




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Sérum salé hypertonique, quoi de neuf ?

Hypertonic saline resuscitation: An update

N. Libert^a, S. de Rudnicki^a, A. Cirodde^a, G. Mion^{b,*}

^a Service d'anesthésie-réanimation, hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75005 Paris, France

^b École du Val-de-Grâce, 1, place Alphonse-Laveran, 75230 Paris cedex 05, France

Reçu le 1^{er} janvier 2010 ; accepté le 5 janvier 2010

Disponible sur Internet le 21 janvier 2010

MOTS CLÉS

État de choc ;
Remplissage ;
Sérum salé
hypertonique ;
Œdème tissulaire ;
Sepsis ;
Choc septique ;
Choc hémorragique ;
Choc cardiogénique ;
Brûlé ;
Arrêt cardiaque

KEYWORDS

Shock;
Fluid loading;
Hypertonic saline;
Tissue edema;
Sepsis;
Septic shock;
Cardiogenic shock;
Hemorrhagic shock;
Burned patient;
Cardiac arrest

Résumé Le traitement des états de choc requiert fréquemment un remplissage vasculaire. Le sérum salé hypertonique est une alternative aux solutés classiques, cristalloïdes isotoniques et colloïdes. Le concept de remplissage vasculaire à faible volume s'est développé au cours des 30 dernières années, essentiellement dans les domaines du choc hémorragique et de l'osmothérapie cérébrale. Plus récemment, le sérum salé hypertonique a été évalué dans d'autres types de choc : septiques et cardiogéniques. L'augmentation de la précharge, de l'inotropisme et l'amélioration de la microcirculation diminuent la défaillance hémodynamique. D'autres propriétés comme l'immunomodulation ou l'effet anti-œdémateux sont intéressantes dans de nombreux types de chocs. Les données issues majoritairement de modèles animaux militent pour des essais cliniques dans différentes pathologies.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The treatment of shock states often requires fluid replacement. Hypertonic saline is an alternative to conventional solutions, isotonic crystalloids or colloids. The concept of low-volume resuscitation has grown over the last 30 years mainly in the areas of hemorrhagic shock and brain osmotherapy. More recently, hypertonic saline has been evaluated in other types of shock, of cardiogenic and septic origin. Improvement of the hemodynamic failure is due to the combination of increased preload, increased contractility and improvement of the microcirculation. Other properties such as immunomodulation or anti-edematous effects are interesting in many types of shocks. Data mainly issued from animal models argue for clinical trials in different diseases.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : georges.mion@santarm.fr (G. Mion).

Le remplissage vasculaire est une des décisions thérapeutiques les plus courantes en réanimation. Cet acte banal n'est pas anodin : s'il peut être salvateur en cas d'hypovolémie extrême, il peut également dégrader une situation précaire (majoration d'œdème, hypoxie critique...). Plusieurs questions évaluant le rapport bénéfice-risque de chaque situation sont alors indispensables : le patient est-il en situation de précharge-dépendance ? Quels sont les risques d'un remplissage dans son cas ? Quel soluté utiliser ? Combien apporter et sur combien de temps ? Les colloïdes de synthèse et les cristalloïdes isotoniques sont les solutions les plus utilisées sans qu'aucune n'ait démontré un bénéfice net en termes de mortalité. La littérature récente sur la présentation et le choix des solutés est très abondante. En pratique, ils sont souvent utilisés en association selon des protocoles internes au service concerné. En plus de ces solutés de remplissage classiques, l'alternative des solutés cristalloïdes hypertoniques offre la possibilité d'un remplissage à faible volume. Bien que relativement peu utilisés en pratique courante [1], ils ont néanmoins fait l'objet de nombreux travaux au cours des dernières années.

Les solutés salés hypertoniques

La définition du sérum salé hypertonique (SSH) comprend les solutés de remplissage salés dont l'osmolalité est supérieure à celle du plasma. Plusieurs concentrations sont rapportées dans la littérature (de 17 à 300 g/L de NaCl) selon les indications et le mode d'administration. Le SSH est commercialisé sous la forme d'une association à une macromolécule (hydroxyéthylamidon [HEA] dans le cas de l'HyperHES® [Frésenius Kabi France, Sèvres, France] et dextran dans le cas du Rescueflow® [BioPhausia AB, Uppsala, Suède]) qui a pour but d'augmenter et de prolonger l'effet d'expansion volémique. En France, seule la présentation commerciale contenant un HEA est utilisée, car le dextran expose à un risque allergique. L'HEA contenu dans la solution HyperHES® est relativement ancien, il a un poids moléculaire de 200 kDa, un degré de substitution de 0,5 et une concentration de 6 %. Il est en principe contre-indiqué dans les états septiques graves. Les solutés hypertoniques ont été initialement développés pour un usage préhospitalier. Les doses classiques arbitrairement recommandées de 4 ml/kg ou d'un bolus de 250 ml sont extrapolées de l'usage militaire [2,3]. Un tel volume est en effet beaucoup plus aisé à transporter que le volume nécessaire de cristalloïde isotonique pour un effet équivalent (les combattants français sont actuellement équipés de poches de 250 ml de SSH à 7,5 % pur, sans macromolécule). Cependant, depuis plusieurs années les modes d'administration se sont diversifiés avec un intérêt grandissant pour l'osmothérapie cérébrale. Le raisonnement ne se faisant alors plus en termes d'expansion volémique, mais en objectif de natrémie avec l'apparition du concept d'hypernatrémie contrôlée [4]. Plusieurs solutés de concentrations et de volumes très différents ont été testés, selon les indications et l'échéance de l'objectif thérapeutique. On retrouve ainsi dans la littérature de très fortes concentrations administrées en très faible quantité quand le but est une osmothérapie cérébrale urgente (par exemple, 30 ml de SSH 23,5 %) ainsi que des concentrations relativement faibles

administrées en plus grande quantité, de manière continue (par exemple, apports hydriques exclusivement par SSH à 1,5 %). La grande variabilité des produits utilisés explique des propriétés différentes et complique l'interprétation globale des études publiées. Très peu de données sont disponibles sur la comparaison des différents solutés en termes d'effets cliniques et biologiques. Les données observées sont à interpréter en fonction du cadre nosologique, même si les effecteurs restent globalement les mêmes.

Propriétés

Effets hémodynamiques

Avec de faibles volumes de remplissage, les solutés hypertoniques permettent d'améliorer rapidement les conditions hémodynamiques des patients en état de choc : c'est le concept de réanimation à faible volume ou *small volume resuscitation*. En mobilisant rapidement l'eau endogène depuis les zones d'inflation hydrique [5], le SSH vise à restituer le volume plasmatique aux dépens des secteurs interstitiel et intracellulaire. Ce n'est pas la quantité perfusée de liquide qui détermine la restitution de la masse plasmatique, mais la charge osmotique et donc la quantité de sodium administrée [6]. Cette amélioration hémodynamique a une durée limitée selon le produit et le modèle, d'environ 80 à 120 minutes pour une solution commerciale avec un colloïde [7]. Contrairement aux cristalloïdes isotoniques et aux colloïdes qui améliorent seulement la précharge, la spécificité du SSH est de pouvoir agir sur les autres déterminants du débit cardiaque, à savoir l'inotropisme et la postcharge.

L'amélioration de la précharge s'explique essentiellement par le recrutement hydrique intravasculaire mais également par une vasoconstriction musculocutanée et possiblement par des mécanismes neurohumoraux. La charge osmotique entraîne un transfert hydrique immédiat des cellules endothéliales et des éléments figurés du sang vers le secteur intravasculaire. Elle est secondairement transférée au tissu interstitiel et au secteur intracellulaire tissulaire, jusqu'à égalisation des osmolarités. Le secteur musculaire est la principale source d'eau mobilisée par le SSH [8]. Le pouvoir d'expansion dépend de la concentration du produit et de la durée d'administration. Il a été évalué principalement sur des modèles animaux de choc hémorragique et de choc septique. Smith et al. ont montré une augmentation du volume plasmatique de 12 ml/kg après l'administration de 4 ml/kg de SSH à 7,5 % dans un modèle de choc hémorragique de mouton [9]. Chez l'homme, le pouvoir d'expansion a essentiellement été évalué en chirurgie cardiaque et chez des volontaires sains. Järvelä et Kaukinen ont observé une augmentation de volume plasmatique équivalente au double du volume perfusé après des pontages aortocoronaires [10]. Cette même équipe a observé une augmentation de volume plasmatique de 7,2 ml/kg persistant 90 minutes après injection de 4 ml/kg de SSH à 7,5 % chez des volontaires sains. Dans leur modèle de cinétique d'expansion volémique, Drobic et al. ont retrouvé un pouvoir d'expansion de 4,4 fois celui du sérum salé isotonique (SSI) pour du SSH à 7,5 % et de 6,15 fois celui du SSI avec l'association d'un dextran à 6 % [7]. Ces propriétés d'augmentation du volume intra-

vasculaire ne peuvent à elles seules expliquer les effets hémodynamiques.

Le SSH abaisse également les résistances vasculaires systémiques et diminue donc la postcharge. Cependant, cet effet est dépendant de la vitesse de perfusion ; il semble modéré quand la solution est administrée sur plus de cinq minutes [11]. Cette durée minimale de perfusion doit absolument être respectée en pratique clinique. Une perfusion trop rapide explique possiblement certains résultats expérimentaux et cliniques contradictoires [1]. Une partie des effets du SSH est relayée par des mécanismes neurohormonaux, en particulier la voie angiotensinergique centrale, mais également la sécrétion de vasopressine. L'injection intracérébroventriculaire de SSH augmente la pression artérielle, la pression veineuse centrale (PVC), la sécrétion de vasopressine et l'activité nerveuse sympathique chez les animaux normovolémiques. Ces modifications sont nettement plus marquées chez les animaux hypovolémiques. Les effets hémodynamiques favorables sont bloqués par l'injection intraventriculaire de losartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 [12]. La saralazine (antagoniste non spécifique des récepteurs de l'angiotensine II), injectée dans des conditions identiques, diminue la survie observée dans le groupe SSH sur un modèle de choc hémorragique [13]. Frithiof et al., qui ont obtenu le même résultat dans un modèle de choc hémorragique ovin, ont montré que cette action était purement centrale (le losartan administré par voie intraveineuse ne modifiait pas la réponse au SSH) [14]. Le SSH possède également un effet constant sur la sécrétion de vasopressine dans le sepsis, contrairement aux modèles de choc hémorragiques [15]. Sur des modèles endotoxiques de rats, le SSH augmente la synthèse de vasopressine [16]. En outre, Giusti-Paiva et al. ont montré que contrairement au SSI, le SSH stimulait la libération de vasopressine de manière transitoire (taux multiplié par cinq à cinq minutes et par deux à 60 minutes), uniquement sur les rats « septiques » et pas ou peu sur les rats témoins [17,18]. De plus, la restauration de la pression artérielle moyenne (PAM) par le SSH était annulée par un antagoniste des récepteurs V1. Les effets du SSH pourraient donc passer au moins en partie par la sécrétion de vasopressine, ce qui n'a pas été étudié chez l'homme. Le SSH stimule l'activité sympathique, mais les effets sur le système nerveux autonome sont très peu connus. Le SSH améliore la réponse à la noradrénaline administrée pour maintenir la postcharge dans un modèle de péritonite de rat [19]. Associé à une oxygénothérapie, l'effet du SSH serait synergique sur la restauration hémodynamique du choc hémorragique [20].

Les effets sur la contractilité myocardique diffèrent selon les animaux et les situations physiopathologiques. Le SSH améliore transitoirement le travail à l'éjection du ventricule gauche et du ventricule droit [21]. Dans les études disponibles, le SSH augmente l'inotropisme [22] par un effet direct. Sur un modèle de choc endotoxique chez le chien, l'hypertonie saline dextran (HSD) (SSH – dextran) augmente le dP/dt_{max} , le dP/dt_{40} et le $-dP/dt$ [23]. Le SSH peut améliorer non seulement la fonction myocardique par une propriété inotrope, mais également lusitrope [24]. Bien qu'un effet anti-inflammatoire ait été observé au niveau myocardique [25], il semble que l'action sur les myocytes soit directe (cette action du SSH persistait sur un modèle

de cœur dénervé en milieu neutre) [26]. L'augmentation de la concentration extracellulaire en sodium favorise l'élévation de sa concentration intracellulaire ce qui stimule l'échangeur Na/Ca [21,27]. C'est l'augmentation de la concentration en ion calcium disponible auprès des protéines contractiles qui permettrait d'améliorer la performance myocardique [23,28]. L'amélioration des conditions microcirculatoires myocardiques et la diminution d'un œdème local ont également été évoquées [22,29]. Classiquement, l'hypertonie redistribue le flux sanguin vers les territoires coronaire, splanchnique, rénal et améliore ces débits régionaux [9,30]. Dans des modèles de choc hémorragique, il a été montré que la réanimation par SSH versus un volume adapté de SSI diminuait la translocation bactérienne digestive, cependant, on ne sait pas si l'amélioration de la vascularisation digestive en est la seule cause [31–33]. Dans les différents modèles étudiés, l'amélioration des débits régionaux n'est pas constante et est parfois liée à celle du débit cardiaque.

Effets sur la microcirculation

À la différence des autres solutés de remplissage, le SSH rétablit le débit microcirculatoire dans des modèles de choc hémorragique et d'hypertension intracrânienne [34,35]. Le SSH agit sur le collapsus capillaire (contenu), les cellules endothéliales (contenant), l'adhésion obstructive des polynucléaires et des plaquettes activées, tout en améliorant indépendamment les conditions de circulation des éléments figurés du sang. L'hypertonie améliore la rhéologie et les résistances hydrauliques des capillaires en diminuant la taille des hématies et l'œdème endothélial [36,37]. Il améliore la déformabilité des globules rouges dans les modèles de choc hémorragique [38]. Il entraîne, en particulier, une vasodilatation précapillaire et diminue la viscosité du sérum. Cet effet est plus important en cas d'association à un dextran. Selon les modèles, cet effet n'est pas constant ; il faut néanmoins souligner que dans ces études, le SSH à 7,5 % administré à la dose de 4 ml/kg est comparé à des doses très nettement supérieures en colloïdes, avec un effet très différent sur le débit cardiaque [39]. De plus, plusieurs études ont montré que si l'effet débit cardiaque était inférieur avec une microcirculation non complètement restaurée, celle-ci se normalisait après transfusion, ce qui n'était pas le cas dans les groupes d'animaux recevant du Ringer lactate (RL) ou un colloïde [40]. Enfin, l'hyperosmolarité augmente in vitro la viabilité des cellules endothéliales, même lorsque ces dernières sont soumises à un cycle d'ischémie reperfusion [41]. Des modèles animaux de traumatisme crânien et de sepsis grave ont montré que le SSH permettait une diminution de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium postcapillaire [42]. Cette adhésion, ainsi que l'accumulation intra- et extravasculaire des polynucléaires neutrophiles (PNN) (infiltration neutrophilique d'un organe à distance du site infecté) semble jouer un rôle significatif dans certaines lésions secondaires, en particulier, ischémiques. Un effet identique a été observé sur l'adhésion plaquettaire [37].

Cette amélioration conjointe des débits régionaux et de la microcirculation a permis, par exemple, d'améliorer très nettement la perfusion cérébrale chez des patients victimes d'hémorragie méningée grave avec vasospasme diffus [43].

Effets anti-œdémateux

L'apport d'eau par les solutés de remplissage peut être particulièrement délétère. En altérant la diffusion de l'oxygène en périphérie et les échanges gazeux au niveau pulmonaire, l'œdème compromet l'oxygénation cellulaire. Dans les tissus, l'œdème augmente les distances intercapillaires et, dans l'intestin, il prolonge l'iléus postopératoire et retarde la reprise d'une alimentation entérale efficace. Chez le malade de réanimation, il peut favoriser la survenue d'un syndrome du compartiment abdominal. À l'inverse des cristalloïdes, qui diffusent abondamment dans l'espace extracellulaire où ils entraînent la formation d'œdèmes au prorata de la quantité perfusée, le SSH n'apporte que très peu d'eau. Il diminue le volume endothélial capillaire d'environ 20%, favorise la vascularisation des capillaires sinusoidaux hépatiques [44] et diminue l'œdème interstitiel [45].

La moindre prise de poids autorisée par le SSH et l'effet anti-œdémateux direct [40] se traduit par une amélioration significative de l'hématose : diminution du shunt intrapulmonaire, meilleur rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [46,47]. Sur les modèles de choc hémorragique et septique animal, l'effet sur l'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV) est inconstant. Chez l'enfant, en postopératoire de chirurgie cardiaque, le SSH réduisait l'EPEV de manière significative et rapide, en comparaison au SSI [48].

Le SSH diminue la fuite capillaire observée sur des endothéliums activés [37,49]. Administré après ligature et ponction cœcale, le SSH diminuait l'œdème pulmonaire évalué sur des coupes histologiques de poumons de rats [19]. Dans le cadre de l'osmothérapie cérébrale, Zeynalov et al. ont montré que le SSH stimulait un efflux d'eau en agissant sur les aquaporines 4 [50]. Une autre équipe a récemment retrouvé des résultats similaires sur un modèle d'œdème digestif amélioré par le SSH en agissant sur la même aquaporine (redistribution du liquide vers le secteur intravasculaire et l'espace péritonéal) [51]. Cette aquaporine est également exprimée au niveau pulmonaire et on peut penser que l'effet du SSH pourrait y être identique, mais aucune étude ne s'y est encore intéressée.

Effets sur la réponse immunitaire et inflammatoire

L'hypertonie, quel que soit son niveau, entraîne des modifications cellulaires. Au niveau du système immunitaire, le SSH agit sur des voies de communication intra- et intercellulaires. Ses effets sont réversibles et dépendent de la natrémie. Ils sont différents selon que l'état de choc est septique ou hémorragique traumatique, mais un certain nombre de voies sont communes.

La modification de l'interaction entre les leucocytes et l'endothélium vasculaire est le plus souvent mise en avant. Cet effet a été principalement étudié dans le choc hémorragique, in vitro et in vivo, avec notamment l'expression des $\beta 2$ intégrines CD11 et CD18 [52,53]. Le SSH évite l'hyperactivation des PNN en diminuant l'expression des L-sélectines de leur surface, ce qui les rend « lisses », moins aptes à adhérer à l'endothélium. Le SSH réduit également l'expression d'*intercellular adhesion molecule*

(ICAM)-1 dans différents modèles de choc [54]. Il pourrait réduire le chimiotactisme des PNN, mais cela n'est pas prouvé in vivo chez l'homme. Le SSH atténue le *priming* et l'activation des PNN en altérant la transmission récepteur-dépendante de signaux intracellulaires [55]. Le SSH diminue également la séquestration et l'atteinte pulmonaire des neutrophiles [56]. Cette protection de l'activation neutrophilique ne s'accompagne pas pour autant d'une diminution des capacités immunitaires : des modèles de choc hémorragique montrent une réponse adaptée en cas d'infection secondaire d'un site (péritonite, par exemple) [57]. Des effets similaires ont été retrouvés sur des modèles de choc septique. De nombreuses études ont souligné l'importance du « timing », avec des effets favorables parfois observés seulement avec une utilisation « ultraprécoc » ou avec un prétraitement par SSH avant le début du choc, ce qui en limiterait l'intérêt aux situations d'états de choc successifs (choc hémorragique puis choc septique, brûlure puis sepsis...).

De plus, le SSH peut également modifier l'interaction entre l'hôte et les pathogènes, tout d'abord par la diminution de translocation bactérienne induite par un état de choc hémorragique ou une brûlure [26–28]. Des modèles de péritonite animale rapportent également une augmentation de la clairance bactérienne, corrélée à une amélioration de survie [58,59]. Une stimulation de la bactéricidie et de la phagocytose a également été décrite. Le SSH améliore les défenses antibactériennes via la surexpression des *toll like receptors* (TLR) 2 et TLR4 dans des modèles septiques [58].

Enfin, le SSH module la cascade de stress intracellulaire, avec des conséquences sur les médiateurs inflammatoires intercellulaires. Si l'effet de l'hypertonie sur les *mitogen activated proteins* (MAP) kinases a surtout été étudié sur les PNN, des données récentes montrent que le SSH peut restaurer l'activité des lymphocytes réprimés dans un état de choc. Les données montrent globalement une diminution du stress oxydatif en agissant notamment sur le complexe NADPH oxydase. Le SSH module la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et, encore une fois, les résultats varient avec les modèles. Le plus souvent le SSH diminue $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-8, IL-1 β et IL-1 agonistes, et augmente la sécrétion d'IL10 [60,61], notamment dans des modèles d'agression par LPS [62,63]. L'effet limitant l'hyperinflammation est plus important sur les modèles d'agression successifs comme un sepsis après brûlure [23]. Par ailleurs, plusieurs études animales puis humaines ont mis en évidence une augmentation du taux circulant de cortisol après perfusion de SSH. Cet effet n'est pas causé par une augmentation de l'ACTH, il dépend de l'âge des sujets et probablement du modèle de stress.

Données cliniques dans les états de choc

Choc hémorragique

Une dizaine d'études ont évalué le SSH (le plus souvent 250 ml de 7,5% associé à un dextran) dans le remplissage précoce en préhospitalier ou aux urgences de patients en état de choc hémorragique traumatique. Ces études ont été largement discutées dans la littérature et reprises dans plusieurs méta-analyses [1,64,65]. Si elles ont démontré la sécurité d'emploi et l'absence d'effets secondaires mesu-

rables, elles n'ont pas réussi à démontrer significativement la supériorité du SSH sur les autres solutés testés (le plus souvent du RL). Cependant, plusieurs limites doivent être indiquées. Tout d'abord, les objectifs hémodynamiques de prise en charge des blessés n'ont pas permis d'utiliser le SSH au mieux de ses propriétés. En effet, beaucoup d'études avaient des objectifs de pression artérielle élevés (nombre d'entre elles sont anciennes avec des objectifs tensionnels très différents des objectifs actuels). Cela s'est traduit par un volume perfusé important dans tous les groupes et donc avec un effet de dilution dans le groupe SSH (dilution sanguine et dilution du soluté salé), d'autant plus qu'en dehors du remplissage initial, la plupart des études sont très floues sur le remplissage secondaire, avec des pratiques très différentes (en particulier, une utilisation de colloïdes très inégale). En outre, la majorité ont administré le soluté le plus rapidement possible (certaines en moins d'une minute). Or, comme nous l'avons remarqué, le SSH peut abaisser la pression artérielle quand il est perfusé trop rapidement. Cet effet peut être néfaste sur les traumatisés crâniens en choc hémorragique et peut nécessiter un remplissage secondaire pour le corriger (remplissage excessif). Dans l'étude de Cooper et al. [66] sur des traumatisés crâniens en état de choc, cela pourrait expliquer pourquoi pour un même objectif tensionnel, le groupe SSH a reçu autant de liquide que le groupe témoin, en particulier une quantité double de colloïde alors qu'on s'attendait à une épargne volémique. Une étude récente n'a pas réussi à démontrer de réduction de survenue de SDRA dans le groupe SSH [67]. Néanmoins, elle retrouvait une diminution du risque dans le groupe des patients nécessitant une transfusion massive. Un essai clinique nord-américain qui prévoit d'inclure plusieurs milliers de patients est actuellement en cours pour déterminer si l'utilisation du SSH diminue la mortalité des patients victimes de choc hémorragique traumatique [58].

L'utilisation de SSH chez les traumatisés crâniens en état de choc hémorragique, bien qu'ayant l'avantage théorique d'améliorer immédiatement la perfusion cérébrale en restaurant l'hémodynamique, n'a pas réussi à démontrer sa supériorité en termes de mortalité et de bénéfice fonctionnel.

Brûlé

Quelques études ont comparé du SSH faiblement hypertonique (1,8 à 2 %) en administration continue, au RL lors de la prise en charge du brûlé à la phase initiale [1,60]. Elles ont montré une diminution du volume perfusé sans effet sur la mortalité. Une étude récente a remplacé le SSH par du lactate de sodium hypertonique (LSH, qui a l'avantage théorique de supprimer l'acidose hyperchlorémique) [68]. Les auteurs ont observé une diminution du volume à perfuser, une très nette diminution de la pression intra-abdominale (PIA), une meilleure compliance pulmonaire dans les 48 premières heures, accompagnées d'un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ plus élevé dans le groupe LSH.

Choc septique

Quatre études ont étudié les effets hémodynamiques du SSH dans le choc septique [69–72]. Toutes ces études

ont montré que le SSH était bien toléré avec une amélioration temporaire sur le plan hémodynamique. Aucune n'était dimensionnée pour évaluer l'impact sur la réponse immunitaire, les défaillances d'organe, le développement d'œdème, l'hématose ou la survie. Le SSH était très bien toléré au niveau métabolique et aucune étude ne rapporte ni acidose induite, ni complication liée à l'hypernatrémie. Celle-ci atteignait d'ailleurs un pic très variable :

- 163 mmol/l à 90 minutes dans l'étude de Hannemann et al. [69] ;
- 147 mmol/l à 20 minutes dans l'étude de Muller et al. [70] ;
- 145 mmol/l à 30 minutes dans l'étude de Oliveira et al. [71] ;
- 135 mmol/l à 120 minutes dans l'étude de Fang et al. [72].

Choc cardiogénique et arrêt cardiaque

Plusieurs modèles animaux ont retrouvé une amélioration de la perfusion myocardique et cérébrale après arrêt cardiaque (fibrillation et asystolie). Cela était accompagné d'une meilleure fonction ventriculaire, d'une diminution de la troponinémie et d'une diminution de la protéine S-100β [73]. Une étude pilote chez l'homme, sur un faible échantillon d'arrêts circulatoires de cause cardiaque, a observé des résultats intéressants sur la reprise d'une activité spontanée et sur la mortalité, mais de manière non significative [74].

Enfin, le SSH a été testé dans quelques essais sur les compensations d'insuffisance cardiaque chronique avec des résultats intéressants [75]. Il n'a, pour le moment, pas été testé dans le choc cardiogénique.

Effets secondaires, précautions d'emploi

Sur les méta-analyses disponibles, les effets secondaires propres du SSH sont peu évidents [76]. La perfusion de SSH induit une sensation de pression, souvent de chaleur et rarement de céphalées, d'une durée de quelques minutes. À la posologie de 4 ml/kg, l'irritation veineuse et les séquelles neurologiques induites par l'hypernatrémie n'ont pas été observées [77]. Les autopsies de patients décédés de choc hémorragique ayant reçu du SSH ne retrouvent pas de lésion de type myélinolyse centropontine [78,79]. Dans des études à une posologie plus élevée, une hypernatrémie supérieure à 165 mmol/l n'a pas entraîné d'effets secondaires significatifs [78]. La charge chlorée peut, cependant, causer une acidose hyperchlorémique, potentiellement responsable de vasoconstriction rénale sur un modèle expérimental. Certaines études sur les traumatisés et les brûlés ont retrouvé une détérioration de la fonction rénale avec l'utilisation de fortes doses de SSH visant à maintenir une natrémie élevée (supérieure à 160 mmol/l), cependant de nombreux facteurs confondants permettent d'émettre des doutes sur ces conclusions [80]. L'acidose induite par le SSH est peu significative, car la restauration de l'état hémodynamique compense largement l'acidémie induite par le SSH. L'osmolarité retourne habituellement à la normale en quatre à six heures après un bolus. Le SSH a augmenté le saignement dans certaines études sur le choc hémorragique.

L'hypothèse évoquée est la restauration de la pression artérielle, qui est rapide et inutile dans le choc hémorragique tant que l'hémorragie n'est pas contrôlée. En pratique, il faut donc titrer la dose administrée et certains auteurs proposent d'allonger la durée de perfusion sur 20 minutes afin d'éviter une amélioration hémodynamique trop importante.

Conclusion

Les données disponibles dans le choc hémorragique permettent de conclure que le SSH n'est pas inférieur aux autres solutés de remplissage. Elles montrent, néanmoins, de très grandes variations dans les concentrations, les volumes et le moment où le SSH a été utilisé. Cette très grande hétérogénéité complique la formulation de recommandations claires pour optimiser l'utilisation du SSH. De nombreuses questions restent actuellement en suspens :

- Quelle est la concentration idéale dans un état physiopathologique donné ?
- Quel volume perfuser ?
- Sur combien de temps ?
- Faut-il associer un adjuvant ?

Un essai clinique de forte puissance devrait prochainement apporter des informations plus précises sur l'impact du SSH sur la mortalité des chocs hémorragiques traumatiques. Pour les autres états de chocs, les propriétés séduisantes du SSH que nous avons présentées en font un médicament à très bas coût dont l'efficacité reste encore à démontrer pour de nombreuses indications. Le LSH et la perfusion continue sont des modalités d'administration particulièrement prometteuses.

Conflit d'intérêt

N. Libert, S. de Rudnicki et A. Cirodde n'ont aucun conflit d'intérêt. G Mion a donné des conférences pour Frésenius Kab.

Références

- [1] Mion G, Libert N, Daban JL, Tourtier JP. Les solutés salés hypertoniques ont-ils une place dans la prise en charge des opérés en urgence ? *L'anesthésie en urgence*. Paris: JEP; 2008.
- [2] Kramer GC. Hypertonic resuscitation: physiologic mechanisms and recommendations for trauma care. *J Trauma* 2003;54:S89-99.
- [3] Mion G, Tourtier JP, Libert N, Daban JL. Evaluation of Tactical Combat Care: Hypertonic Solutions for the Initial Management of the War Wounded. In: *Battlefield Medicine and Soldier Rehabilitation 2008*. Barcelona Spain; 2008.
- [4] Petit L, Masson F, Cotteceau V, Sztark F. Hypernatrémie contrôlée. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:828-37.
- [5] Rocha e Silva M, Velasco I, Nogueira R, Oliveira Maria A, Negraes G, Oliveira Marly A. Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol* 1987;253:H751-62.
- [6] Gala G, Lilly M, Thomas S, Gann D. Interaction of sodium and volume in fluid resuscitation after hemorrhage. *J Trauma* 1991;31:545-56.
- [7] Drobin D, Hahn R. Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology* 2002;96:1371-80.
- [8] Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes O. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980;239:H664-73.
- [9] Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res* 1985;39:517-28.
- [10] Järvelä K, Kaukinen S. Hypertonic saline (7.5%) decreases perioperative weight gain following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:43-6.
- [11] Kien ND, Reitan JA, Moore PG. Hypertonic saline: current research and clinical implications. *Semin Anesth Perioper Med Pain* 1998;17:167-73.
- [12] McKinley MJ, Albiston AL, Allen AM, Mathai ML, May CN, McAllen RM, et al. The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:901-18.
- [13] Velasco IT, Baena RC, Rocha e Silva M, Loureiro MI. Central angiotensinergic system and hypertonic resuscitation from severe hemorrhage. *Am J Physiol* 1990;259:H1752-8.
- [14] Frithiof R, Eriksson S, Bayard F, Svensson T, Rundgren M. Intravenous hypertonic NaCl acts via cerebral sodium-sensitive and angiotensinergic mechanisms to improve cardiac function in haemorrhaged conscious sheep. *J Physiol* 2007;583:1129-43.
- [15] Hasser EM, DiCarlo SE, Applegate RJ, Bishop VS. Osmotically released vasopressin augments cardiopulmonary reflex inhibition of the circulation. *Am J Physiol* 1988;254:R815-20.
- [16] Grinevich V, Ma XM, Jirikowski G, Verbatis J, Aguilera G. Lipopolysaccharide endotoxin potentiates the effect of osmotic stimulation on vasopressin synthesis and secretion in the rat hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2003;15:141-9.
- [17] Giusti-Paiva A, Martinez MR, Bispo-da-Silva LB, Salgado MC, Elias LL, Antunes-Rodrigues J. Vasopressin mediates the pressor effect of hypertonic saline solution in endotoxic shock. *Shock* 2007;27:416-21.
- [18] Batista MB, Bravin AC, Lopes LM, Gerenuti E, Elias LL, Antunes-Rodrigues J, et al. Pressor response to fluid resuscitation in endotoxic shock: involvement of vasopressin. *Crit Care Med* 2009;37:2968-72.
- [19] Shih CC, Chen SJ, Chen A, Wu JY, Liaw WJ, Wu CC. Therapeutic effects of hypertonic saline on peritonitis induced septic shock with multiple organ dysfunction syndrome in rats. *Crit Care Med* 2008;36:1864-72.
- [20] Brod VI, Krausz MM, Hirsh M, Adir Y, Bitterman H. Hemodynamic effects of combined treatment with oxygen and hypertonic saline in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2784-91.
- [21] Armistead Jr CW, Vincent JL, Preiser JC, De Backer D, Le Minh T. Hypertonic saline solution-hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock. *Anesth Analg* 1989;69:714-20.
- [22] Mion G, Benois A, Tourtier JP, Chazalon P, Villeveille Th, Koulmann P, et al. Évaluation de l'effet inotrope du sérum salé hypertonique par bio-impédance chez l'homme. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(suppl 2). R045-203s.
- [23] Ing RD, Nazeeri MN, Zeldes S, Dulchavsky SA, Diebel LN. Hypertonic saline/dextran improves septic myocardial performance. *Am Surg* 1994;60:505-7.
- [24] Mouren S, Delayance S, Mion G, Souktani R, Fellahi JL, Arthaud M, et al. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth Analg* 1995;81:777-82.
- [25] Horton JW, Maass DL, White DJ. Hypertonic saline dextran after burn injury decreases inflammatory cytokine responses to subsequent pneumonia-related sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H1642-50.
- [26] Horton JW, White DJ, Baxter CR. Hypertonic saline dextran resuscitation of thermal injury. *Ann Surg* 1990;211:301-11.

- [27] Mion G, Souktani R, Ouardani F, Mouren S, Baron JF, Dreux S, et al. Involvement of Na-Ca exchanger in the positive inotropic effect of hypertonic saline. *In vitro* study in a blood-perfused isolated heart preparation. *BJA* 1994;72:44A.83.
- [28] Beyer T, Jepsen LS, Lüllmann H, Ravens U. Responses to hypertonic solutions in guinea-pig atria: changes in action potentials, force of contraction and calcium content. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:81–9.
- [29] Delayance S, Mion G, Souktani R, Mouren S, Baron JF, Dreux S, et al. Effects of hypertonic saline on coronary blood flow and myocardial performance of a blood-perfused isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 1993;79:A573.
- [30] Crystal G, Gurevicious J, Kim S, Eckel P, Ismail E, Salem M. Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation. *Circ Shock* 1994;42:27–38.
- [31] Hirsh M, Dyugovskaya L, Bashenko Y, Krausz MM. Reduced rate of bacterial translocation and improved variables of natural killer cell and T-cell activity in rats surviving controlled hemorrhagic shock and treated with hypertonic saline. *Crit Care Med* 2002;30:861–7.
- [32] Assalia A, Bitterman H, Hirsh TM, Krausz MM. Influence of hypertonic saline on bacterial translocation in controlled hemorrhagic shock. *Shock* 2001;15:307–11.
- [33] 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;17:496–501.
- [34] Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res* 1990;49:493–503.
- [35] Pascual JL, Khwaja KA, Chaudhury P, Christou NV. Hypertonic saline and the microcirculation. *J Trauma* 2003;54:S133–40.
- [36] Mazzone MC, Borgstrom P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990;31:407–18.
- [37] Victorino GP, Newton CR, Curran B. Effect of hypertonic saline on microvascular permeability in the activated endothelium. *J Surg Res* 2003;112:79–83.
- [38] Zhao L, Wang B, You G, Wang Z, Zhou H. Effects of different resuscitation fluids on the rheologic behavior of red blood cells, blood viscosity and plasma viscosity in experimental hemorrhagic shock. *Resuscitation* 2009;80:253–8.
- [39] Maier S, Holz-Hözl C, Pajk W, Ulmer H, Hengl C, Dünser M, et al. Microcirculatory parameters after isotonic and hypertonic colloidal fluid resuscitation in acute hemorrhagic shock. *J Trauma* 2009;66:337–45.
- [40] Zakaria el R, Tsakadze NL, Garrison RN. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Surgery* 2006;140:579–87.
- [41] Luh EH, Shackford SR, Shatos MA, Pietropaoli JA. The effects of hyperosmolarity on the viability and function of endothelial cells. *J Surg Res* 1996;60:122–8.
- [42] Vachharajani V, Vital S, Russell J, Granger DN. Hypertonic saline and the cerebral microcirculation in obese septic mice. *Microcirculation* 2007;14:223–31.
- [43] Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, Hutchinson PJ, Matta BF, Kirkpatrick PJ. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 2005;95:123–7.
- [44] Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1998;80:210–20.
- [45] Toung TJ, Chen CH, Lin C, Bhardwaj A. Osmotherapy with hypertonic saline attenuates water content in brain and extracerebral organs. *Crit Care Med* 2007;35:526–31.
- [46] Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH, Rowley WR, Peters RM, Virgilio RW, et al. Hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. *Surgery* 1983;94:41–51.
- [47] Gurfinkel V, Poggetti RS, Fontes B, da Costa Ferreira Novo F, Birolini D. Hypertonic saline improves tissue oxygenation and reduces systemic and pulmonary inflammatory response caused by hemorrhagic shock. *J Trauma* 2003;54:1137–45.
- [48] Schroth M, Plank C, Meissner U, Eberle KP, Weyand M, Cesnjevar R, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics* 2006;118:76–84.
- [49] de Carvalho H, Matos JA, Bouskela E, Svensjö E. Vascular permeability increase and plasma volume loss induced by endotoxin was attenuated by hypertonic saline with or without dextran. *Shock* 1999;12:75–80.
- [50] Zeynalov E, Chen CH, Froehner SC, Adams ME, Ottersen OP, Amiry-Moghaddam M, et al. The perivascular pool of aquaporin-4 mediates the effect of osmotherapy in postischemic cerebral edema. *Crit Care Med* 2008;36:2634–40.
- [51] Radhakrishnan RS, Shah SK, Lance SH, Radhakrishnan HR, Xue H, Radhakrishnan GL, et al. Hypertonic saline alters hydraulic conductivity and up-regulates mucosal/submucosal aquaporin 4 in resuscitation-induced intestinal edema. *Crit Care Med* 2009;37:2946–52.
- [52] Ciesla DJ, Moore EE, Biffl WL, Gonzalez RJ, Silliman CC. Hypertonic saline attenuation of the neutrophil cytotoxic response is reversed upon restoration of normotonicity and reestablished by repeated hypertonic challenge. *Surgery* 2001;129:567–75.
- [53] Rhee P, Wang D, Ruff P, Austin B, DeBrau S, Wolcott K, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med* 2000;28:74–8.
- [54] Oreopoulos GD, Hamilton J, Rizoli SB, Fan J, Lu Z, Li YH, et al. In vivo and in vitro modulation of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression by hypertonicity. *Shock* 2000;14:409–14.
- [55] Deitch EA, Shi HP, Feketeova E, Hauser CJ, Xu DZ. Hypertonic saline resuscitation limits neutrophil activation after trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2003;19:328–33.
- [56] Angle N, Hoyt DB, Coimbra R, Liu F, Herdon-Remelius C, Loomis W, et al. Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock* 1998;9:164–70.
- [57] Papia G, Burrows LL, Sinnadurai S, Marshall JC, Tawadros PS, Kapus A, et al. Hypertonic saline resuscitation from hemorrhagic shock does not impair the neutrophil response to intraabdominal infection. *Surgery* 2008;144:814–21.
- [58] Chen LW, Huang HL, Lee IT, Hsu CM, Lu PJ. Hypertonic saline enhances host defense to bacterial challenge by augmenting toll-like receptors. *Crit Care Med* 2006;34:1758–68.
- [59] Shields CJ, O'Sullivan AW, Wang JH, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Hypertonic saline enhances host response to bacterial challenge by augmenting receptor-independent neutrophil intracellular superoxide formation. *Ann Surg* 2003;238:249–57.
- [60] Oreopoulos GD, Bradwell S, Lu Z, Fan J, Khadaroo R, Marshall JC, et al. Synergistic induction of IL-10 by hypertonic saline solution and lipopolysaccharides in murine peritoneal macrophages. *Surgery* 2001;130:157–65.
- [61] Kølsen-Petersen JA. Immune effect of hypertonic saline: fact or fiction? *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:667–78.
- [62] Hatanaka E, Shimomi FM, Curi R, Campa A. Sodium chloride inhibits cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated human neutrophils and mononuclear cells. *Shock* 2007;27:32–5.
- [63] Rotstein OD. Novel strategies for immunomodulation after trauma: revisiting hypertonic saline as a resuscitation strategy for hemorrhagic shock. *J Trauma* 2000;49:580–3.

- [64] Brasel KJ, Bulger E, Cook AJ, Morrison LJ, Newgard CD, Tisherman SA, et al. Hypertonic resuscitation: design and implementation of a prehospital intervention trial. *J Am Coll Surg* 2008;206:220–32.
- [65] Strandvik GF. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia* 2009;64:990–1003.
- [66] Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1350–7.
- [67] Bulger EM, Jurkovich GJ, Nathens AB, Copass MK, Hanson S, Cooper C, et al. Hypertonic resuscitation of hypovolemic shock after blunt trauma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2008;143:139–48.
- [68] Oda J, Ueyama M, Yamashita K, Inoue T, Noborio M, Ode Y, et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *J Trauma* 2006;60:64–71.
- [69] Hannemann L, Reinhart K, Korell R, Spies C, Bredle DL. Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock* 1996;5:130–4.
- [70] Muller L, Lefrant JY, Jaber S, Louart G, Mahamat A, Ripart J, et al. Effets hémodynamiques du sérum salé hypertonique au cours du choc septique et du sepsis sévère. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:575–80.
- [71] Oliveira E, Weingrter R, Oliveira ES, Sant'Anna UL, Cardoso PR, Alves FA, et al. Hemodynamic effects of dextran-hypertonic saline solution in sepsis. *Shock* 1996;6:31.
- [72] Fang ZX, Li YF, Zhou XQ, Zhang Z, Zhang JS, Xia HM, et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. *BMC Infect Dis* 2008;8:50.
- [73] Krieter H, Denz C, Janke C, Bertsch T, Luiz T, Ellinger K, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions reduce the release of cardiac troponin I and s-100 after successful cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Anesth Analg* 2002;95:1031–6.
- [74] Bender R, Breil M, Heister U, Dahmen A, Hoeft A, Krep H, et al. Hypertonic saline during CPR: Feasibility and safety of a new protocol of fluid management during resuscitation. *Resuscitation* 2007;72:74–81.
- [75] Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459–66.
- [76] Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD002045.
- [77] Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U. S. A. Multicenter Trial. *Ann Surg* 1991;213:482–91.
- [78] Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quigley J, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000;28:1144–51.
- [79] 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;34:622–33.
- [80] Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, Treat RC, Bessey PQ, Rue LW. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 1995;221:543–54.