

# QUELLE EXPANSION VOLEMIQUE POUR LE PATIENT SEPTIQUE ?

C. Laplace, J. Duranteau, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin- Bicêtre Cedex.

## INTRODUCTION

Le remplissage vasculaire dans le traitement des patients septiques doit s'intégrer dans une réflexion globale sur la prise en charge de ces patients.

Le sepsis induit à la fois une hypovolémie vraie et relative.

L'hypovolémie vraie résulte de l'augmentation de la perméabilité capillaire qui induit une extravasation d'eau et de sodium vers les tissus interstitiels. Cet œdème interstitiel induit une limitation de la diffusion tissulaire de l'oxygène et diminue ainsi la quantité d'oxygène utilisable par la cellule. Mitchell et al. [1] ont bien démontré que cette hyperperméabilité capillaire constitue un élément déterminant pour le pronostic des patients en sepsis. Ces auteurs ont rapporté que la survie de patients était inversement corrélée à une positivité du bilan hydrique.

L'hypovolémie relative résulte de la vasoplégie associée au sepsis. Cette vasoplégie s'associe à une altération systolo-diastolique de la fonction myocardique pour contribuer à diminuer le  $TaO_2$ .

Cette hypovolémie doit être traitée rapidement afin de corriger et/ou de prévenir toute hypoxie tissulaire. En effet, au cours des états septiques, il coexiste d'une part, une augmentation de la demande en oxygène, du fait de l'accroissement des besoins métaboliques, et d'autre part une perturbation des mécanismes habituels d'adaptation à ces nouveaux besoins. En effet, comme nous l'avons précédemment souligné, l'hypovolémie et la dysfonction myocardique diminuent le transport artériel en oxygène ( $TaO_2$ ). De plus il existe par ailleurs une réduction des capacités d'extraction tissulaire en oxygène secondaire à des anomalies de distribution des débits inter et intra-organes. Il existe donc un risque majeur d'insuffisance d'apport en oxygène par rapport aux besoins avec développement d'une hypoxie tissulaire.

Ainsi, lors du traitement de la défaillance cardiovasculaire liée au sepsis, le clinicien doit parvenir à une balance entre le gain en terme de  $TaO_2$  et la possible altération de l'oxygénation tissulaire par augmentation de l'œdème tissulaire, en particulier pulmonaire.

Ceci nécessite de choisir le type de soluté le plus approprié chez les patients septiques, mais également d'opter pour une stratégie d'expansion volémique : choisir sur quel critère d'évaluation il faut guider l'expansion volumique et déterminer la place respective de l'expansion volumique et des catécholamines.

## 1. QUELS TYPES DE SOLUTE UTILISER ?

Etant donné l'augmentation de la perméabilité capillaire, le choix du soluté de remplissage le plus approprié dans les états septiques demeure source de controverses.

Dans l'hypothèse de Starling, le flux d'eau à travers la paroi vasculaire ( $J_v$ ) est régi par l'équation :

$$J_v = L_p A [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_c - \Pi_i)]$$

où  $L_p$  est la conductivité hydraulique de la membrane,  $A$  est la surface disponible pour les échanges,  $P_c - P_i$  est le gradient de pression hydrostatique entre le capillaire ( $P_c$ ) et l'espace interstitiel ( $P_i$ ) (le gradient  $P_c - P_i$  tend à faire sortir l'eau du capillaire),  $\sigma$  est le coefficient de réflexion osmotique (degré de perméabilité de la membrane capillaire aux protéines plasmatiques ;  $\sigma = 0$  : perméabilité totale aux protéines ;  $\sigma = 1$  : imperméabilité complète aux protéines), et  $\Pi_c - \Pi_i$  est le gradient de pressions colloïdes osmotiques entre le capillaire ( $\Pi_c$ ) et l'espace interstitiel ( $\Pi_i$ ) (le gradient  $\Pi_c - \Pi_i$  tend à retenir l'eau dans le capillaire).

Les médiateurs de l'inflammation sont responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire. Celle-ci s'accompagne d'une baisse de la pression oncotique plasmatique par passage interstitiel de protéines et de macromolécules. Dans ce cas, il est clair que plus la perméabilité aux macromolécules est augmentée, plus la pression oncotique joue un rôle mineur et plus les échanges d'eau et l'œdème deviennent dépendants de la pression capillaire. Dans cette situation, ce sont donc les pressions hydrostatiques et non oncotiques qui deviennent importantes. L'activation leucocytaire liée à l'inflammation est susceptible d'élever la pression veineuse par augmentation de l'adhésion des leucocytes au niveau des veinules postcapillaires. Cette augmentation de la pression veineuse contribue à augmenter la pression capillaire et à favoriser le flux d'eau vers les tissus. En dehors des états inflammatoires, cette élévation de la pression capillaire peut être régulée par une augmentation des résistances précapillaires d'origine myogénique ou sympathique. Mais ce mécanisme régulateur perd de son efficacité au cours des états septiques. En effet, du fait des troubles du tonus vasculaire induits par le sepsis, l'artériole précapillaire tend à être relaxée et les modifications de la pression capillaire ne peuvent plus être atténuées par des changements des rapports des résistances pré-versus postcapillaires. Donc, les pressions hydrostatiques sont les éléments déterminant qui influencent les transferts hydriques vers l'interstitium au cours du sepsis. En conséquence, il apparaît essentiel d'éviter les fortes élévations de pressions hydrostatiques. En particulier, il a été recommandé de maintenir une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure à 12 mmHg chez les patients présentant un œdème lésionnel [1]. De plus, il semble illusoire de vouloir réduire l'eau extravasculaire par augmentation de la pression oncotique. En effet, Prewitt et al. [2] ont illustré ce point en démontrant l'inefficacité de l'élévation de la pression colloïde plasmatique (+ 5 mmHg, à l'aide d'une perfusion d'albumine) sur œdème pulmonaire. Par contre, dans cette même étude, une réduction de la PAPO (- 5 mmHg, à l'aide d'une saignée ou de nitroprussiate) diminuait de 50 % le gain d'eau pulmonaire induit par l'acide oléique.

Le pouvoir d'expansion des cristalloïdes est proportionnel au gradient osmotique. Ils se distribuent à l'ensemble du secteur extravasculaire en moins d'une heure. Leur pouvoir d'expansion volumique est faible (20 à 25 % du volume perfusé). Cette diffusion majoritaire dans l'interstitium expose aux œdèmes interstitiels pulmonaires et extra-pulmonaires. Dans les états septiques, du fait des troubles de la perméabilité capillaire, cette diffusion interstitielle va être augmentée. Ainsi pour rétablir puis maintenir une volémie et un  $\text{TaO}_2$  suffisant il sera nécessaire de recourir à d'importantes quantités de cristalloïdes.

L'efficacité des colloïdes, qui repose sur leur pouvoir oncotique, implique que la membrane endothéliale soit normale. Dans le sepsis, l'existence d'un trouble de la perméabilité capillaire réduit le pouvoir d'expansion volumique des colloïdes qui perdent partiellement leur efficacité par passage dans l'interstitium. Il est alors licite de se demander si, en présence d'une altération de la perméabilité capillaire, le type de soluté importe réellement et si ce n'est pas surtout le contrôle des pressions hydrostatiques qui est l'élément déterminant. Morisaka et al. [3] dans un modèle expérimental de péritonite ont comparé les effets de la perfusion de cristalloïde (Rincer lactate) avec ceux des colloïdes (10 % HEA) sur une durée de 48 h. Le remplissage vasculaire était titré sur la pression auriculaire gauche. A  $\text{TaO}_2$  équivalent, le volume de soluté nécessaire était beaucoup plus important dans le groupe cristalloïde ( $11,062 \pm 1,083$  mL) que dans le groupe colloïde ( $2,845 \pm 89$  mL). L'administration de Ringer lactate provoquait plus d'œdème endothélial avec une réduction plus importante de la lumière capillaire que l'administration de colloïdes. De plus les lésions parenchymateuses observées, en particulier les œdèmes cellulaires et mitochondriaux, apparaissaient plus sévères après expansion volumique par le Ringer lactate. Cette étude suggère d'une part que les colloïdes conservent au moins partiellement leur pouvoir d'expansion volumique dans le sepsis et d'autre part que, si l'on contrôle les pressions de remplissage, l'œdème endothélial et parenchymateux est plus limité avec les colloïdes. Selon l'importance de l'altération capillaire, il faudra utiliser des volumes de cristalloïdes supérieurs aux volumes de colloïdes pour obtenir un même but de pression de remplissage et/ou de  $\text{TaO}_2$  au cours d'un état septique. Pour ces raisons, les colloïdes ont été recommandés par la conférence de consensus française sur le choix d'un produit de remplissage vasculaire dans le traitement des hypovolémies de l'adulte liées au choc septique [4]. Mais, la littérature manque d'études cliniques comparant les conséquences d'une expansion volumique par cristalloïdes à celle d'une expansion volumique par colloïdes dans les états septiques. Il est donc impossible de trancher définitivement entre les deux classes de produits.

Parmi les colloïdes, il est recommandé d'utiliser les HEA qui ont des effets secondaires inférieurs à ceux des gélatines. De plus, il a été rapporté une possible inhibition de l'activation endothéliale susceptible de prévenir l'adhésion des neutrophiles au cours du sepsis [5]. Enfin, il a été décrit récemment un possible effet anti-oxydant bénéfique sur la fonction endothéliale [6]. Cependant, ces effets sur la fonction endothéliale doivent être confirmés par d'autres études. Par ailleurs, il faut rappeler que les HEA interfèrent avec le complexe facteur VIII/facteur willebrand entraînant un allongement du temps de saignement, une diminution du taux de prothrombine, une accélération du temps de céphaline activée avec diminution du facteur VIII. Cependant, cet effet a été essentiellement rapporté avec les HEA de haut poids moléculaire [7] dont l'accumulation dans l'organisme majore le risque de perturbation hémostatique. L'accumulation des HEA

de haut poids moléculaire et leurs effets sur l'hémostase incitent à ne plus recommander leur utilisation clinique. Les HEA de poids moléculaire moyen (Elohés® et Hesteril®) doivent actuellement être préférés du fait de leur pouvoir d'expansion volumique associé à leur bonne tolérance. Cependant, comme l'interaction HEA-complexe facteur VIII/facteur willebrand est proportionnel à la dose administrée, la prescription d'hydroxyéthylamidon est limitée en volume par l'AMM ( $< 33 \text{ mL.kg}^{-1}$ ). Ces altérations de l'hémostase peuvent être corrigées par l'administration concomitante de DDAVP (Minirin®) [8]. Le risque anaphylactique est actuellement le plus faible en fréquence et en intensité par rapport aux autres colloïdes. Une atteinte de la fonction rénale est possible. La néphrose osmotique est constante chez le sujet en état de mort cérébrale après l'administration de volumes importants d'amidon. Mais les conséquences fonctionnelles de cette néphrose osmotique demeurent discutées [9, 10].

La prescription d'albumine dans le sepsis n'a pas démontré sa supériorité par rapport aux cristalloïdes et colloïdes [11, 12]. Sa prescription n'est donc recommandée qu'après usage des cristalloïdes quand les colloïdes artificiels sont contre-indiqués [13]. En cas d'hypoalbuminémie, la conférence de consensus sur l'utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte a retenu les seuils d'albuminémie de  $20 \text{ g.L}^{-1}$  et de protidémie de  $35 \text{ g.L}^{-1}$  pour la prescription d'albumine chez les malades n'ayant pas reçu de colloïdes [13].

Ces dernières années, un grand enthousiasme est né avec l'utilisation de solutions contenant du sérum salé hypertonique. Les effets potentiellement bénéfiques du sérum salé hypertonique sont [14] :

- Un effet inotrope positif.
- Un pouvoir d'expansion volumique important.
- Une correction de l'œdème endothélial associé à une augmentation du diamètre interne des capillaires.
- Une diminution des résistances pré-capillaires.
- Une diminution de la viscosité.

Etant donné l'effet hémodynamique transitoire, les études récentes ont porté sur l'association d'un colloïde au sérum salé hypertonique. Ainsi, des associations 7,5 % NaCl-6 % dextran 70 et 7,5 % NaCl-HEA ont été étudiés. Ces associations ont essentiellement été évaluées en contexte préhospitalier et dans le choc hémorragique [15, 16]. Dans le cadre du sepsis, Hannamann et al. [17] ont étudié l'effet de l'administration de l'association et 7,5 % NaCl-6 %HEA (2 à  $4 \text{ mL.kg}^{-1}$  en 15 min) chez des patients septiques. Ces auteurs ont rapporté une augmentation rapide du transport artériel (+ 14 %) associée à une élévation plus modérée de la consommation en oxygène (+ 4 %). La PAPO et le shunt pulmonaire augmentaient (+ 9 % et + 15 % respectivement) mais la  $\text{PaO}_2$  n'était pas affectée. Si l'efficacité de ces associations sous faible volume est séduisante, d'autres études sont nécessaires pour préciser leur effets bénéfiques chez le patient.

## 2. QUELLE EST LA STRATEGIE A ADOPTER ?

Clairement la restauration précoce d'un  $\text{TaO}_2$  est un objectif prioritaire. En effet, le temps d'hypoxie apparaît jouer un rôle déterminant dans le développement des défaillances multiviscérales. L'expansion volumique devra donc être précoce. Les études pronostiques jugeant des effets d'une maximalisation du  $\text{TaO}_2$  ( $\geq 600 \text{ mL.min}^{-1}.\text{m}^2$ ) se sont révélées

décevantes [18, 19]. Il semble donc inutile, voire dangereux, d'augmenter le  $TaO_2$  au delà de  $600 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ . Mais il convient d'obtenir un niveau adéquat de  $TaO_2$  permettant la correction et/ou la prévention d'une hypoxie. Le terme adéquat est une élégante façon d'exprimer notre ignorance sur le niveau optimal de  $TaO_2$  à obtenir. En effet, en l'absence d'un marqueur fiable et spécifique d'oxygénation tissulaire permettant d'évaluer la persistance ou l'absence d'une hypoxie tissulaire, il est impossible de déterminer cette valeur. Cependant, lors de la restauration du  $TaO_2$ , certains points doivent guider notre réanimation.

### 2.1. CORRECTION DE L'HYPOVOLEMIE

L'expansion volumique permet d'augmenter le débit cardiaque et le  $TaO_2$ . Elle devra être précoce mais prudente. En effet, une expansion volumique trop agressive expose au risque d'hyperpression hydrostatique susceptible d'augmenter l'eau extravasculaire. La restauration de la volémie est susceptible de rendre pleinement efficace l'action des traitements vasoactifs adjoints dans le but d'élever le  $TaO_2$ .

Il faut souligner les limites de nos critères de jugement d'une volémie optimale. En effet, la PAPO est d'interprétation difficile dans les états septiques. Car, au cours de ces états, une PAPO élevée peut coexister avec une hypovolémie du fait d'un trouble de la compli-ance ventriculaire induit par le sepsis. L'échocardiographie est actuellement la technique la plus appropriée pour apprécier la précharge du ventricule gauche. Elle souffre cependant de limites d'interprétation en cas de cardiopathie dilatée. De plus un échocardiographe n'est pas toujours disponible dans une unité. Dans ce contexte, les résultats d'une épreuve de remplissage vasculaire peuvent être très utiles pour guider l'expansion volémique en minimisant le risque de surcharge volémique. Cette épreuve pourra se baser sur l'évolution du débit cardiaque et/ou ou des données échographiques, mais en pratique aucun schéma d'épreuve de remplissage n'a été réellement validé. La validation de nouveaux critères d'évaluation de la volémie, tels les variations de la pression artérielle systolique [20] et la mesure de la différence entre la  $PaCO_2$  de la muqueuse gastrique et la  $PaCO_2$  [21] devrait permettre de disposer de nouveaux outils pour guider le remplacement volumique.

### 2.2. CORRECTION DE L'ANEMIE

L'anémie doit être corrigée dès que possible pour restaurer un  $TaO_2$  suffisant. Bien qu'il n'existe pas de valeur optimale d'hématocrite validée au cours des états septiques dans la littérature, un niveau d'au moins 30 % est recommandé.

### 2.3. UTILISATION DES AGENTS CATECHOLAMINERGIQUES

Ils permettent d'obtenir une pression de perfusion suffisante pour les principaux organes et contribuent à l'élévation du  $TaO_2$ . De plus, ils sont susceptibles d'induire une redistribution des débits régionaux afin d'améliorer l'extraction en oxygène. Bien qu'il n'y ait pas d'objectifs clairement définis en terme de pression artérielle, débit cardiaque et  $TaO_2$ , il semble raisonnable de suggérer l'introduction précoce d'agents catécholaminergiques au cours du développement des troubles cardiovasculaires liés au sepsis. En effet, un agent  $\alpha$  adrénergique permettra de :

- Corriger partiellement la vasoplégie induite par le sepsis, diminuer l'expansion volumique nécessaire et ainsi limiter, voire retarder, les risques d'œdème interstitiel. L'association d'un agent  $\beta$  adrénergique à un agent  $\alpha$  adrénergique pourra induire une amélioration de la fonction cardiaque bénéfique en terme de  $TaO_2$ .

- Maintenir une pression de perfusion pour diminuer le risque d'hypoperfusion au niveau d'un organe. Le problème est que les limites inférieures d'autorégulation ne sont pas clairement connues pour chaque organe et peuvent varier dans les conditions du sepsis. Mais le maintien d'une pression artérielle moyenne entre 60 et 70 mmHg semble être un compromis raisonnable entre le risque d'hypoperfusion tissulaire et le risque d'un excès de vasoconstriction délétère pour la perfusion tissulaire.

## CONCLUSION

Dans l'état actuel de nos connaissances, plusieurs points restent à éclaircir pour réaliser au mieux une expansion volémique chez le patient septique. Bien que l'on ne puisse actuellement déterminer avec certitude le soluté idéal, il est recommandé d'utiliser les colloïdes de synthèse et parmi ces colloïdes, les HEA. L'insuffisance des données expérimentales et la limitation de nos critères de jugement ne nous permettent pas de définir le niveau, la vitesse de remplissage ainsi que l'utilisation optimale des catécholamines. Le praticien devra donc faire des choix raisonnés guidés sur l'évolution des critères hémodynamiques, métaboliques et de fonction des principaux organes.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:990-998
- [2] Prewitt RM, Mc Carty J, Wood LDH. Treatment of acute pulmonary edema in dogs. Relative effects of hydrostatic and oncotic pressure. Nitroprusside and positive end-expiratory pressure. *J Clin Invest* 1981;67: 409-418
- [3] Morisaki H, Bloos F, Keys J, Martin C, Neal A, Sibbald WJ. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol* 1994;77:1507-1518
- [4] ANDEM, SRLF, SFAR. Recommandations pour la pratique clinique. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. *Réan Urg* 1997;6: 335-341
- [5] Collis RE, Collins PW, Gutteridge CN, Kaul A, Newland AC, Williams DN, Webb AR. The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation; an in vitro study. *Intensive Care Med* 1994;20:37-41
- [6] Van der Heide RS, Sobotka PA, Gronte CE. Effect of the free radical scavenger DMTU and mannitol on the oxygen paradox in perfused rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:619-622
- [7] Kapiotis S, Quehenberger P, Eichler HG, Schwarzingler I, Partan C, Schneider B, Lechner W. Effect of hydroxyethylstarch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: comparison with albumin. *Crit Care Med* 1994;22:606-612
- [8] Lazarchick J, Conroy JM. The effect of 6% hydroxyethyl starch and desmopressin infusion on von Willebrand factor: ristocetin cofactor activity. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25:306-309
- [9] Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993;342: 248-249.
- [10] Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-1622
- [11] Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Siegel JS, Packman MI, Haupt MT, Kaufman BS, Putnam D. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11: 839-850
- [12] Zetterstrom H, Hedstrand U. Albumin treatment following major surgery. I: effects on plasma oncotic pressure, renal function and peripheral oedema. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981;25:125-132
- [13] ANDEM, SFAR, SRLF. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte. *Ann Fr Anesth Réan* 1995;15:411-413

- [14] Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *A. J Physiol* 1988;255:H629-H637
- [15] Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, Jones RL, Feliciano DV, Burch JM. Hypertonic saline-dextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am J Surg* 1989;157:528-533
- [16] Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *J Trauma* 1993;34: 622-633
- [17] Hannemann L, Reinhart K, Korell R, Spies C, Bredle DL Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock* 1996;5:130-134
- [18] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-1722
- [19] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-1032
- [20] Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, Viars P. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 1994;78:46-53
- [21] Rooke GA, Schwid HA, Shapira Y. The effect of graded hemorrhage and intravascular volume replacement on systolic pressure variation in humans during mechanical and spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1995;80:925-932
- [22] Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Int Care Med* 1997;23:276-281