait une osmolarité finale de 400 et 600 mosm.L⁻¹. Les auteurs ont pu montrer qu'une charge osmotique de 300 mosm induisait une apoptose des cellules endothéliales, passant par une augmentation du calcium intracellulaire et de l'activité des tyrosine kinases. Sur 3 solutés hyperosmolaires testés (mannitol, SSH, urée), ce sont le mannitol et le SSH qui induisaient la plus grande apoptose. Il faut cependant noter que de tels niveaux d'osmolarité ne sont pas rencontrés, même transitoirement, en pratique clinique.

5.2.4. 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 ont été proposés. Le plus fréquent est que le mannitol pénètre dans le tissu cérébral à travers une BHE lésée, créant ainsi une inversion du gradient osmotique et une accumulation d'eau intracérébrale. Ceci a pu être montré avec des doses répétées de mannitol [38], mais n'a pas pu être confirmé [23, 24]. Un élément en faveur d'un tel mécanisme est la possibilité pour le mannitol de pénétrer dans les astrocytes.

En effet, McMannus et coll ont exposé des cultures d'astrocytes à du mannitol représentant une charge osmotique de 40 à 70 mosm [39]. Ils ont constaté que le volume cellulaire diminuait puis augmentait rapidement jusqu'à dépasser le volume initial. 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 grand 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).

5.3. MANNITOL : ETUDES CLINIQUES

La plupart des études cliniques rapportent une efficacité du mannitol qui diminue la PIC des patients avec un TC grave. Il n'a, par contre, jamais fait l'objet d'un essai clinique conduit versus un placebo. Une étude a comparé 2 modes de prescriptions : le mannitol était administré soit systématiquement, soit si la PIC était supérieure à 25 mmHg [40]. Les résultats étaient non significatifs en termes de survie et de pronostic neurologique, ce qui a été imputé à un nombre de patients insuffisants. Une autre étude a comparée le mannitol versus les barbituriques pour contrôler les poussées de PIC. Le mannitol était supérieur aux barbituriques en termes de diminution de PIC, augmentation de la PPC et de la survie [41].

5.4. SERUM SALE HYPERTONIQUE (SSH)

Ce sont Weid et McKibben [42] 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 termes 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.

Un bolus de 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 mode d'action le plus souvent invoqué est la création d'un gradient osmotique qui améliore la perfusion périphérique et déshydrate le cerveau non lésé [43].

Si l'action du SSH sur l'hémodynamique périphérique est bien connue (augmentation du débit cardiaque et de la PAM), son effet sur hémodynamique cérébrale l'est beaucoup moins. Il y a une dilatation des artères cérébrales et une diminution du volume des érythrocytes qui aboutissent à une majoration du DSC [44]. Il n'y a pas eu d'études relatant l'effet d'un bolus de SSH en fonction de la persistance ou non d'une autorégulation cérébrale. Par contre, quelques travaux ont comparé l'efficacité du SSH (CRO = 1) et du mannitol (CRO = 0,9). Les résultats mettaient en évidence soit un effet comparable en termes de baisse de PIC et du contenu en eau cérébral [45, 46], soit une efficacité plus grande du SSH [47, 48].

Les effets indésirables 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. L'expansion volémique peut être délétère de la même façon qu'avec le mannitol chez les patients insuffisants cardiaques. Par ailleurs, il n'est probablement pas anodin de mettre les patients en hypernatrémie. Par exemple, on a pu montrer dans une étude rétrospective de patients polytraumatisés, que les seuls paramètres biochimiques corrélés avec une augmentation de la mortalité, étaient l'hyperosmolarité et l'hypernatrémie [49].

Bien que le SSH ait été étudié plus tardivement que le mannitol, des études cliniques randomisées existent notamment pour les patients associant un TC grave et un choc hémorragique. Dans une étude publiée en 1993, Vassar et coll [50] suggéraient

que la survie de ce type de patients était supérieure dans le groupe SSH versus Ringer lactate. Ces résultats ont été regroupés avec 5 autres études dans une analyse rétrospective qui comparait l'efficacité des 2 solutés, injectés en pré hospitalier ou à l'arrivée à l'hôpital. L'analyse par régression logistique, montrait que les patients traités avec du SSH utilisé en bolus, avaient 2 fois plus de chances de survie que ceux traités avec du Ringer lactate [51].

Par ailleurs, la perfusion continue a été évaluée chez des patients avec un œdème cérébral d'étiologies diverses [52]. Une perfusion de SSH à 3 % (75 à 150 ml.h⁻¹) était instituée systématiquement avec un objectif de natrémie entre 145 et 155 mM. Les auteurs montraient que la PIC diminue avec l'augmentation de natrémie dans le groupe TC grave et œdème postopératoire. Les effets indésirables et l'absence de groupe contrôle rendaient difficile l'interprétation des résultats.

5.5. UREE

L'urée a été utilisée pour ses propriétés osmotiques dans la chirurgie oculaire et intracrânienne. Cette molécule a été abandonnée au profit du mannitol à cause d'une trop grande diffusion intracérébrale (CRO = 0,59), responsable d'un effet rebond [18]. On a constaté par ailleurs qu'une charge en urée augmentait la diurèse par l'intermédiaire d'une charge osmotique, et diminuait la natriurèse. L'urée peut ainsi avoir un intérêt dans le traitement des hyponatrémies secondaires à une sécrétion inappropriée d'ADH [2]. Enfin, il n'y a pas de données sur les interactions entre l'hypercatabolisme azoté des patients traumatisés et le contrôle de la natrémie.

6. EN PRATIQUE

Les variations de volémie, de natrémie et d'osmolarité plasmatique sont fréquents dans la réanimation des TC graves. Ces désordres peuvent être d'origine iatrogène (perfusion de solutés hypo-osmolaires, compensation de diurèse inadéquate), ou lié à la pathologie cérébrale elle-même (sécrétion inappropriée d'ADH, syndrome de perte de sel d'origine cérébrale, diabète insipide).

La réanimation est conduite au mieux en utilisant le sérum salé comme soluté cristalloïde de base, et en adaptant les apports aux bilans entrée/sortie d'eau et de sel quotidiens. En cas de diurèse importante, il est probablement plus sûr d'utiliser la voie digestive que la voie intraveineuse. En effet, la durée de la résorption digestive permettrait d'éviter des variations trop brutales d'osmolarité plasmatique.

Les différentes conférences de consensus [1, 53] préconisent l'utilisation de mannitol pour traiter une poussée d'hypertension intracrânienne rebelle aux traitements usuels. Le mannitol est utilisé en bolus, à une dose de 0,25 à 1 g.kg⁻¹ et perfusé pendant 15 à 20 minutes. L'hyperosmolarité qu'il entraîne est suivie par la surveillance de l'osmolarité mesurée et doit être respectée en période aiguë. La diurèse osmotique est compensée en adaptant les apports hydrosodés à la diurèse et aux ionogrammes urinaires.

Le SSH peut être utilisé à la prise en charge d'un polytraumatisme associant hypotension et TC grave. Il est administré en bolus, à une dose de 2,5 mL.kg⁻¹ pour une solution à 7,5 %, en 15 à 20 minutes, au mieux sur une voie centrale. Une poussée d'hypertension intracrânienne peut également être traitée par un bolus de SSH d'autant qu'il existe une hyponatrémie associée. La natrémie et l'osmolarité plasmatique sont alors étroitement surveillées.

CONCLUSION

Le contrôle de l'osmolarité chez les patients traumatisés crâniens est délicat. De nombreux paramètres modifient l'osmolarité plasmatique, la moindre baisse étant susceptible d'aggraver l'œdème cérébral. Le but de la réanimation est d'éviter l'hypovolémie, de maintenir une PPC adéquate, et de garder l'osmolarité plasmatique dans des limites physiologiques.

Une osmothérapie est possible soit en cas de poussée d'hypertension intracrânienne et le mannitol sera utilisé, soit dans le cadre d'un polytraumatisme avec hypotension et TC et c'est le SSH qui sera choisi. Ces 2 médicaments sont à utiliser en bolus et il n'y a pas d'arguments pour les utiliser de manière systématique. L'étude randomisée, en double aveugle, comparant à long terme chez un patient avec un TC grave, l'effet d'un médicament osmotique à du sérum salé, reste à faire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bullock R, Chesnutt RM, Clifton G and al. The use of mannitol in severe head injury. *J Neurotrauma* 1996;13:705-709
- [2] Boulard G, Grenier B and Ichai C. Osmolarité et cerveau. In *JEPU: Les troubles hydroélectrolytiques et acidobasiques*. Arnette 1997;pp 185-202
- [3] 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
- [4] Mc Mannus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *New Engl J Med* 1995;333(19):1260-1266
- [5] Goldstein GW, Betz AL. The blood-brain barrier. *Sci Am* 1986;255(Sept):74-83
- [6] Archer DP, Ravussin P, and Crépeau BA. Physiopathologie. In *Neuroanesthésie et neuro-réanimation cliniques*. Masson 1994;pp 1-20
- [7] Go KG. The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1997;23:47-142
- [8] Eisenberg HM, Suddith RL. Cerebral vessels have the capacity to transport sodium and potassium. *Science* 1979;206:1083-1085
- [9] Vicaut E. Mécanismes des échanges d'eau : équations de Starling. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996;15:428-435
- [10] Todd MM. Fluid dynamics and cerebral edema formation. In *JEPU : Traumatisme Crânien*. Arnette 1998;pp 213-220
- [11] Sutin KM, Ruskin KJ and Kaufman BS. Intravenous fluid therapy in neurologic injury. *Crit Care Clin* 1992;8(2):367-408
- [12] Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. *J Neurosurg* 1995;83:1051-1059
- [13] Barzo P, Marmarou A, Fatouros P and al. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg* 1997;87:900-907
- [14] Zornow MH and Prough DS. Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horiz* 1995;3(3):488-498
- [15] Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesth* 1996;8(2):175-177
- [16] Feig PU and McCurdy. The hypertonic state. *New Engl J Med* 1977;297(26):1444-1454
- [17] 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
- [18] Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. *J Neurosurg* 1962;19:1038-1043
- [19] Paczynsky RP. Osmotherapy. *Crit Care Clin* 1997;13(1):105-129
- [20] Hartwell RC, Sutton LN. Mannitol, intracranial pressure, and vasogenic edema. *Neurosurg* 1993;32(3):444-450

- [21] 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
- [22] Nath F and Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg* 1986;65:41-43
- [23] 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
- [24] 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
- [25] 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
- [26] 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
- [27] Ravussin P, Archer A, Tyler J and al. Effects of rapid mannitol infusion on cerebral blood volume. *J Neurosurg* 1986;64:104-113
- [28] Mendelow A, Teasdale GM, Russel T and al. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J Neurosurg* 1985;63:43-48
- [29] Burke A, Quest DO, Chien S and al. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg* 1981;55:550-553
- [30] Rosner MJ and Coley I. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the post-mannitol hemogram. *Neurosurg* 1987;21(2):147-156
- [31] 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
- [32] Donato T, Shapira Y, Artru A and al. Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anest Analg* 1994;78:58-66
- [33] 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
- [34] Findlay SR, Dvorak AM, Kagey-Sobotka A, Lichenstein LM. Hyperosmolar triggering of histamine release from human basophils. *J Clin Invest* 1981;67:1604-1613
- [35] Chesnut RM, Gautille T, Blunt RN and al. Neurogenic hypotension in patients with severe head injuries. *J Trauma* 1998;44(6):958-964
- [36] Oken DE. Renal and extrarenal considerations in high-dose mannitol therapy. *Ren Fail* 1994;16(1):147-159
- [37] Malek AM, Goss GG, Jiang I and al. Mannitol at clinical concentrations activates multiple signaling pathways and induces apoptosis in endothelial cells. *Stroke* 1998;29:2631-2640
- [38] Kaufmann AM and Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992;77:584-589
- [39] McMannus ML and Soriano SG. Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol. *Anesthesiology* 1998;88:1586 – 1591
- [40] 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
- [41] 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
- [42] Weed LH, McKibben PS. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol* 1919;48:531-555
- [43] 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
- [44] 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
- [45] Scheller MS, Zornow MH and Oh YS. A comparison of the cerebral and hemodynamic effects of mannitol and hypertonic saline in a rabbit model of acute cryogenic brain injury. *J Neurosurg Anesth* 1991;3(4):291-296
- [46] Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M and al. Hypertonic saline (7,5%) versus mannitol: comparison for treatment of acute head injury. *J trauma* 1993;35(3):344-348
- [47] Berger S, Schürer L, Härtl R and al. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline / dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurg* 1995;37(1):98-108
- [48] 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

- [49] Kaukinen L, Pasanen M, and Kaukinen S. Outcome and risk factors in severely traumatised patients. *Ann Chir Gynaecol* 1984;73(5):261-267
- [50] 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
- [51] 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
- [52] Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A and al. Use of hypertonic (3%) saline / acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998;26:440-446
- [53]Prise en charge des traumatismes crâniens graves à la phase précoce. Recommandation pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Rean* 1999;18:108-122
- .
- .