

Les solutés hypertoniques en médecine d'urgence

M. Viggiano¹, M. Alazia²

¹ Samu 13, hôpital La Timone, boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille ;

² Sau hôpital Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

SFAR 2001

POINTS ESSENTIELS

- Les solutés hypertoniques sont représentés par le sérum salé hypertonique (SSH) ou NaCl 7,5 % et les associations SSH/dextran.
- Le pouvoir d'expansion volémique du SSH est extrêmement rapide (quelques minutes), l'association à du dextran prolonge cet effet dans le temps.
- En dehors des effets hémodynamiques, les solutés hypertoniques améliorent la microcirculation, principalement dans les zones ischémiques.
- Un certain nombre d'études cliniques chez le polytraumatisé a montré un effet bénéfique rapide sur l'hémodynamique et une tendance non significative à l'amélioration du taux de survie.
- Chez le traumatisé crânien en état de choc, l'augmentation de la survie apparaît significative.
- Leur administration s'accompagne d'effets indésirables modestes.
- Leur facilité d'administration et le faible volume perfusé en font un soluté pratique à utiliser en médecine d'urgence, notamment préhospitalière.

Le recours au remplissage vasculaire est fréquent en médecine d'urgence lors de la prise en charge des états hypovolémiques sévères, en particulier chez le traumatisé en état de choc hémorragique. Que ce soit en préhospitalier, ou dans un service d'urgence, le maintien ou la restauration d'une stabilité hémodynamique est nécessaire durant le transport du patient, la pratique d'investigations complémentaires éventuelles et, dans tous les cas, en attendant le geste chirurgical d'hémostase. Différents types de solutés de remplissage peuvent être utilisés, cristalloïdes, colloïdes, solutés hypertoniques, mais les indications d'utilisation et les modes d'administration sont encore l'objet de controverse. Cette revue a pour but de définir les indications potentielles et les limites à l'utilisation des solutés hypertoniques en médecine d'urgence.

CONCEPT DE « SMALL VOLUME RESUSCITATION »

Le remplissage vasculaire du patient traumatisé en état de choc poursuit deux objectifs : la restauration ou le maintien d'un état hémodynamique stable, la prévention ou la correction des désordres de la microcirculation. Depuis le milieu des années 1980, la réanimation des blessés

graves avec des volumes importants (plusieurs litres) de cristalloïdes isotoniques est discutée. Ainsi, l'administration sans limite de Ringer lactate par les « paramedics » des équipes préhospitalières nord-américaines a été accusée d'être peu efficace sur le plan hémodynamique et d'être la source de complications et de perte de temps. De même, l'objectif de normalisation de la pression artérielle est remis en cause dans certaines études qui ont démontré l'effet délétère d'une expansion volémique trop brutale dans certains types de traumatismes, avec notamment une majoration du syndrome hémorragique [1]. En conséquence, plusieurs équipes spécialisées dans la prise en charge des blessés graves, notamment dans des hôpitaux militaires, ont proposé l'injection initiale d'un bolus d'environ 250 mL d'une solution de chlorure de sodium hypertonique associée ou non à des colloïdes. L'objectif principal de cette « Small Volume Resuscitation » ou réanimation à volume réduit est d'obtenir un effet hémodynamique rapide ne retardant pas le transport vers un centre de traumatologie. Cette thérapeutique doit également permettre de limiter la surcharge hydrique et les complications qui peuvent en résulter, ainsi qu'améliorer la perfusion tissulaire en participant à la normalisation des désordres microcirculatoires, comme ceci a été démontré expérimentalement.

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétique des solutés salés hypertoniques

Le chlorure de sodium hypertonique, NaCl 7,5 % (SSH), administré par voie intraveineuse, se dilue rapidement dans le sang circulant. Il en résulte une augmentation rapide mais transitoire de la natrémie, suivie d'une hypernatrurèse. Le pouvoir d'expansion volémique initial du NaCl 7,5 % est de 7 fois le volume perfusé, la durée de l'expansion volémique qu'ils induisent est transitoire, 30 minutes.

Pharmacodynamie des solutés salés hypertoniques

L'augmentation du volume intravasculaire est essentiellement due à un mouvement d'eau des secteurs interstitiels et cellulaire (hématies et cellules endothéliales) vers le secteur circulant [2] [3]. Certains auteurs ont montré qu'après une perte sanguine de 20 %, l'administration de SSH 7,5 % pendant 10 s dans une proportion correspondant à 1/7 de la perte sanguine actuelle permet de rétablir la volémie circulante en 1 minute. Cet effet est transitoire, la charge osmotique se distribuant ensuite vers le secteur extravasculaire avec transfert secondaire d'eau destiné à égaliser les pressions osmotiques. D'autres effets sont attribués au SSH. Le SSH améliore les conditions rhéologiques par diminution de l'œdème de l'endothélium ischémique [2] [3] et diminution de l'adhésion leucocytaire post-ischémie [4]. Il améliore les conditions de charge du myocarde, par une augmentation rapide de la précharge et une diminution de la post-charge. Il entraîne une vasodilatation artérielle périphérique [5]. Le SSH aurait un effet inotrope positif qui n'est pas formellement démontré [6] [7].

Pharmacocinétique des associations solutés hypertoniques et colloïdes

Pour prolonger la durée de l'expansion volémique des SSH, il existe des associations SSH colloïdes. Les colloïdes utilisés dans ces associations sont des colloïdes de synthèse représentés par les dextrans dissous dans du cristalloïde hypertonique, le plus souvent du NaCl 7,5 %.

Les dextrans sont des polysaccharides d'origine bactérienne (*Lactobacillus leuconostoc mesenteroides*). Les dextrans les plus étudiés dans les associations sont les dextrans 40 (D40) et les dextrans 70 (D70). Il existe actuellement une association SSH/dextran 70 commercialisée sous le nom de Rescue-Flow®.

Les propriétés pharmacocinétiques du chlorure de sodium hypertonique et du dextran ne sont pas modifiées par leur association. Les molécules de dextran de poids moléculaire (PM) inférieur à 50 000 D (seuil de filtration glomérulaire) sont éliminées sans transformation par voie urinaire. Les molécules de dextran de PM supérieur à 50 000 D sont quant à elles captées par le système réticulo-endothélial, où les dextranases endogènes les dégradent en glucose. Le pouvoir d'expansion volémique d'un gramme de dextran 70 est de 25 mL, la durée d'expansion volémique du D70 est de 12 à 24 heures. La demi-vie plasmatique du dextran 70 est de 7 à 8 heures.

Pharmacodynamie des associations solutés hypertoniques et colloïdes

Les deux composants des associations SSH/dextrans participent à l'effet principal du composé : augmentation du volume intravasculaire. Le chlorure de sodium hypertonique entraîne rapidement un passage d'eau du secteur intracellulaire au compartiment intravasculaire, mais cet effet est de courte durée en raison de l'extravasation rapide de ce composé. Le dextran, qui reste dans le secteur vasculaire plus longtemps, contribue à prolonger cet effet d'expansion volémique. L'effet de cette association est double : mobilisation rapide de l'eau endogène par augmentation rapide de l'osmolalité plasmatique, et augmentation de la pression colloïdo-oncotique plasmatique permettant de prolonger cet effet d'expansion volémique. Certains auteurs ont démontré que l'administration de 250 mL de SSH/dextran 70 à un patient de 70 kg ayant perdu 2 L de sang entraînait une expansion volémique de 700 mL [8]. Pour obtenir la même expansion volémique avec du RL, la quantité nécessaire estimée est de 2,8 L.

UTILISATION EN MÉDECINE D'URGENCE

Études cliniques réalisées chez le polytraumatisé

Un certain nombre d'études randomisées a été réalisé aux États-Unis ou au Brésil, comparant l'association SSH/dextran 70 à l'administration, le plus souvent, d'un volume équivalent de soluté isotonique (Ringer ou chlorure de sodium) qui, dans ces pays, est le traitement standard administré aux blessés graves par les équipes de réanimation pré et intrahospitalière [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16].

Il s'agit donc de conditions différentes de la France où le recours aux colloïdes est envisagé lors des hémorragies sévères et où la réanimation préhospitalière est médicalisée [17].

Huit études contrôlées s'étendant sur plus de 10 ans et incluant plus de 600 patients ayant reçu une association SSH/dextran 70 au cours d'une réanimation initiale préhospitalière ou à l'admission à l'hôpital ont été réalisées. Les principaux résultats de ces travaux analysés individuellement montrent : un effet hémodynamique des solutés hypertoniques qui augmentent la pression artérielle et diminuent la nécessité de remplissage complémentaire, une tendance non significative à l'augmentation de la survie, tendance qui est significative dans le sous-groupe des traumatisés crâniens ou dans le sous-groupe des patients nécessitant une chirurgie en urgence. L'absence d'effet bénéfique sur la survie à 30 jours peut s'expliquer

par la taille trop peu importante des cohortes étudiées, et la difficulté de réaliser des études en urgences préhospitalières où il existe de nombreuses violations de protocoles qui gênent l'analyse des résultats. Wade et al. ont réalisé une méta-analyse des résultats de ces études randomisées, comparant l'administration d'association SSH/dextran en première intention à un groupe contrôle recevant des cristalloïdes isotoniques [18]. La survie est le critère principal de jugement de cette méta-analyse. Les résultats ([tableau I](#)) montrent une tendance non significative à l'amélioration de la survie. Les mêmes auteurs ont réalisé une méta-analyse complémentaire basée sur l'analyse des dossiers individuels de six des huit études citées plus haut, incluant ainsi 604 patients à partir de 1 060 dossiers éligibles. Dans le groupe traité par SSH/dextran en première intention, il existe une augmentation non significative de la survie à 24 heures et une amélioration significative de la survie à 30 jours. Cet effet bénéfique existe aussi dans le sous-groupe des blessés ayant une lésion pénétrante nécessitant une intervention chirurgicale.

Solutés hypertoniques et traumatisé crânien

L'association d'une hypotension à un traumatisme crânien sévère a un effet néfaste sur le pronostic. En effet, elle aggrave les lésions initiales en y ajoutant une composante d'origine systémique. Les recommandations concernant la prise en charge de ces blessés soulignent l'importance de corriger l'hypotension pour maintenir la pression de perfusion cérébrale [19]. Parallèlement, les solutés hypertoniques peuvent par leur effet osmotique diminuer la pression intracrânienne. Expérimentalement, ces effets ont été retrouvés avec le chlorure de sodium hypertonique et les associations SSH/dextran [20] [21] [22].

Tableau I. Comparaison de la survie à 30 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital chez des blessés traités par SSH/dextran 70 ou par des cristalloïdes isotoniques (d'après Wade et al. [18]).

	SSH/dextran 70	Cristalloïdes isotoniques (ISO)	SSH/dextran-ISO Δ %
Younes (1989, 1992)	28/35 = 80 %	27/35 = 77,1 %	+ 2,9 %
Maningas (1989)	20/23 = 87 %	20/25 = 80 %	+ 7 %
Vassar (1990)	11/23 = 47,8 %	11/24 = 45,8 %	+ 2 %
Vassar (1991)	53/83 = 63,9 %	49/83 = 59 %	+ 4,9 %
Mattox (1991)	176/211 = 83,4 %	169/211 = 80,1 %	+ 3,3 %
Younes (1992, 1994, 1997)	74/101 = 73,3 %	71/111 = 64 %	+ 9,3 %
Vassar (1993)	69/89 = 77,5 %	70/84 = 83,3 %	- 5,8 %
Vassar (1993)	28/50 = 56 %	22/45 = 48,9 %	+ 7,1 %
Total	459/615 = 74,6 %	439/618 = 71 %	+ 3,6 %

Cliniquement, l'amélioration du pronostic constaté dans certains sous-groupes de traumatisés crâniens des études randomisées précédentes a conduit à réaliser une méta-analyse spécifique pour ces patients.

Wade et al., en reprenant les données individuelles des six études randomisées les plus récentes, ont sélectionné 233 patients ayant un traumatisme crânien sévère (score de gravité AIS > 4) et une hypotension < 90 mmHg d'origine traumatique [23]. L'objectif de cette analyse était de différencier les effets de l'association SSH/dextran sur la survie en fonction des covariables possibles, tels que l'administration préalable d'un remplissage, le score de Glasgow, la pression artérielle initiale, la nature des lésions (pénétrante ou non). Aucune interaction n'a été mise en évidence entre ces cofacteurs, les études incluses dans l'analyse et les traitements reçus. L'effet sur la survie à 30 jours se traduit par un odd ratio à 2,12 avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,01 à 4,49 ($p < 0,048$) lors de l'administration de SSH/dextran. Ainsi, on peut considérer en première intention que les traumatisés crâniens hypotendus qui ont reçu une association SSH/dextran ont deux fois plus de chance de survie que ceux traités par cristalloïdes isotoniques.

Solutés hypertoniques et traumatismes pénétrants

Il existe une étude qui milite en faveur de l'abstention thérapeutique au décours d'un syndrome hémorragique post-traumatique [1]. L'analyse finale de près de 600 patients atteints d'un traumatisme pénétrant du thorax montre une amélioration modérée du pourcentage de survie dans un groupe bénéficiant d'une réanimation retardée (70 % de ces patients étant amenés vivants à l'hôpital), par rapport au groupe des patients réanimés d'emblée (62 % de patients amenés vivants à l'hôpital) ($p = 0,04$). Les auteurs concluent que l'administration de liquides avant chirurgie peut accentuer une hémorragie par destruction du thrombus en cours de formation, dilution des facteurs de la coagulation et diminution de la viscosité sanguine. Cette étude comporte cependant de nombreux biais concernant notamment les causes de décès des patients, le remplissage et l'analyse statistique [24]. De plus, elle se déroule dans le contexte préhospitalier des États-Unis où il n'y a pas d'intervention médicale, ni l'usage d'autre soluté de remplissage que des cristalloïdes isotoniques. Cependant, elle a été à l'origine d'une réflexion concernant les modalités du remplissage vasculaire des victimes de traumatismes pénétrants. En effet, des arguments expérimentaux suggèrent qu'un certain degré d'hypotension puisse être indiqué en cas de traumatisme pénétrant isolé.

Ces éléments ont conduit à des recommandations pour la pratique clinique concernant le remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. « Pour les hémorragies dont le contrôle n'exige pas de geste d'hémostase immédiat, on doit viser à ramener à leur valeur le plus rapidement possible les paramètres de surveillance, dont la pression artérielle. En revanche, dans les hémorragies où un seul geste chirurgical pourra faire l'hémostase (plaie pénétrante du tronc...), on se bornera à obtenir une tension artérielle moyenne (PAM) de 70-80 mmHg sans viser la normalisation » [17]. En cas de traumatisme crânien sévère, le risque d'aggravation lié à l'hypotension est important, il est donc recommandé de maintenir la volémie et une stabilité tensionnelle pour obtenir une pression de perfusion cérébrale et un transport d'O₂ adéquats [19]. Les résultats d'études qui analysent les conséquences de l'administration de SSH/dextran sur la pression artérielle, les pertes sanguines et la survie montrent que l'administration de SSH/dextran a tendance à augmenter la pression artérielle systolique par rapport aux cristalloïdes isotoniques pour les blessés atteints de traumatisme fermé comme de traumatisme pénétrant. Cette augmentation n'a pas d'effet néfaste sur la survie [16], et ne majore pas les pertes sanguines évaluées par le besoin de transfusion peropératoire, y compris lorsque les patients ont un traumatisme pénétrant [10] [12] [25].

EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun accident neurologique ou cardiaque théoriquement lié à l'hypernatrémie et à l'hyperosmolarité n'a été observé. Aux doses thérapeutiques préconisées, soit 250 mL de NaCl 7,5 % (soit 19 g de NaCl), contenant 15 g de dextran 70, il n'existe pas d'effet ou un effet très minime sur la coagulation et l'agrégation plaquettaire. L'utilisation de ce type de soluté n'interfère pas avec la détermination du groupe sanguin. Aucun accident allergique n'a encore été décrit dans le contexte hémorragique du polytraumatisé.

CONCLUSION

La nécessité d'une expansion volémique minimale semble difficile à remettre en cause lors de la prise en charge des patients en état de choc hémorragique, y compris dans les traumatismes pénétrants. Une stabilisation hémodynamique rapide permet d'améliorer les conditions de relevage et de transport du patient, la restauration ou le maintien d'une microcirculation suffisante permettent de diminuer la survenue de complications à distance du choc, sepsis ou syndrome de défaillance multiviscérale.

L'utilisation des SSH et des associations SSH/colloïdes permet une restauration rapide de l'état hémodynamique et de la perfusion tissulaire. Leurs effets sur la microcirculation apparaît notable par transfert liquidien de l'endothélium vers le compartiment circulant, par vasodilatation, et par diminution de l'adhésion leucocytaire post-ischémique. Les études réalisées chez l'homme montrent que l'utilisation de ces produits permet une restauration rapide de la pression artérielle, et une tendance à l'amélioration de la survie. Les seules études montrant un bénéfice certain en terme de survie chez l'homme concernent le traumatisé crânien. La facilité d'administration de ces produits, leur efficacité certaine et l'absence d'effets secondaires indésirables majeurs en font probablement un produit de choix dans la prise en charge du traumatisé crânien en état de choc hémorragique.

RÉFÉRENCES

- 1 Bickell WH, Wall MH, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1105-9.
- 2 Mazzoni MC, Borgstroem P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988 ; 255 : H629-37.
- 3 Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline - dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990 ; 31 : 407-18.
- 4 Nolte D, Bayer M, Lehr HA, et al. Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran. *Am J Physiol* 1992 ; 263 : H 1411-6.
- 5 Kreimeier U, Frey L, Messmer K. Small volume resuscitation. *Curr Opin Anaesth* 1993 ; 6 : 400-8.
- 6 Kien ND, Kramer GC, White DA. Immediate increase in cardiac contractility following hypertonic saline infusion. *Eur Surg Res* 1990 ; 22 : 293-5.

- 7 Wildenthal K, Mierzwiak DS, Mitchell JH. Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am J Physiol* 1969 ; 216 : 898-904.
- 8 Vassar MJ, Holcroft JW. Use of hypertonic - hyperoncotic fluids for resuscitation of trauma patients. *J Intensive Care Med* 1992 ; 7 : 189-98.
- 9 Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, Jones RL, Feliciano DV, Burch JM. Hypertonic saline dextran solutions for the pre hospital management of traumatic hypotension. *Am J Surg* 1989 ; 157 : 528-34.
- 10 Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aptahamian C, Curch JM, Pepe PE. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post traumatic hypotension. The USA: multicentric trial. *Ann Surg* 1991 ; 213 : 482-91.
- 11 Younes RN, Aun F, Accioly CQ, Casale LPL, Szajnbok land Birolini D. Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 1992 ; 111 : 380-5.
- 12 Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JX. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg* 1990 ; 125 : 1309-15.
- 13 Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Holcroft JM. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch Surg* 1991 ; 126 : 1065-72.
- 14 Younes RN, Aun F, Ching C, et al. Prognosis following the administration of hypertonic/hyperoncotic solutions in hypovolemic patients. *Schock* 1994 ; 1 Suppl : S2.
- 15 Vassar MJ, Perry CA, Hollcroft JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *J Trauma* 1993 ; 34 : 622-33.
- 16 Vassar MJ, Fischer RP, O'Brian PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB, Holcroft JW and the multicentre group for the study of hypertonic saline in trauma patients. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. *Arch Surg* 1993 ; 128 : 1003-13.
- 17 SRLF et Sfar. Recommandations pour la pratique clinique. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. *Réan Urg* 1997 ; 6 : 335-4.
- 18 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 : 609-16.
- 19 Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18 : 1-172.
- 20 Diebel LN, Robinson SL, Wilson RF, Dulchavsky SA. Splanchnic mucosal perfusion effects of hypertonic versus isotonic resuscitation of hemorrhagic shock. *Am Surg* 1993 ; 59 : 139-44.

21 Behrman SW, Fabian TC, Kudsk KA, Proctor KG. Microcirculatory flow changes after initial resuscitation of hemorrhagic shock with 7.5% hypertonic saline/6% dextran 70. J Trauma 1991 ; 31 : 589-600.

22 Scalia SV, Taheri PA, Force S, Ozmen V, Lui D, Fish J, et al. Mesenteric microcirculatory changes in nonlethal hemorrhagic shock: the role of resuscitation with balanced electrolyte or hypertonic saline/dextran. J Trauma 1992 ; 33 : 321-5.

23 Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft J. Individual patient cohorte analysis of the efficacy of hyptertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. J Trauma 1997 ; 42 Suppl : S61-S65.

24 Carli P, de La Coussaye JE, Riou B. Immediate versus delayed fluid resuscitation. In response [letter]. N Engl J Med 1995 ; 332 : 682.

25 Wade CE, Grady JJ, Kramer GC. Efficacy of hypertonic saline dextran (HSD) in patients with traumatic hypotension: metaanalyse of individual patient data. Acta Anaesthesiol Scand 1997 ; 110 Suppl : 77-9.