

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2009

Thèse n° 3163/1

**COMPARAISON HEA 6% 130/0.4 VERSUS SANG TOTAL
BASEE SUR LA VARIABILITE DES INDICES HEMODYNAMIQUES.
ETUDE EXPERIMENTALE ANIMALE
AU COURS DE LA REANIMATION DU CHOC HEMORRAGIQUE.**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2009

par

Dominique BELCOUR

née le 20 juin 1979 à Aurillac (15)



Directeur de Thèse

Madame le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT	Président
Monsieur le Professeur Pierre BEAULIEU	Juge
Monsieur le Professeur Pierre FEISS	Juge
Monsieur le Professeur Philippe VIGNON	Juge
Monsieur le Docteur Alexandre LE GUYADER	Juge
Monsieur le Docteur Frédéric BELLEC	Membre invité
Monsieur le Docteur Claude-Yves COUQUET	Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (Sur 31/08/2013)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (Sur 31/08/2010)
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)
BOURTHOMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUNALOT Benoît
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre
MOUNIER Marcelle
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François
WEINBRECK Nicolas

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
 PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 THERAPEUTIQUE
 PHYSIOLOGIE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE
 MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

A notre jury de thèse,

Madame le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef de Service,

Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale.

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Vous avez dirigé ce travail et par vos conseils précieux, vos remarques pertinentes et votre disponibilité, vous nous avez accompagnée dans sa réalisation.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude pour l'encadrement et les connaissances que vous nous avez apportées.

Monsieur le Professeur Pierre BEAULIEU,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale.

Récemment arrivé dans le service, vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.
Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

**Monsieur le Professeur Pierre FEISS,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale.**

Vous avez guidé nos premiers pas en Anesthésie et nous avez accompagnée tout au long de notre internat.

Pendant notre formation nous avons pu bénéficier de la qualité de votre enseignement et de la richesse votre savoir.

Soyez assuré de notre plus profond respect et de notre grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur Philippe VIGNON,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Réanimation Médicale.

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.

Tes qualités d'enseignement, ta passion pour l'hémodynamique ont fait de mes stages en Réanimation des moments forts de mon internat.

C'est un honneur de te voir juger ce travail. Sois ici remercié pour tout ce que tu m'as apporté.

**Monsieur le Docteur Alexandre LE GUYADER,
Maitre de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier,
Service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire.**

Lors de mon passage dans le service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, j'ai apprécié travailler à tes côtés et j'ai pu découvrir tes qualités, tant ta gentillesse que tes grandes compétences.

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Sois assuré de ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Docteur Frédéric BELLEC,
Assistant Spécialiste,
Réanimation Polyvalente.

J'ai essayé, comme j'ai pu, de poursuivre le travail que tu avais commencé, tâche difficile quand on sait quelles sont tes connaissances et ta rigueur professionnelle.

J'ai suivi tes traces tout au long de mon internat, tu fais partie de ces « compagnons de route » avec qui j'ai tant partagé et que je regrette tant...

C'est un grand bonheur de te compter dans mon jury de thèse. Merci.

Monsieur le Docteur Claude-Yves COUQUET,
Docteur en Médecine Vétérinaire,
Directeur du Laboratoire Départemental Vétérinaire.

Par votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse vous nous avez été d'un grand secours lors de l'élaboration de la partie pratique de cette thèse.

Vous avez accepté de siéger dans ce jury et de juger ce travail.

Pour tout cela nous vous remercions.

A Pascal,

Tout simplement.....Le reste tu le sais déjà.

A mes parents,

A Pascal, Laurent et Arnaud,

A Reine,

A la mémoire de mes autres grands-parents,

A ma famille,

Avec toute mon affection.

A Yvette, Christian, Irène, et le reste de la famille Peuch/Leix

Qui ont accepté l'usselloise auvergnate que je suis dans le sud de la Corrèze.....

A mes Z'amis et à leurs petits, Mylène, Domi et Juliette, Caro, Nico, Charles et Morgane, Schtephff et Cécile, Tony et Mélanie, Mac et Anne-Laure, Magalie

Tout ce que je souhaite c'est de continuer le chemin qu'on a commencé ensemble il y a dix ans (et plus pour certaines)...pour de nombreuses années encore !

A la famille Quet

Pour tous les bons moments passés et à venir....

A Virgine, Eddy et Elisa,

A Alej, Matthieu et Chloé,

A Tanja,

Les années de médecine, aussi longues soient-elles, permettent de créer de belles amitiés.....Vous comptez tellement.....

Aux colocs, Sabina et Alexy,

6 mois de parenthèse réunionnaise, 6 mois de bons moments (dont bien sûr frites/bouchons/samoussas/gratins), 6 mois bien trop courts !!!

A Nathalie et Anne-Laure,

Au-delà de nos relations professionnelles chefs/interne, vous m'avez aidée à me construire. Merci pour tout. Vous me manquez...

A mes co-internes, de Limoges ou de l'Océan Indien, anesthésistes ou pas

Pour tout ce qu'on a vécu ensemble, la solidarité dans les moments de doute, la bonne humeur et les fous rires malgré, envers et contre tout.....

Et un grand merci aux amateurs de cochons : Charles, Marie, Cathy, Rémy (et puis Fred, Alex, et Tanga).....Je n'oublierais jamais !!!!!

A mes aînés d'ici et d'ailleurs,

Je tente maladroitement de marcher sur vos pas. J'ai tant appris à vos côtés. Merci.

Aux médecins du service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges,

Et plus particulièrement à Bruno, Nicolas et Jean-Bernard,

La qualité du travail dans votre service, de vos enseignements tant théoriques qu'au lit du malade et votre rigueur ont fait de mes semestres en Réanimation une pierre angulaire de ma formation. Merci.

Au personnel du service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges,

Et plus particulièrement aux box 1 et 2,

Merci d'être là, au quotidien, disponibles, efficaces et indispensables. Travailler à vos côtés est un vrai bonheur.

Aux médecins anesthésistes du CHU de Limoges,

Vous m'avez fait et vu grandir. J'ai appris les bases de ce métier si passionnant à vos côtés. L'apprentissage au quotidien dans un esprit de compagnonnage est ce qui fait la force de notre spécialité. Merci.

Au personnel du service d'anesthésie du CHU de Limoges, IADEs, IDEs, secrétaires, aides-soignants et ASHs

Tant de moments passés ensemble, difficiles parfois, de jour comme de nuit, au bloc ou au réveil, en garde ou pas, en salle ou au café (il faut bien l'admettre...)...et au final plein de bons souvenirs !

Aux médecins du service de Réanimation polyvalente, CHR Félix Guyon, Saint Denis de la Réunion

J'ai tant appris auprès de vous, équipe dynamique, accueillante, et simple... J'ai pu m'imprégner, durant le stage, de vos univers si différents et si complémentaires. Merci d'avoir fait de ce semestre un moment impérissable.

Au personnel du service de Réanimation Polyvalente, CHR Félix Guyon, Saint Denis de la Réunion.

A 9 000 kms de Limoges se trouvent une secrétaire, des IDEs et des aides soignants qui m'ont si bien accueillie que j'ai eu le plus grand mal à partir..... Merci pour tout !!!

Au Docteur Villate, au Docteur Marchand, au Docteur Ponson, au Docteur Haddad, au Docteur Landreau, médecins anesthésistes, CH de Saint Junien

J'ai pu faire brièvement partie de votre équipe. Vous m'avez fait partager vos connaissances et vos expériences dans l'ambiance familiale de cet hôpital où il fait si bon travailler. Ce fut un réel plaisir de vous rencontrer. Merci pour tout...

Au service d'anesthésie et au personnel du bloc opératoire de l'hôpital de St Junien,

La famille Je me suis sentie bien parmi vous et ce dès le premier jour, où encore déboussolée par le décalage horaire et le changement climatique, j'ai atterri dans votre univers.

Merci de tous ces moments passés avec vous, de toutes vos attentions, de votre gentillesse. Surtout restez comme vous êtes !

A Marie-Jeanne et au personnel du Laboratoire Départemental,

Merci de m'avoir permis de mener à bien ce travail par votre disponibilité et votre gentillesse.

Aux cochons, morts prématurément pour la science,

Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible.....

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
GENERALITES.....	21
I Solutés de remplissage vasculaire.....	22
1. Rappels physiologiques.....	22
2. Choix d'un soluté de remplissage vasculaire.....	23
3. Colloïdes.....	27
4. Cristalloïdes.....	52
II Remplissage vasculaire.....	56
1. Rappels sur la volémie.....	56
2. Hypovolémie : définitions.....	57
3. Conséquences physiopathologiques de l'hypovolémie.....	58
4. Objectifs du remplissage vasculaire.....	59
5. Critères prédictifs de l'efficacité du remplissage.....	60
III Choc hémorragique.....	66
1. Physiopathologie du choc hémorragique.....	66
2. Diagnostic du choc hémorragique.....	74
3. Réanimation du choc hémorragique.....	75
MATERIEL ET METHODES.....	94
1. Objectifs et critères d'évaluation.....	94
1.1. Objectif principal.....	94
1.2. Objectif secondaire.....	94
2. Protocole d'intervention.....	94
2.1. Intérêt du modèle animal.....	94
2.2. Préparation de l'animal.....	95
2.3. Anesthésie.....	95
2.4. Monitoring.....	96
2.5. Déroulement du protocole.....	96
3. Cahier d'observation.....	99
4. Analyse statistique.....	101
5. Considérations éthiques.....	101
RESULTATS.....	102
1. Données générales.....	102
2. Comparaison des taux de restitution nécessaires entre les deux groupes.....	105
3. Comparaison de la variation des indices dynamiques entre les deux groupes.....	108
4. Comparaison de la variation des indices statiques et cliniques.....	111
5. Comparaison de la variation des indices biologiques.....	118
DISCUSSION.....	122
1. Les modèles expérimentaux.....	122
1.1. Présentation des modèles expérimentaux.....	122
1.2. Limites de l'expérimentation animale.....	124
2. Analyse critique de nos principaux résultats.....	124
2.1. Modèle de choc hémorragique.....	124
2.2. Objectif principal.....	125

2.3. Objectif secondaire	126
3. Comparaisons à la littérature.....	127
3.1. Paramètres hémodynamiques et biologiques chez le porc.....	127
3.2. Utilisation des indices dynamiques.....	128
3.3. Réanimation du choc hémorragique.....	129
4. Intérêts et limites de l'étude	130
4.1. Etude expérimentale	130
4.2. Intérêt du modèle animal	131
4.3. Un travail expérimental adapté à la clinique	131
4.4. Deux populations non comparables dès le départ	132
4.5. Sources d'erreur.....	133
5. Implications cliniques	135
CONCLUSION	136
BIBLIOGRAPHIE.....	138

LISTE DES ABREVIATIONS

- PSL** : produits sanguins labiles
CaO₂ : contenu artériel en oxygène
Da : daltons
GdS : gaz du sang
DS : degré de substitution molaire
EtCO₂ : concentration de CO₂ dans les voies aériennes supérieures en fin d'expiration
ETT : échographie trans-thoracique
EO₂ : extraction tissulaire de l'oxygène
FC : fréquence cardiaque
FTc : temps d'éjection ventriculaire gauche corrigé
GFM : gélatine fluide modifiée
GPU : gélatine à pont d'urée
HEA : hydroxyéthyl-amidon
NO : oxyde nitrique
PA : pression artérielle
PAD : pression artérielle diastolique
PAM : pression artérielle moyenne
PAS : pression artérielle systolique
PAPm : pression moyenne de l'artère pulmonaire
PAPO : pression de l'artère pulmonaire d'occlusion
PFC : plasma frais congelé
PSLCO₂ : pression partielle sublinguale en CO₂
PM : poids moléculaire
PMn : poids moléculaire en nombre
PMp : poids moléculaire en poids
PO₂ : pression partielle en oxygène
PCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone
POD : pression de l'oreillette droite

PP : pression artérielle pulsée
PPmax : valeur maximale de la pression pulsée
PPmin : valeur minimale de la pression pulsée
PRV : produit de remplissage vasculaire
PSmax : valeur maximale de la pression artérielle systolique
PSmin : valeur minimale de la pression artérielle systolique
PSM : pression systémique moyenne
PVC : pression veineuse centrale
RAI : recherche d'agglutinines irrégulières
SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
ScvO₂ : saturation veineuse centrale en oxygène
SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale
SSH : sérum salé hypertonique
STDVG : surface télé-diastolique du ventricule gauche
STDVD : surface télé-diastolique du ventricule droit
SRV : soluté de remplissage vasculaire
StO₂ : saturation tissulaire en oxygène
SvO₂ : saturation en oxygène du sang veineux mêlé
TaO₂ : transport artériel en oxygène
TCA : temps de céphaline activée
TP : taux de prothrombine
TSM : taux de substitution molaire
VCI : veine cave inférieure
VCS : veine cave supérieure
VES : volume d'éjection systolique
VESVG : volume d'éjection systolique du ventricule gauche
VO₂ : consommation tissulaire en oxygène
VTDVG : volume télé-diastolique du ventricule gauche
ΔPS : variation respiratoire de la pression artérielle systolique
Δdown : variation respiratoire de la composante down de la pression artérielle systolique
Δup : variation respiratoire de la composante up de la pression artérielle systolique
ΔPP : variation respiratoire de la pression artérielle pulsée
ΔVES : variation respiratoire du volume d'éjection systolique

INTRODUCTION

Le choc hémorragique est la principale cause de décès dans les vingt quatre premières heures chez le polytraumatisé. Il est caractérisé par une diminution aigüe et durable de la perfusion tissulaire liée à la réduction de la masse sanguine circulante. La réanimation initiale doit optimiser la pression de perfusion et le débit sanguin régional afin de rétablir l'équilibre entre les apports et les besoins tissulaires en oxygène, le but ultime étant de prévenir les phénomènes de dysoxie cellulaire. Une stratégie de remplissage vasculaire précoce et efficace est donc un élément déterminant du pronostic vital. Elle ne représente cependant qu'une prise en charge d'urgence dans l'attente du contrôle définitif de la situation hémorragique.

L'optimisation volémique initiale passe par l'administration de solutés de remplissage vasculaire, dans l'attente de la transfusion de produits sanguins labiles (PSL). Dans la littérature, des divergences existent au sujet du moment d'administration, de la nature (cristalloïdes ou colloïdes) et du volume des solutés de remplissage vasculaire (SRV) à employer.

La réanimation initiale du choc hémorragique impose de maîtriser le remplissage vasculaire. Le risque de majoration d'un saignement est en effet à redouter, aucun geste d'hémostase n'ayant été réalisé. L'appréciation subjective des pertes sanguines est toujours fausse. L'évaluation du statut hémodynamique est une priorité tant pour faire un diagnostic précoce de choc hémorragique que pour l'appréciation de la qualité de la réanimation entreprise. Le monitoring hémodynamique basé sur l'analyse de la courbe de pression artérielle permet de prédire la réponse au remplissage vasculaire et apparaît utile pour guider la prise en charge de l'hypovolémie.

A partir d'un modèle porcin de choc hémorragique contrôlé, nous avons comparé l'impact hémodynamique d'une stratégie de remplissage vasculaire précoce à base de colloïde type hydroxyéthyl-amidon (HEA 6% 130/0,4) à celui de la transfusion de sang total. Il s'agit de savoir si le remplissage vasculaire rapide par colloïdes induit une normalisation aussi rapide et durable des critères hémodynamiques d'hypovolémie que la transfusion.

Après un rappel concernant les solutés et les modalités de remplissage vasculaire, illustrés par quelques éléments bibliographiques, nous décrirons le choc hémorragique. Nous expliquerons ensuite notre protocole d'expérimentation. A l'issue de la présentation de nos résultats, nous discuterons ceux-ci en regard de la bibliographie.

GENERALITES

I Solutés de remplissage vasculaire

Ce chapitre décrit, après quelques rappels, les différents types de SRV disponibles actuellement. Nous verrons les polémiques actuelles autour de l'utilisation des hydroxyéthylamidons (HEA), produits utilisés dans notre étude.

1. Rappels physiologiques

1.1. Compartiments liquidiens

L'eau représente 60% du poids du corps chez l'adulte (le pourcentage varie avec l'âge) et se répartit en trois compartiments : les secteurs intracellulaire, interstitiel et vasculaire. L'eau du secteur intracellulaire représente 70% de l'eau totale du corps et 40% du poids du corps. L'eau du secteur extracellulaire représente 28% de l'eau totale du corps répartie entre les secteurs interstitiel (21%) et vasculaire (7%). Les 2% restant de l'eau totale représentent les volumes des sécrétions, des liquides digestifs et du liquide céphalo-rachidien. Les secteurs intra et extracellulaires sont séparés par la membrane cellulaire perméable à l'eau mais imperméable aux grosses molécules, rendant différente la composition ionique de ces deux compartiments. La membrane capillaire qui sépare les secteurs interstitiel et vasculaire est perméable à l'eau, aux ions mais pas aux grosses molécules. La composition ionique de ces deux compartiments est identique, mais la concentration en protéine est très supérieure dans le secteur intravasculaire. Ces protéines restent dans le compartiment vasculaire sont à l'origine de la pression oncotique tendant à maintenir l'eau dans le vaisseau. A l'état normal, cette pression oncotique est assurée à 70% par l'albumine.

Les échanges entre les secteurs intra et extra cellulaires sont dépendants des concentrations en ions K^+ et Na^+ qui sont respectivement les ions prépondérants dans l'osmolarité des secteurs intra et extracellulaires. Une variation de l'osmolarité entraîne un transfert d'eau pour rétablir l'équilibre osmotique.

1.2. Loi de Starling

Elle définit les facteurs déterminant les mouvements des fluides entre les compartiments vasculaires et interstitiels.

C'est un modèle décrit depuis 1896. En résumé, le gradient de pression hydrostatique, tendant à faire fuir l'eau vers le secteur interstitiel, s'oppose à un gradient de pression oncotique qui retient l'eau dans le secteur vasculaire, la résultante étant un flux physiologique du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel lui-même compensé par l'adaptation du débit lymphatique.

La Loi de Starling comprend également les caractéristiques de perméabilité de la paroi du capillaire: la conductance hydraulique (capacité à laisser passer l'eau), la surface d'échange et un coefficient multiplicateur appelé coefficient de réflexion des macromolécules reflétant la capacité de la membrane à laisser passer les macromolécules.

$$Q_f = K [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma d(\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

Q_f : débit de filtration

K : conductance hydraulique ou coefficient de filtration capillaire

σd : coefficient de réflexion de la barrière face aux molécules

$P_{mv} - P_{pmv}$: différence entre les pressions hydrostatiques microvasculaire et pérимicrovasculaire

$\pi_{mv} - \pi_{pmv}$: différence entre les pressions oncotiques microvasculaire et pérимicrovasculaire

2. Choix d'un soluté de remplissage vasculaire

2.1. Introduction

L'administration de solutés de remplissage vasculaire (SRV) répond habituellement aux premières exigences et conditions de prise en charge thérapeutique des patients en situation critique. L'objectif de la prescription de SRV est l'amélioration des conditions de circulation générale et régionale. Dans ces indications, les solutés les plus couramment prescrits sont les cristalloïdes, les colloïdes de synthèse tels que les gélatines, les HEA et l'albumine. Le choix d'un SRV n'est pas systématiquement orienté vers un produit donné, mais doit tenir compte de plusieurs critères qui peuvent parfois expliquer l'intérêt de l'association dans le temps de plusieurs produits.

Les données qui doivent être discutées et/ou évaluées avant le choix d'un SRV sont : les capacités des solutés à rester en intravasculaire et sous quelles contraintes et, dans une même famille de produits, quels sont ceux qui sont les plus performants dans le temps en fonction des objectifs recherchés, l'étiologie de l'hypovolémie, le degré d'altération de la

membrane capillaire et ses conséquences sur la survenue d'œdèmes viscéraux, les effets secondaires des solutés dans le temps sur l'hémostase, les œdèmes viscéraux ou les fonctions viscérales, le coût du traitement par rapport à l'efficacité.

Après administration intraveineuse, un soluté va se répartir dans les différents secteurs hydriques de l'organisme en fonction de gradients de pressions hydrostatiques et/ou osmotiques.

De multiples facteurs vont conditionner l'expansion volémique d'un soluté : son pouvoir oncotique, sa forme, sa taille, son degré de dispersion, son poids moléculaire, sa concentration, son degré de substitution, et son taux de substitution molaire. Ces caractéristiques physicochimiques vont interférer avec la perméabilité du capillaire et les mouvements de l'albumine endogène. Ces relations sont modulées par les métabolismes et catabolismes propres des différents solutés. Les notions de remplissage vasculaire et de volémie évoluent donc dans le temps. Cette temporalité est la résultante de multiples paramètres dont les trois principaux sont : la pérennisation des déperditions liquidiennes et/ou sanguines, la durée de vie intravasculaire des substituts du plasma, le métabolisme du plasma et de l'albumine endogènes.

2.2. Notions pharmacologiques conditionnant le choix

Les acteurs conditionnant l'expansion volémique initiale sont :

La pression oncotique

A concentrations égales, les solutés dont le poids moléculaire (PM) en nombre (PM moyen des molécules oncotiquement actives) est plus faible, développent une pression oncotique plus grande. Les solutés à concentration élevée de molécules de faible PM en nombre seront, pour l'expansion volémique initiale, les plus efficaces.

Le volume perfusé

Le volume de la perfusion de colloïde influence peu la pression oncotique plasmatique, au contraire des cristalloïdes.

La concentration

Plus la concentration en colloïde du soluté perfusé augmente, moins l'extravasation vasculaire de celui-ci est importante et plus l'appel d'eau et de Na de l'espace interstitiel est fort.

La vitesse de perfusion

La vitesse de perfusion joue un rôle important sur l'efficacité hémodynamique immédiate de

la perfusion d'un colloïde. L'expansion volémique initiale augmente avec la vitesse de perfusion pour un même volume perfusé [13]. Globalement, pour optimiser le remplissage vasculaire au cours d'un état d'hypovolémie, la vitesse de perfusion d'un colloïde doit se situer au dessus de 25 ml/min. Pour les solutés cristalloïdes, la rapidité d'administration de grands volumes de solutés s'accompagne également d'une augmentation des volumes de diffusion dans les espaces extravasculaires.

Les facteurs conditionnant l'évolution de l'expansion volémique sont :

La perméabilité capillaire

Une atteinte des capillaires va laisser passer des molécules dont la taille est inférieure à 35 Å, ce qui veut dire que l'espace interstitiel va se saturer en petites molécules colloïdales.

Le PM moyen et dispersion du soluté

Le devenir des colloïdes dans l'organisme est essentiellement conditionné par leur degré de dispersion et leur PM en nombre, c'est-à-dire le PM des molécules qui sont les plus nombreuses comme étant osmotiquement actives.

Les taille et forme des molécules

L'encombrement et la taille de la molécule sont étroitement dépendants de sa forme. Ainsi, les HEA qui ont une forme globulaire traversent plus facilement la barrière capillaire que des molécules à encombrement linéaire, comme les dextrans.

La pression hydrostatique

La pression hydrostatique joue un rôle essentiel dans la perméabilité vasculaire : plus la pression hydrostatique est élevée, plus la perméabilité vasculaire augmente.

Les mouvements de l'albumine endogène

A moyen terme, la volémie est maintenue fonctionnelle en grande partie grâce à l'équilibre et aux mouvements de l'albumine entre le milieu vasculaire et le milieu interstitiel, via la circulation lymphatique. En situation physiologique habituelle de perméabilité capillaire, 10 % du pool plasmatique d'albumine endogène passent, toutes les deux heures, dans le secteur interstitiel. Le débit lymphatique équilibre en permanence le taux sanguin d'albumine et rétablit, en quelques heures, la volémie en situation de déperdition vasculaire modérée. Le taux sanguin d'albumine est régulé très précocement par les pertes sanguines et par des variations de certains facteurs comme : les pressions hydrostatiques intravasculaires et interstitielles, la perméabilité capillaire, le retour lymphatique, et le métabolisme de l'albumine.

2.3. Résultats d'enquête de pratique

La politique de choix d'un produit de remplissage vasculaire (PRV) dépend de multiples facteurs. L'étude CRYCO, réalisée auprès de 577 médecins réanimateurs du monde entier, indique que les cristalloïdes ne sont utilisés seuls que par 17 % des médecins et les colloïdes seuls que chez 18 % des praticiens répondants. Ainsi, 65 % des prescripteurs de PRV utilisent à la fois cristalloïdes et colloïdes. Le choix est modulé en fonction des situations pathologiques. Parmi les colloïdes, les amidons sont les colloïdes de choix dans toutes les situations pathologiques. Les modifications récentes de prescriptions concernent l'abandon de l'albumine en première intention et l'utilisation des amidons comme première ligne de traitement chez 15 % des praticiens répondants. Les arguments motivant le choix des PRV expliquent les réponses. Effectivement, la rapidité de l'expansion volémique est considérée comme le principal critère pour les médecins prescripteurs. Les réponses sont contrastées selon qu'elles émanent de médecins prescripteurs ou non de colloïdes. Les non-prescripteurs de colloïdes redoutent, dans 92 % des cas, des effets indésirables mais ne pensent pas prendre plus de risque de surcharge pulmonaire qu'avec les colloïdes ¹.

2.4. Comment choisir ?

Le remplissage vasculaire pose en pratique trois questions principales : quand, combien et avec quoi ? La troisième de ces questions renvoie invariablement aux critères de choix entre colloïdes et cristalloïdes mais aussi, au sein de chacune de ces deux classes médicamenteuses, au choix de la solution de remplissage. Le pragmatisme pourrait se référer aux plus récentes méta-analyses sur le sujet et clore le débat puisqu'elles ne montrent pas de différence en termes de mortalité entre les différents solutés; les moins chers (les cristalloïdes) seraient donc ceux à toujours utiliser. Il faut cependant affiner la réflexion en prenant en compte, au minimum, les différents contextes cliniques et des critères de jugement moins ambitieux que la mortalité. Les critères de choix sont les propriétés pharmacologiques des différentes solutions disponibles. En pratique, les éléments supposés pertinents sont le pouvoir d'expansion volémique et les effets indésirables propres à chaque médicament. Les caractéristiques pharmacologiques des différentes solutions permettent en fait non pas d'opposer cristalloïdes et colloïdes mais de privilégier l'un et/ou puis l'autre en fonction des circonstances cliniques. Dans le cadre spécifique du remplissage vasculaire en urgence, l'obtention précoce d'objectifs thérapeutiques est probablement un élément plus déterminant que le choix de la solution à utiliser.

Il existe actuellement deux types de solutés de remplissage, les cristalloïdes et les colloïdes (de synthèse ou naturels).

Le plasma frais congelé (PFC) ne doit pas être considéré comme un produit de remplissage mais comme un PSL destiné au traitement de certains troubles de la coagulation. Même si la transfusion de PFC a un effet d'expansion volémique évident, ses indications sont règlementairement limitées à la correction de déficits en facteurs de coagulation responsables d'un saignement ou d'un risque hémorragique.

3. Colloïdes

On distingue les colloïdes naturels (solutions d'albumine) et les colloïdes de synthèse (gélatines, dextrans et HEA). Les dextrans ne sont plus prescrits en France (risque anaphylactique extrêmement élevé, effet majeur sur l'hémostase primaire et sur la fibrinolyse).

L'efficacité des colloïdes repose sur leur pouvoir oncotique qui n'est pas proportionnel à leur PM ou à leur taille mais au nombre de molécules.

3.1. Physicochimie

3.1.1. Masse moléculaire ou PM (PM)

Les solutions colloïdales de synthèse sont composées de molécules aux PM variables, d'où leur dénomination de solutions poly dispersées. Classiquement, elles sont caractérisées par leur PM moyen «en poids» (PMp ou Mw) qui est la moyenne arithmétique du PM des différentes molécules présentes dans la solution.

$$M_w = \frac{\sum n_i \{M(i)\}^2}{\sum n_i(i)}$$

La dispersion des molécules de PM différents ne préjuge pas de leur efficacité oncotique qui ne dépend que du nombre et de la taille des molécules. Un autre paramètre doit donc définir ces solutions pour mieux les caractériser, c'est le PM moyen «en nombre» (PMn ou Mn). Celui-ci correspond au PM moyen des molécules oncotiquement actives et à l'indice de polydispersion qui est en fait le rapport entre le PMp sur le PMn.

$$M_n = \frac{\sum n_i M(i)}{\sum n_i}$$

Les molécules de grandes tailles jouent un rôle majeur dans la détermination du PMp, mais elles sont souvent en faible nombre ; elles n'ont donc qu'un rôle limité dans la détermination du PMn. Le PMp sera donc toujours supérieur au PMn. La pression osmotique colloïdale (ou pression oncotique) d'une solution ne dépend pas du poids des molécules constitutives, mais du nombre des molécules dissoutes. C'est donc le PMn qui représente le poids moyen des molécules oncotiquement actives. L'indice de dispersion des poids moléculaires d'une solution est le meilleur critère indicateur de la durée de l'expansion volémique de la solution colloïdale.

3.1.2. Viscosité d'une solution

Les solutions colloïdales sont plus visqueuses que l'eau. La viscosité est une grandeur qui caractérise la résistance d'un fluide à la déformation ou au cisaillement. La viscosité intrinsèque d'une solution polydispersée est la viscosité de cette solution quand on fait tendre sa concentration vers zéro. Elle est étroitement liée à la taille et à la forme des molécules dans un solvant donné. A PM égal, les molécules du type gélatines, sont plus encombrantes et ont une viscosité intrinsèque plus élevée que les molécules type albumine ou HEA. La viscosité varie également avec la concentration de la solution. Ainsi, pour un même colloïde, elle exprime des viscosités différentes en fonction de leur concentration. Certaines molécules, comme les gélatines, ont des viscosités naturelles très élevées, ce qui explique l'impossibilité à les conditionner à des concentrations supérieures à 5 %. En pratique clinique, la perfusion de ces solutés va hémodiluer le sang total. L'effet premier de cette hémodilution est une diminution de la viscosité.

3.2. Albumine

3.2.1. Caractéristiques générales

La réserve corporelle de ce colloïde naturel est de 300 à 400 grammes pour un homme de 70 kg. 30 à 40 % de l'albumine se situe dans le secteur plasmatique. La production de l'albumine est hépatique, l'albuminémie est de 40 g/L. Le PM de l'albumine est de 69 000 daltons. Elle est constituée de 575 acides aminés. Elle est l'élément constitutif essentiel des protéines plasmatiques. Elle exerce un pouvoir oncotique et assure parallèlement une fonction de ligand, permettant l'épuration et le transport de certaines substances (médicaments, hormones, électrolytes,...). La demi-vie plasmatique de l'albumine est de 16 heures.

Les solutions d'albumine humaine sont obtenues par fractionnement du plasma sanguin et chauffage. Elles entrent dans la catégorie des médicaments dérivés du sang et sont considérées comme le colloïde de référence. Il s'agit d'une solution monodispersée (molécules constitutives de PM identique). L'expansion volémique observée avec l'albumine humaine dépend de sa concentration.

L'albumine à 4 % (4g pour 100 ml) est légèrement hypo-oncotique au plasma et a donc un pouvoir théorique d'expansion volémique de 80 %. La durée d'expansion volémique est de 6 à 12 heures.

L'albumine à 20 % (20 g pour 100 ml) est très hyper-oncotique, son pouvoir d'expansion volémique est de 400 % mais se manifeste avec un certain délai.

3.2.2. Indications

En octobre 2000, l'agence européenne des médicaments a défini les indications thérapeutiques de l'albumine humaine à usage thérapeutique de la façon suivante : *« Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque la perte de volume a été démontrée, et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée. Le choix de l'albumine par rapport aux autres colloïdes de synthèse doit dépendre de la situation clinique de chaque patient en se basant sur les recommandations officielles de chaque pays. »*

L'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a établi des recommandations nationales en se basant sur les conclusions des deux consensus en la matière^{2 3}. Ainsi, dans le cadre du remplissage vasculaire il n'y a pas d'arguments cliniques privilégiant l'albumine par rapport aux autres solutés. Elle pourra être utilisée lorsqu'il y a contre indication ou échec aux autres alternatives thérapeutiques. La place de l'albumine comme soluté de remplissage en première intention est assez limitée.

Groupe I (indications reconnues)

Dans la cirrhose de l'adulte et de l'enfant dans les situations suivantes :

- Ascite tendue ou volumineuse, traitée par paracentèse de volume important (A)
- Infection spontanée du liquide d'ascite (A)
- Transplantation hépatique en périopératoire (A)
- Prévention de l'ictère nucléaire chez le nourrisson en cas d'hyperbilirubinémie menaçante (A)
- Hypoalbuminémie profonde et symptomatique chez le nouveau-né et le nourrisson (A)
- Troubles hémodynamiques du nouveau-né en cas d'hypovolémie non corrigée par le remplissage avec des cristalloïdes (A)
- Maladie congénitale de la bilirubine : hyperbilirubinémies libres menaçantes (maladie de Crigler-Najjar) (A)
- Remplissage vasculaire en présence d'un syndrome œdémateux majeur associé à une hypoalbuminémie profonde, notamment chez les patients en réanimation en dehors de la phase initiale de remplissage ; au cours de la GVH (A)
- Remplissage vasculaire de patients présentant une allergie aux gélatines et souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique sévère ou d'un trouble de la coagulation où les dextrans sont déconseillés (A)
- Remplissage vasculaire de la femme enceinte en situation de prééclampsie en présence d'une fuite protéique importante, démontrée par une hypoprotidémie (A)
- Syndromes néphrotiques associant insuffisance rénale aiguë (en particulier chez l'enfant) ou syndrome œdémateux sévère résistant aux diurétiques (C)

Groupe II (indications en cours d'évaluation)

- Syndrome hépato-rénal (B)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë avec œdème pulmonaire lésionnel chez un patient hypoalbuminémique (B)
- Patient fortement hypoalbuminémique recevant un ou plusieurs médicaments fortement fixés à l'albumine et à marge thérapeutique étroite

Groupe III (indications non reconnues)

- Adjuvant nutritionnel
 - Antioxydant (ischémie, chirurgie)
 - Hypotension perdiaalytique chez le patient hémodialysé chronique
-

Table 1 : Indications de l'albumine à 20%⁴.

Cotation adaptée de Sackett *et al.* (ANAES)

- Grade A : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve, notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;
- Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire, notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;
- Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts).

Pour mémoire, les indications générales de l'AMM (RCP) sont la restauration et le maintien du volume sanguin circulant lorsque l'hypovolémie a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée. Le choix de l'albumine de préférence à un colloïde artificiel dépend de la situation clinique du patient en se basant sur les recommandations officielles.

Groupe I (indications reconnues)

- Remplissage vasculaire lorsque les colloïdes artificiels sont contre-indiqués ou ont été utilisés à leur posologie maximale (A)
- Remplissage vasculaire chez la femme enceinte en situation de prééclampsie, en présence d'une fuite protéique importante, démontrée par une hypoprotidémie (A)
- Chez les brûlés graves (A)
- Au cours des échanges plasmatiques (A)
- Dans le syndrome de Lyell (A)

Groupe II (indications en cours d'évaluation)

- Remplissage vasculaire en réanimation pédiatrique

Groupe III (indications non reconnues)

- Hypotension des prématurés et nouveau-nés en réanimation
 - Traitement des polyglobulies néonatales lors des transfusions partielles avec une solution isotonique saline *versus* une solution d'albumine 5 %
 - Hypotension intradiaalytique
-

Table 2 : Indications de l'albumine à 4% (recommandations comedims APHP 2006)⁴.

3.3. Gélamines

Il existe deux grandes classes de gélamines : les gélamines fluides modifiées (GFM) et les gélamines à pont d'urée. Ces deux classes partagent globalement les mêmes caractéristiques pharmacologiques. Les GFM sont obtenues par hydrolyse de collagène d'origine bovine. Elles sont en solution dans du Ringer Lactate (Plasmion®) ou du chlorure de sodium à 0,9% (Gélofusine®). Les gélamines à pont d'urée (GPU) sont constituées de chaînes peptidiques de collagène liées entre elles par des ponts d'urée (Haemaccel®). Le PM des gélamines se situe aux alentours de 35 000 daltons. La concentration des solutions n'excède pas 3,5 à 4,5 %, afin de maintenir une fluidité compatible avec leur utilisation. Ces solutions sont donc hypotoniques et ne permettent qu'une expansion volémique de 80% du volume perfusé. 20 % de ces molécules sont de très petite taille et diffusent rapidement dans l'espace interstitiel puis de nouveau dans la circulation sanguine par l'intermédiaire de la circulation lymphatique. Leur demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 à 4 heures. Leur excrétion est urinaire et maximale dans les deux premières heures ce qui explique la courte durée d'expansion volémique. Leur pharmacocinétique est imprécise.

Les inconvénients sont principalement un risque anaphylactoïde six fois supérieur à celui de l'albumine et des HEA. Son incidence de survenue est de l'ordre de 9 à 28 pour 100 000 flacons pour les GFM et de 49 pour 100 000 flacons pour les GPU. Le mécanisme de ces réactions est lié soit à une histaminolibération non spécifique, soit à des immunoglobulines de type IgE antigélamines. Il n'existe aucun moyen de les prévenir. Des perfusions massives de gélamines peuvent provoquer une hémodilution avec baisse des taux des facteurs de coagulation et allongement du temps de saignement. Par ailleurs il est décrit un risque de diminution de l'agrégabilité plaquettaire et une interférence entre le récepteur GPIIb-IIIa et les GPU⁵. Les GPU, également très riches en calcium, ne doivent pas être administrées en cas d'hypercalcémie ou sur la même voie que les concentrés globulaires⁶. De plus, bien qu'elle n'ait jamais été rapportée, la possibilité de transmission d'agents infectieux non conventionnels (prions) ne peut totalement être exclue à partir des gélamines d'origine bovine. Les GFM présentent plusieurs avantages par rapport aux GPU : expansion volémique plus importante, moindre cristallisation au froid et plus faible incidence des accidents allergiques. Leur administration n'est pas limitée en volume et ils ne s'accumulent pas. Elles sont dépourvues d'effet secondaire rénal. Les gélamines sont de nos jours très peu utilisées, car

elles sont relativement peu efficaces et font courir un risque allergique supérieur aux autres colloïdes.

3.4. Hydroxyéthylamidons

Les HEA sont les colloïdes de synthèse ayant les propriétés pharmacologiques les plus proches des colloïdes naturels.

3.4.1. Propriétés physicochimiques

La structure chimique générale des HEA permet de définir un certain nombre de leurs caractéristiques utiles à leur comparaison et ayant des conséquences pharmacologiques importantes, soit en termes d'effet pharmacodynamique (effets secondaires notamment), soit en termes de métabolisme et de durée d'action.

Les HEA sont des polysaccharides naturels modifiés extraits du maïs (amylopectine) ou de la pomme de terre (amylose). Ces solutions d'amidons sont rapidement hydrolysées par l'amylase plasmatique. L'amidon de maïs est utilisé depuis de nombreuses années car il présente la particularité d'être pratiquement pur en amylopectine, structure ramifiée similaire au glycogène humain (molécule de grande taille, comportant de longues chaînes branchées et composées exclusivement de radicaux glucose).

Les HEA sont caractérisés par leur PM noté en kilodaltons (kDa), leur concentration en solution, leur taux de substitution molaire, et leur site d'hydroxyéthylation.

Le PM global de ces molécules est élevé, généralement supérieur à 100 000 daltons (100 kDa) et pouvant approcher 1 000 000 daltons (1 000 kDa) pour les plus gros polysaccharides. Cependant, ce PM n'est pas le réel facteur déterminant de leur action clinique ou de leur métabolisme. En effet, dans la circulation sanguine, les HEA sont métabolisés par l'amylase qui conduit à la production de chaînes plus courtes. Celles-ci exercent également une action osmotique, donc maintiennent un effet de remplissage vasculaire. Ainsi, la capacité d'expansion volémique sera, au cours des heures qui suivent l'injection intraveineuse, la résultante d'abord de l'action des grosses molécules mères puis progressivement relayée par l'effet expandeur des molécules filles dont le PM diminue au fur et à mesure de l'action de l'amylase. Le PM *in vivo* résultant de ce métabolisme progressif et du rôle progressivement croissant des molécules partiellement dégradées est le principal

déterminant de l'action d'expansion volémique. Le PM moyen utilisé dans la dénomination des HEA est le PM en poids.

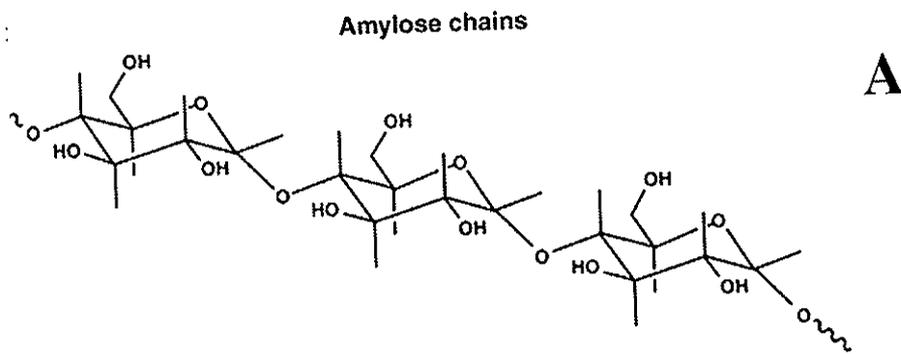


Figure 1: Configuration de l'amylose

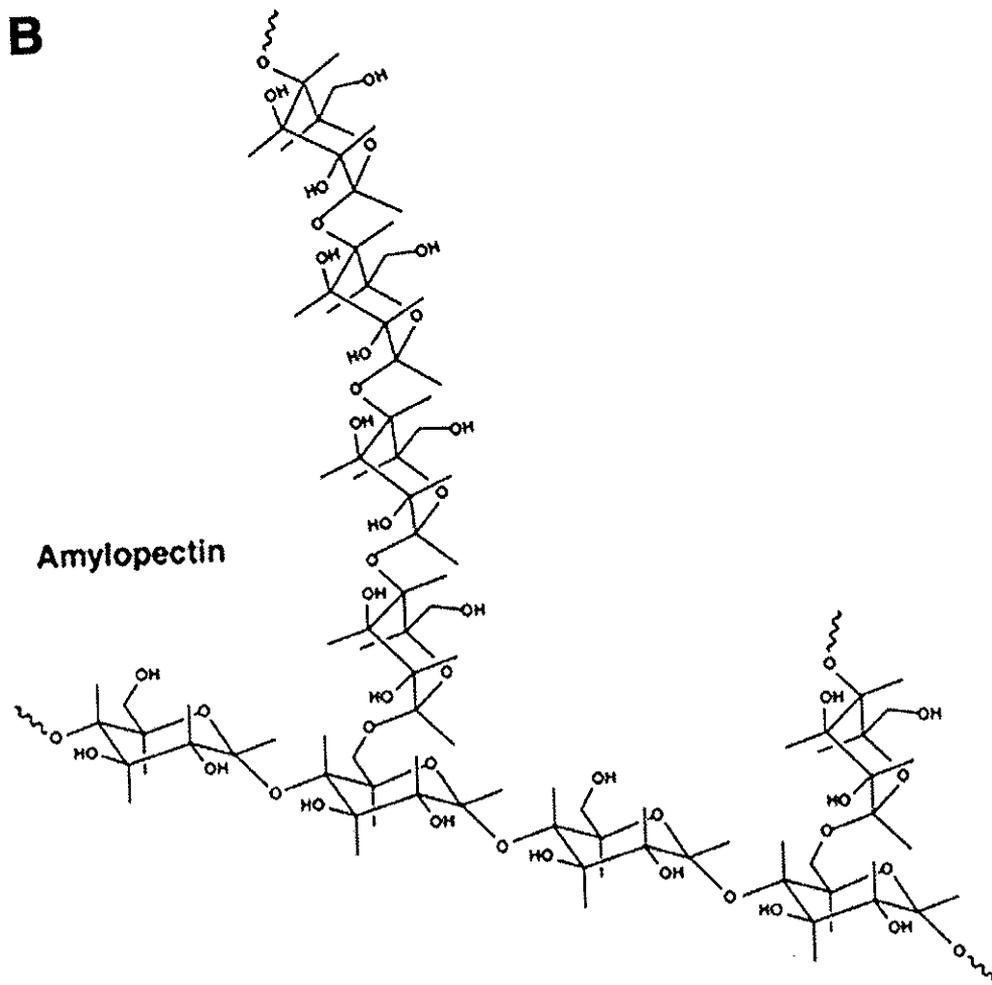


Figure 2: Configuration de l'amylopectine

L'adjonction de groupements hydroxyéthyles sur les molécules de glucose permet de ralentir l'hydrolyse, de stabiliser la solution en augmentant la solubilité de l'amidon dans l'eau, et de réduire sa viscosité. Le taux d'hydroxyéthylation d'un HEA peut être quantifié au moyen de deux paramètres : le degré de substitution et le taux de substitution molaire.

Le degré de substitution molaire (DS) est défini comme le pourcentage de molécules de glucose porteuses d'au moins un groupement hydroxyéthyl.

Le taux de substitution molaire (TSM) est le rapport molaire des concentrations d'hydroxyéthyle et de glucose, il prend en considération les di- et tri-substitutions présentes au niveau de certaines molécules de glucose. Il représente le nombre de groupements hydroxyéthyles par rapport au nombre de molécules de glucose. Par exemple, un TSM à 0,4 signifie qu'il existe quatre groupements hydroxyéthyles toutes les dix molécules de glucose. Il est exprimé après le PM moyen dans la dénomination des HEA. Le TSM est compris entre 0,4 et 0,7 pour les HEA commercialisés. Les HEA peuvent donc être groupés en HEA hautement substitués (TSM de 0,62 à 0,75), moyennement substitués (TSM 0,5) ou faiblement substitués (TSM 0,4). Les Anglo-Saxons ont classé les HEA selon leur TSM. Ainsi, un TSM de 0,7 correspond aux heptastarch, un TSM de 0,6 aux hetastarch, un TSM de 0,5 aux pentastarch et un TSM de 0,4 aux tetrastarch. Les molécules de glucose non substituées sont plus facilement accessibles à l'amylase plasmatique et seront ainsi rapidement dégradées. Ce paramètre traduit donc mieux la résistance à l'hydrolyse par l'amylase. Plus il est élevé, plus la demi-vie et l'accumulation plasmatiques sont longues.

Un autre paramètre influence la vitesse d'hydrolyse de ces molécules par l'amylase. Il s'agit du site d'hydroxyéthylation. Le site d'hydroxyéthylation sur la molécule de glucose se trouve de préférence en C2 mais une étherification en C3 ou C6 est également possible. Le taux de substitution sur le C2 est supérieur au taux de substitution sur le C6 ($C2 > C6$), ce qui s'explique par le fait que le C6 sert aussi de liaison avec une autre molécule glucose pour créer une ramification. L'hydroxyéthylation en C2 est celle qui confère la plus grande résistance à l'amylase. Le rapport C2/C6 quantifie le type d'hydroxyéthylation. Les HEA avec un rapport C2/C6 élevé auront une demi-vie plasmatique prolongée et seront donc plus lentement éliminés.⁷

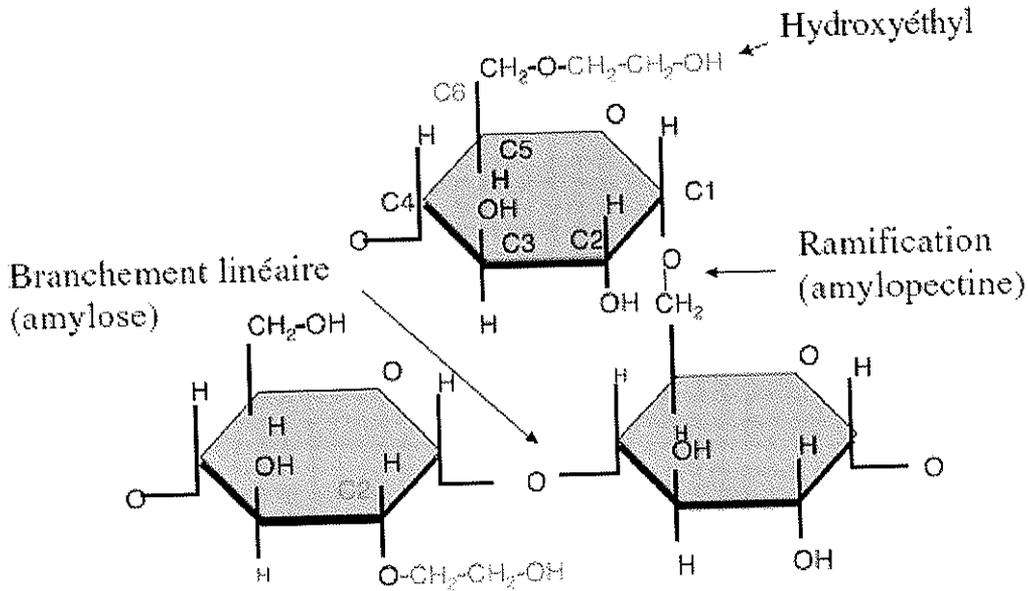


Figure 3: Molécule d'HEA – polysaccharide naturel (glucose \times n) ramifié, substitué par des radicaux hydroxyéthyls (C2 > C6)

La concentration de la solution influence l'expansion volémique. Ainsi les HEA en solution à 6% sont isotoniques au plasma *in vivo*, alors que les solutions à 10% sont hypertoniques, avec une expansion volémique estimée à 145%.

Il existe trois grandes classes d'HEA en fonction de leur PM.

Les HEA de haut PM comme l'hetastarch (Hespan[®]) : PMp 450, PMn 70 kDa, concentration 6%, TSM 0,7 ont une durée d'action extrêmement prolongée d'où découlent des effets secondaires limitant le volume que l'on peut perfuser. Ces solutions ne sont pas disponibles en France.

Les HEA de PM intermédiaire comme l'Elohes[®] (PMp 200, PMn 60 kDa, concentration 6%, TSM 0,62) ou l'Hestérial[®] (PMp 200, PMn 60 kDa, concentration 6%, TSM 0,5) ont des propriétés différentes des HEA de haut PM. Ils exercent un pouvoir d'expansion volémique initial au moins égal à celui de l'albumine. Ces HEA de deuxième génération ne sont plus commercialisés.

Les HEA de dernière génération (aussi appelées troisième génération) comme le Voluven[®] ont un PM intermédiaire (130 ± 20 kDa), avec un TSM faible (0,38-0,45) et un rapport C2/C6 de 9/1. L'amidon est dilué dans du sérum physiologique. Moins d'une heure après sa perfusion, le PM *in vivo* est de l'ordre de 70 kDa. L'efficacité immédiate sur la

volémie est au moins égale au volume perfusé. La pharmacocinétique du Voluven[®] permet d'assurer un effet volémique égal au volume prescrit pendant au moins six heures.

Les HEA de bas PM 70 kDa (RheoHES[®], Expafusine[®]) ne sont pas utilisés en France pour l'expansion volémique.

3.4.2. Pharmacocinétique

Elle découle des propriétés physicochimiques des HEA. Ainsi, plus le PM, plus le TSM, plus le rapport C2/C6 sont élevés, plus l'hydrolyse de l'HEA est ralentie, et en conséquence plus les molécules s'accumulent.

La voie d'élimination principale des HEA est urinaire. Une fraction est captée par le système réticulo-endothélial où l'HEA est lentement dégradé. Le taux d'excrétion urinaire pendant les vingt-quatre premières heures dépend du taux d'hydroxyéthylation. En fait, les données usuelles sont peu appropriées pour décrire la pharmacocinétique de ces solutions polydispersées car elles n'objectivent que la cinétique moyenne des molécules d'HEA plutôt que celle des différentes fractions. Il a été démontré qu'après la perfusion d'HEA, la dispersion du PM se modifie, d'une part, par élimination rapide des petites molécules, et, d'autre part, par hydrolyse partielle des grosses molécules en molécules de taille moyenne. Cette hydrolyse partielle tend à augmenter ou à stabiliser dans le temps l'expansion volémique plasmatique. Ce phénomène serait prédominant pendant les 2 à 4 heures suivant l'administration du produit. En fait, l'hydrolyse intravasculaire par l'amylase est plus limitée avec certains HEA en raison de leur taux d'hydroxyéthylation élevé. La distribution tissulaire des HEA a été étudiée chez l'animal. Le système réticuloendothélial, dont la rate, stocke pendant plusieurs jours l'HEA et le catabolise progressivement.

Le métabolisme des HEA s'effectue par la production de molécules de plus en plus petites jusqu'à un PM de l'ordre de 40 à 50 kDa, où elles sont d'une taille permettant leur élimination urinaire, sans que le métabolisme ne se poursuive jusqu'à la formation de glucose ou d'hydroxyéthyl-glucose.

Compte tenu de la multiplicité des HEA commercialisés et de la variabilité de leurs paramètres physicochimiques, la comparaison entre ces différentes molécules est difficile. Il semble plus logique aujourd'hui de comparer les HEA en fonction de leur PM *in vivo* qui résulte de l'hydrolyse partielle de l'HEA initial. La valeur du PM *in vivo* dépend du PM initial, du TSM et du rapport C2/C6. Plus la valeur de ces trois paramètres est élevée, plus le

PM *in vivo* est élevé. Ceci permet de facilement comparer les produits puisqu'il suffit de ce seul paramètre pour situer un HEA par rapport à un autre. D'autre part, le PM *in vivo* est le paramètre essentiel pour apprécier le pouvoir colloïdo-osmotique, la pharmacocinétique, l'accumulation plasmatique et tissulaire et les effets secondaires sur la coagulation et le rein. En effet, le pouvoir colloïdo-osmotique dépend du nombre de molécules, celui-ci est obtenu en divisant la concentration massique par le PM moyen *in vivo*. Si nous considérons deux HEA dont l'un a un PM *in vivo* qui est la moitié de l'autre, cela signifie que pour une même concentration, l'HEA ayant le plus petit PM a un pouvoir colloïdo-osmotique qui est le double de l'autre. Autrement dit, pour cet HEA, il suffit d'une concentration moitié moindre pour obtenir la même efficacité. De plus, un PM plus faible permet d'obtenir une élimination plus rapide et une moindre accumulation dans le plasma et le système réticulo-endothélial. Enfin, les effets secondaires sur la coagulation et possiblement rénaux dépendent du PM *in vivo* et de la concentration plasmatique. Plus le PM *in vivo* est faible, moins l'accumulation plasmatique est importante notamment en cas d'administration répétée et moins sont observés d'effets sur la coagulation. Au total, l'HEA de PM *in vivo* le plus faible au-dessus du seuil d'élimination rénal semble être le meilleur.

3.4.3. Effets secondaires

Les HEA font l'objet de critiques liées à la survenue d'effets secondaires, en particulier sur l'hémostase et la fonction rénale.

Dans ce paragraphe, nous allons développer essentiellement les effets secondaires attribuables aux HEA d'ancienne génération, nous verrons les avancées réalisées en termes de tolérance pour les HEA de 3^{ème} génération dans le paragraphe qui leur est dédié.

3.4.4. Effets des HEA sur l'hémostase

Le premier effet est consécutif à l'hémodilution induite par le remplissage vasculaire. Tous les solutés colloïdes ont tendance à altérer l'hémostase primaire pour des hémodilutions supérieures de 30 à 50%. En effet, la réduction de l'hématocrite modifie la distribution intravasculaire des éléments figurés du sang. Les globules rouges seront moins présents au centre du vaisseau, permettant aux plaquettes d'y circuler également. Ainsi, le nombre d'interactions entre les plaquettes et le sous-endothélium est réduit et l'adhésion des plaquettes diminue, ce qui augmente le saignement. En conséquence, une hémodilution

secondaire à un remplissage vasculaire peut constituer un facteur de risque hémorragique additionnel, même après une chute modérée de l'hématocrite ⁸. Le risque hémorragique croît théoriquement en dessous d'un seuil de 20 % ⁹ mais il a été suggéré que, chez le patient qui saigne activement, une valeur plus élevée de l'hématocrite était nécessaire. Il est suggéré dans les situations à potentiel hémorragique élevé l'obtention d'un hématocrite minimal autour de 27 % ¹⁰. Par ailleurs, la dilution des facteurs de coagulation et des plaquettes participe à l'altération de l'hémostase.

D'autres phénomènes modifient l'hémostase primaire en interférant avec l'agrégation plaquettaire : la capture des érythrocytes par les filaments de fibrine du caillot d'hémostase induit une libération d'adénosine diphosphate, un inducteur de l'agrégation. Parallèlement, les érythrocytes agissent directement sur le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire, sur le relargage des eicosapentanoates et sur la synthèse de thromboxane, également puissant inducteur de l'agrégation. Cette dernière est donc majorée en présence d'érythrocytes et elle diminue si le nombre d'érythrocytes est réduit. Enfin, un dernier composant est à prendre en compte : les globules rouges, en mettant à disposition leurs membranes phospholipidiques, vont favoriser la génération de thrombine et, inversement, une chute de l'hématocrite peut limiter théoriquement cette production.

Depuis les années 1960, les premières études concernant les HEA de haut PM ont montré une action spécifique de l'hémostase indépendante de l'hémodilution. Sur un modèle animal avec incisions chirurgicales, il a été montré une augmentation du temps de saignement avec l'HEA 450 (25 ml/kg) par rapport à un cristalloïde. Les effets paraissaient alors peu différents entre l'HEA 450 et les dextrans ¹¹. Les interactions entre les HEA et l'hémostase dépendent de la fixation du complexe VIII/facteur Willebrand aux molécules d'HEA. Cette fixation est proportionnelle à la quantité de molécules d'amidon circulantes. Elle induit ainsi un déficit quantitatif en facteur VIII et en facteur Willebrand qui va produire, un syndrome de type Willebrand de type I-like avec allongement du temps de céphaline activée. Les troubles sont donc plus fréquents avec des amidons difficiles à métaboliser. Une dose importante d'HEA, un PM plus élevé, un degré de substitution supérieur à 0,55 et/ou un ratio supérieur à 8 sont responsables d'une moins bonne dégradation de la molécule et, par conséquent, de la majoration des effets sur l'hémostase. Le PM *in vivo* rend assez bien compte de cet ensemble et devient critique quand il dépasse 90 kDa. Ce mécanisme d'action permet de comprendre les incidents observés avec les HEA de haut poids moléculaire.

Dans un travail en chirurgie cardiaque, les auteurs montrent que l'utilisation d'un HEA de 450 kDa en comparaison aux cristalloïdes augmente significativement les pertes sanguines postopératoires et le recours à la transfusion sanguine ¹². L'HEA 450 n'a jamais été introduit en France.

L'utilisation ponctuelle d'HEA 200/0,6 (Elohes[®]) n'entraîne pas de modifications biologiques, même à posologies élevées (33 ml/kg) pendant vingt-quatre heures ¹³. Cependant, son administration répétée s'accompagne d'anomalies biologiques avec diminution des facteurs VIII et von Willebrand, alors que l'administration d'un HEA 200/0,5 (Hesteril[®], Heafusine[®] ou Plasmohes[®]) revêt une plus grande innocuité comme le montre Treib dans son travail. Après dix jours d'hémodilution avec différents HEA à la dose de un litre par jour, ceux d'entre eux qui avaient le PM *in vivo* le plus élevé s'éliminaient le plus mal et étaient responsables d'une chute importante du facteur Willebrand. Ainsi, par exemple, l'activité du facteur Willebrand diminuait de près de 45% à J5 et de 60% à J10 avec Elohes[®] alors qu'avec un amidon proche de l'Hesteril[®], elle ne bougeait quasiment pas ¹⁴.

3.4.5. HEA et fonction rénale

Parmi les complications qui peuvent survenir lors de l'utilisation d'un HEA, l'atteinte de la fonction rénale est au centre d'un vaste débat. Les mécanismes physiopathologiques de ces dysfonctions rénales restent incertains et mal compris. L'utilisation d'HEA aux doses recommandées ne paraît pas pouvoir à elle seule expliquer la survenue d'une insuffisance rénale. Par contre, dans certaines situations cliniques pourvoyeuses de dysfonctions rénales, les HEA peuvent être responsables d'une aggravation de la fonction rénale. La greffe rénale et le sepsis sévère sont deux situations courantes au cours desquelles les reins sont exposés aux solutés de remplissage alors que la vascularisation rénale est déjà défaillante.

En pratique clinique, les effets rénaux des HEA restent peu apparents malgré une utilisation très large. La littérature, abondante sur le sujet laisse penser que tous les HEA n'ont pas les mêmes effets sur la fonction rénale. Certaines situations pathologiques peuvent aggraver ces effets.

Trois mécanismes ont été avancés pour expliquer la survenue d'une dysfonction rénale après administration d'HEA.

Le premier est lié à des modifications de l'hémodynamique intrarénale. Ce mécanisme n'est cependant pas spécifique des HEA mais concerne tous les colloïdes ayant un fort

pouvoir oncotique. Pour rappel, la filtration glomérulaire est déterminée par la loi de Starling. Chez un sujet normal, deux spécificités caractérisent le capillaire glomérulaire par rapport aux autres capillaires de l'organisme : une pression hydrostatique très basse du fait des résistances artériolaires précapillaires et une filtration élevée responsable d'une augmentation importante de la pression oncotique intra capillaire. A l'état basal, on suppose que la filtration glomérulaire s'arrête au début de l'artériole efférente, lorsque le gradient de pression oncotique devient égal au gradient de pression hydrostatique. Après administration de colloïdes, le gradient de pressions oncotiques peut dépasser plus rapidement celui des pressions hydrostatiques et stopper ainsi la filtration plus précocement. L'effet délétère de cette variation de pression de filtration est d'autant plus important qu'il existe d'autres facteurs associés comme un état de choc ou des lésions rénales vasculaires préexistantes. L'accumulation plasmatique qui existe avec les HEA fortement substituées peut également favoriser ce phénomène physiopathologique lors d'administrations répétées du fait de l'augmentation des concentrations plasmatiques.

A coté de ce mécanisme, l'augmentation de la filtration des grosses molécules de 50 à 60 kDa pourrait par ailleurs augmenter la viscosité de l'urine tubulaire, ce qui, associé au dépôt des colloïdes au niveau tubulaire, altérerait l'écoulement urinaire, réduisant encore la pression de filtration efficace.

Le troisième mécanisme physiopathologique évoqué est la néphrose osmotique. Ces lésions sont connues depuis longtemps et s'inscrivent dans le cadre des lésions observées après l'administration de sucre, de mannitol, de produits de contraste iodés, de gélatines et de dextrans. Il s'agit de lésions histologiques vacuolées des cellules des tubules proximaux observées en microscopie. Il a été montré que certaines molécules pénètrent dans la cellule par pinocytose et les vacuoles ainsi formées fusionnent les unes avec les autres puis avec les lysosomes. Il en résulte un gonflement de la cellule tubulaire lié à l'accumulation de ces vacuoles. Ce phénomène est favorisé par certaines conditions. L'entrée dans la cellule par pinocytose est fonction de la quantité de molécule administrée. La rétention dans les vacuoles est d'autant plus importante que les molécules seront difficilement dégradées par les enzymes lysosomiales. Enfin, l'ischémie ou des lésions rénales préexistantes pouvant altérer la digestion lysosomiale, favorisant la persistance de vacuoles intracellulaires. Ces lésions histologiques ont pu être observées chez l'animal puis, plus tard, chez l'homme, après l'emploi d'HEA dans le cadre de la transplantation rénale. Cependant, la présence de la molécule d'HEA au niveau des vacuoles cytoplasmiques n'a jamais été démontrée. De plus, le

phénomène de vacuolisation observé après administration d'HEA est transitoire et non lié à une altération de la fonction rénale.

La toxicité rénale des HEA a initialement été décrite dans le contexte de la transplantation rénale. L'introduction dans les années 1990 de l'Elohes[®] (HEA 200/0,62) dans le protocole de réanimation des donneurs d'organes s'est accompagnée de l'augmentation de l'incidence des lésions de néphrose osmotique observée sur les reins transplantés. L'étude rétrospective conduite par Legendre retrouvait 80% de lésions de néphrose osmotique sur les reins de donneurs après deux ans d'utilisation d'Elohes[®] contre 14% l'année précédant la commercialisation de la molécule. Ces lésions n'avaient aucun impact sur la fonction des reins transplantés que ce soit en termes de retard de repris de fonction ou de créatinine plasmatique à trois mois ou à six mois. D'emblée, les lésions de néphrose osmotique étaient décrites comme persistantes puisque retrouvées sur les biopsies de routine à 3 mois chez trois patients ¹⁵. Les auteurs concluaient à l'absence d'impact sur la fonction rénale mais à la difficulté supplémentaire d'interprétation de l'histologie des reins transplantés.

Une étude prospective ouverte sur l'impact de l'utilisation de l'Elohes[®] *versus* gélatine dans la réanimation des donneurs d'organe a confirmé la toxicité rénale suspectée. L'étude a été interrompue au moment de l'analyse intermédiaire compte tenu d'un effet préjudiciable sur la reprise de fonction des greffons. Le critère de jugement principal de cette étude était l'incidence d'une dysfonction précoce du greffon définie par la nécessité d'une hémodialyse. Les greffés dont le donneur avait reçu de l'Elohes[®], avaient une dysfonction du greffon significativement plus fréquente (9/27 vs 1/20, $p = 0,03$). Le suivi à 5 ans de ces 47 greffés rénaux montrait que 95 % des greffons étaient fonctionnels dans le groupe gélatine contre seulement 81 % dans le groupe HEA ; étant donné le petit nombre de patients, cette différence n'était pas significative. Cependant de nombreuses critiques sont venues nuancer les conclusions de ce travail (volume de remplissage total supérieur dans le groupe gélatine, prescription précoce de ciclosporine plus fréquente dans le groupe HEA, nécessité de prescrire des vasoconstricteurs plus fréquente dans le groupe HEA) ¹⁶. L'impact de cette étude a été considérable et a conduit à récuser l'utilisation d'HEA de PM moyen et de haut degré de substitution dans la réanimation du don d'organe. Toutefois, le suivi à long terme des patients inclus dans cette étude ne montrait pas de différence significative de fonction rénale avec un recul de 5 à 6 ans (47 greffés rénaux; 95% de greffons fonctionnels dans le groupe gélatine contre 81 % dans le groupe HEA) ¹⁷. Ces résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres équipes, notamment dans l'étude rétrospective, multicentrique de Deman *et al.* où il n'était

pas constaté de différence significative sur la reprise de fonction du greffon entre un HEA 200/0,6, un HEA 450/0,7 et une gélatine¹⁸. L'utilisation d'HEA 450/0,7 était cependant associée à une créatininémie plus élevée jusqu'à quatorze jours après la greffe.

De nombreux travaux ont évalué l'efficacité et la tolérance des HEA *versus* l'albumine ou d'autres colloïdes de synthèse dans la prise en charge de l'hypovolémie per ou postopératoire immédiate. Malgré cette littérature abondante, il est difficile d'isoler un seul travail pouvant incriminer sérieusement les HEA de PM moyen dans la survenue d'une dysfonction rénale. Toutes les études prospectives menées au cours des dernières années laissent penser que l'utilisation d'HEA de PM moyen en péri-opératoire n'entraîne pas de complication rénale. A l'opposé, des cas cliniques ont imputé à l'HEA utilisée, la responsabilité de dysfonction rénale. Dans ce contexte chirurgical où de nombreux facteurs de risque liés au patient, à la procédure chirurgicale et aux événements pré, per et postopératoires sont régulièrement rapportés comme associés à l'augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë, il est difficile d'isoler l'administration d'HEA de tous les autres facteurs identifiés ou non potentiellement incriminables.

Les malades en état de choc septique nécessitent un remplissage vasculaire important et présentent un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë. Pour explorer la possibilité que la fréquence de l'insuffisance rénale aiguë soit différente selon le type de soluté de remplissage, une étude multicentrique randomisée a été réalisée par Schortgen *et al.* chez des malades présentant un sepsis sévère ou un état de choc septique. Cent vingt-neuf malades ont été enrôlés sur une période de dix-huit mois et ont été randomisés de façon à recevoir un remplissage vasculaire, soit avec une gélatine, soit avec un HEA 200/0,62 (Elohes[®], dose cumulée de 31ml/kg/j pendant au maximum quatre jours). La fréquence d'insuffisance rénale aiguë (définie comme une augmentation d'un facteur deux de la créatinine plasmatique ou la nécessité d'hémodialyse) est significativement plus élevée dans le groupe Elohes[®] (42 %) que dans le groupe gélatine (23 %) ($p < 0,03$). L'analyse multivariée retrouvait l'utilisation d'HEA comme facteur indépendant de survenue d'une insuffisance rénale aiguë. En revanche, le remplissage vasculaire avant inclusion dans l'étude diminue significativement le risque. Le mécanisme précis par lequel l'HEA pourrait induire une fréquence plus élevée d'insuffisance rénale est mal compris et ne peut être clairement identifié par cette étude¹⁹. Cependant, l'accumulation plasmatique et tissulaire particulièrement élevée avec Elohes[®] par rapport aux autres HEA laisse supposer qu'elle pourrait être l'origine des effets secondaires observés. Toutefois, les patients avaient une fonction rénale à l'inclusion qui n'était pas équivalente

(créatinine plasmatique : 143 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ dans le groupe HEA vs 114 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ dans le groupe gélatine). Les différences de créatinine plasmatique mesurées de J0 à J8 n'atteignaient le seuil de significativité qu'à J6 et J7 pour des différences relativement minimes et banales de la créatinine plasmatique dans ce contexte clinique, et surtout ces altérations de la fonction rénale n'avaient aucune incidence sur l'évolution des patients, mesurée en terme de mortalité, de nécessité de dialyse ou de durée de séjour. La significativité clinique de ces modifications de créatinine plasmatique reste donc difficile à interpréter. Ce travail a été à l'origine de la limitation d'utilisation d'HEA au cours de la réanimation du choc septique. Les recommandations de la conférence de consensus 2005 SFAR/SRLF sur la prise en charge du sepsis sévère sont sans équivoque et préconisent l'utilisation de cristalloïdes ou d'HEA de PM inférieur à 150 kDa.

Récemment, l'étude VISEP a créé une vaste polémique sur l'utilisation des HEA dans le cadre du sepsis et plus généralement en réanimation ²⁰. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, non aveugle comparant un remplissage par cristalloïde (Ringer Lactate) à un HEA 10% 200/0,5 chez des patients en sepsis sévère et/ou choc septique. Chaque groupe était divisé en deux sous groupes recevant soit une insulinothérapie standard soit une insulinothérapie agressive. Les paramètres d'évaluation principaux étaient la mortalité au 28^{ème} jour et les défaillances multiviscérales estimées par le score SOFA. Parmi les paramètres secondaires d'évaluation, apparaissait la survenue d'une insuffisance rénale aigüe, définie par un doublement de la créatininémie ou la nécessité d'une épuration extra-rénale. L'étude a été arrêtée après analyse intermédiaire. En effet, l'utilisation d'HEA était associée à une défaillance rénale plus fréquente (34,9% versus 23,2% ; $p < 0,003$) ainsi qu'un plus grand nombre de patients nécessitant une épuration extra-rénale (31% versus 18,8% ; $p < 0,001$). Ce recours à l'épuration extra-rénale était corrélé à la dose cumulée d'HEA utilisée ($p < 0,001$). Les analyses en sous groupes montraient qu'il existe une augmentation significative de la mortalité à J90 chez les patients ayant reçu des doses d'HEA élevées (dose médiane cumulée de 136 ml/kg sur quatre jours) par rapport à ceux ayant reçu des doses faibles (dose médiane cumulée de 48,3 ml/kg sur quatre jours) et qu'il n'existe pas de différence de mortalité à J90 entre le groupe RL et le sous groupe des patients ayant reçu de faibles doses d'HEA. Les auteurs concluaient que l'utilisation d'HEA 10% 200/0,5 peut être dangereuse surtout en cas d'utilisation de doses supérieures à celles recommandées. Quelques remarques peuvent atténuer la portée des conclusions de cette étude. Tout d'abord, l'HEA utilisé est un HEA de deuxième génération, hyperoncotique, connu pour augmenter les risques d'insuffisance rénale

aigüe et de trouble de l'hémostase, et dont l'utilisation n'est pas recommandée en pratique courante et de façon prolongée. Par ailleurs, une proportion importante de patients ont reçu de très fortes doses du produit, contrairement aux recommandations d'utilisation. Les phénomènes d'accumulation ont donc pu jouer un rôle important dans la survenue des atteintes rénales.

Suite à cette étude, un moratoire sur l'utilisation des HEA a été demandé. La position de la commission d'épidémiologie et de recherche clinique de la SRLF est la suivante. L'utilisation d'un HEA 10 % 200/0,5 comme soluté de remplissage vasculaire au cours de la prise en charge du sepsis grave n'entre pas dans les recommandations de la conférence de consensus SFAR/SRLF d'octobre 2005 et il n'y a pas lieu à modifier celle-ci. En revanche, il est important de recommander de façon générale le respect strict des conditions d'utilisation des HEA comme préconisées par les autorités de santé et les fabricants. Leur utilisation doit être prudente chez les patients septiques dans l'attente d'études complémentaires ²¹.

3.4.6. HEA de 3^{ème} génération

L'HEA 6% 130/0,4 ou Voluven[®] est un HEA de nouvelle génération de PM intermédiaire (130±20 kDa), avec un TSM faible (0,38-0,45) et un rapport C2/C6 de 9/1. L'amidon (issu du maïs) est dilué dans du sérum physiologique. Les caractéristiques de cet HEA conduisent à une métabolisation rapide par l'amylase. L'objectif de développement d'un tel HEA était une amélioration des propriétés pharmacocinétiques, et des caractéristiques physico-chimiques permettant diminuer l'accumulation plasmatique et tissulaire d'HEA et les effets sur l'hémostase, notamment après des administrations répétées, tout en conservant le pouvoir d'expansion volémique.

Pharmacocinétique

Une étude utilisant une dose unique a été réalisée dans le but d'étudier les propriétés pharmacocinétiques de Voluven[®]. Pour la dose unique, 24 volontaires ont reçu une dose de 500 ml de Voluven[®] 6 % ou 10 %. Les données biologiques ont été recueillies sur une période d'une semaine. Vingt-quatre heures après la perfusion, la concentration plasmatique est pratiquement nulle. Les demi-vies d'élimination a et b sont calculées comme égales à 0,5 heure et 11,8 heures pour Voluven[®] 10 % et à 0,75 heure et 12,8 heures pour Voluven[®] 6 %. La clairance semble plus rapide pour Voluven[®] 10 % que pour Voluven[®] 6 % (30,8 ml/h *versus* 25,6 ml/h). En raison de l'hydrolyse intravasculaire des amidons, le PM *in vivo* est de

65 kDa deux heures après l'injection et tend à augmenter légèrement au fil du temps, en rapport avec l'élimination des molécules de plus petit poids moléculaire. Ceci est parfaitement reflété par les mesures urinaires. Le PM de la fraction correspondant aux molécules les plus grosses dans l'urine est compris entre 46 et 49 kDa. Ceci permet d'objectiver le seuil d'élimination rénale à environ 50 kDa, qui est le même que celui de HEA 200/0,5²². D'autre part, le PM *in vivo* plasmatique se situe au-dessus du seuil d'élimination rénale. Cet HEA est donc bien adapté pour assurer la meilleure efficacité avec le PM *in vivo* le plus bas possible au-dessus du seuil d'élimination rénale. La voie d'élimination principale est le rein, 62 % de la dose administrée est éliminée au cours des 72 premières heures, mais l'élimination est minimale après 24 heures. La quantité non éliminée est probablement stockée dans l'espace interstitiel et le système réticulo-endothélial.

Accumulation

Le risque d'accumulation lors d'administrations répétées a été testé dans plusieurs études. Waitzinger et al, ont administré une solution d'HEA 130/0,4 à 10 % pendant dix jours à la dose quotidienne de 500 ml chez douze volontaires. La concentration plasmatique maximale d'HEA à J1 et J10 était respectivement de 7,7 et 7,4 mg/ml et la concentration 24 heures après la dernière injection était de 0,48 mg/ml. L'élimination urinaire de la dose injectée était de 69 % après J1 et de 70 % après J10. Ces résultats suggèrent fortement qu'il n'y a pas d'accumulation dans le plasma après l'administration répétée d'HEA faiblement substitué, contrairement à ce qui était observé avec les HEA d'ancienne génération.

En ce qui concerne le stockage tissulaire, les HEA de bas PM s'accumulent beaucoup moins que leurs prédécesseurs. La manifestation clinique principale de ce stockage peut être l'apparition d'un prurit, parfois même des mois après l'exposition à un HEA.

Effets sur le rein

Des études récentes montrent que les effets secondaires sur le rein observés avec les HEA d'ancienne génération ne sont pas retrouvés avec HEA 130/0,4. Après administration de 500 ml d'HEA 130/0,4 chez dix neuf patients ayant une insuffisance rénale de degré variable, Jungheinrich et al ont montré que la concentration maximale d'amidon ainsi que sa demi-vie n'étaient pas altérée par l'existence de l'insuffisance rénale. Les concentrations plasmatiques étaient négligeables à vingt quatre heures²³. Blasco *et al.* ont comparé dans une étude rétrospective l'évolution des greffons de deux groupes de patients greffés sur deux périodes

différentes: l'une pendant laquelle les donneurs avaient été traités par HEA 200/0,6, la seconde pendant laquelle les donneurs étaient traités par HEA 130/0,4. Trente-deux donneurs ont été appariés sur les deux périodes. La reprise de fonction du greffon n'était pas différente dans les deux groupes ($p = 0,27$). En revanche, l'utilisation de HEA 200/0,6 était associée à une créatininémie du donneur à un mois plus élevée que lors de l'utilisation de HEA 130/0,4 ($p < 0,005$). Cette différence existait toujours un an après la greffe ($p < 0,05$). Il faut toutefois noter que les donneurs dans le groupe HEA 130/0,4 ont reçu significativement plus de cristaalloïdes, ce qui est susceptible d'avoir diminué l'effet hyperoncotique des amidons²⁴. Chez des patients de chirurgie cardiaque, il n'a pas été constaté de différence sur les marqueurs biologiques de la fonction rénale entre HEA 130/0,4 et gélatine et entre HEA 130/0,4 et albumine 5%^{25, 26}. L'utilisation de cet HEA dans le sepsis n'a pas été encore évalué.

Une controverse pour ou contre ayant comme objet « HEA et rein » de parution récente montre l'intensité du débat^{27, 28}. Les détracteurs de l'utilisation des amidons, et plus particulièrement de l'HEA 130/0,4 du fait du risque rénal arguent d'études à effectifs trop faibles, à périodes d'observation trop courtes, à doses cumulées pas assez importantes et à patients peu sévères. Les auteurs de cet article ont par ailleurs conduit l'étude VISEP, citée plus haut. A l'inverse Boldt, préconisant l'usage des amidons a participé à plusieurs études sur les HEA de nouvelle génération. Il conclut en faveur de l'utilisation des HEA, et préconise de ne pas faire l'amalgame entre les deux du fait de la grande différence entre les molécules anciennes et nouvelles. Par ailleurs, l'auteur estime qu'il faut bien distinguer les patients insuffisants rénaux des autres et, pour eux, limiter l'indication et la posologie.

Effets sur l'hémostase

Le Voluven® fait par ailleurs preuve d'une certaine neutralité sur l'hémostase. En chirurgie orthopédique, l'administration d'HEA 130/0,4 versus HEA 200/0,5 (dose maximum 33ml/kg) a trouvé une efficacité comparable en termes de remplissage vasculaire mais a montré une nette réduction du besoin transfusionnel et une moindre interférence sur l'hémostase (taux de facteur VIII moins diminué, TCA à la 5^{ème} heure moins allongé) en faveur du nouvel HEA²⁹.

Différentes études en chirurgie majeure ont permis de démontrer que même l'utilisation d'HEA 130/0,4 à forte dose n'avait pas d'effets secondaires sur la coagulation. Chez des patients traumatisés crâniens, de l'HEA 130/0,4 a été administré à doses répétées

jusqu'à une dose maximale de 70 ml/kg/j alors que le groupe "contrôle" était traité avec un HEA 200/0,5 à la dose maximale de 33 ml/kg/j avec un complément par de l'albumine pour atteindre une dose totale de 70 ml/kg/j. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes en termes de mortalité ou de majoration du risque hémorragique ou transfusionnel dans cette situation clinique pourtant réputée pour sa complexité³⁰. En 2001, Franz *et al.* ont mis en évidence l'implication de tous les amidons dans la diminution de l'expression de la glycoprotéine plaquettaire GP IIb/IIIa et dans l'altération de l'hémostase primaire. Seul l'HEA 130/0,4 échappait à ce type d'altération³¹.

Enfin, une analyse poolée des données individuelles de sept études (449 patients) a montré en 2008 la meilleure tolérance de l'HEA 130/0,4 comparativement à l'HEA 200/0,5 avec moins de saignement, moins de transfusion, moins d'effets sur la coagulation, mais une efficacité comparable³².

En pratique, on note moins d'effets indésirables sur l'hémostase du Voluven[®] que les HEA plus anciens. Un certain nombre de problèmes ne sont pourtant pas résolus, en particulier celui de l'administration aiguë. En effet, il semble bien que celle-ci, puisse être rendue responsable d'une majoration des troubles de l'hémostase comparativement à une administration chronique.

L'HEA 130/0,4 n'interfère donc pas, ou quasiment pas, avec l'hémostase. La prudence reste toutefois conseillée chez les patients insuffisants rénaux, en cas de perfusion prolongée ou de volume de colloïdes important, en cas de troubles de l'hémostase acquis, chez les patients traités par médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants, en présence d'une anémie ou d'une thrombopénie profonde, chez les patients porteurs d'une maladie de Willebrand, chez les patients de groupe sanguin O (patients ayant spontanément un taux de Willebrand plus bas), en présence d'un saignement chirurgical actif, ou en présence d'une transfusion massive ou d'une hypothermie.

Effets sur la microcirculation

Par ailleurs, outre leurs effets hémodynamiques, les HEA pourraient avoir des effets bénéfiques sur la microcirculation. Chez des patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, le remplissage vasculaire par cristalloïdes isotoniques ou HEA 130/0,4 permet d'obtenir une stabilité hémodynamique ainsi que des paramètres d'oxygénation tissulaire similaires dans les deux bras. En revanche, la PO₂ tissulaire augmente significativement dans le groupe des patients traités par HEA (+59%) alors qu'elle diminue

dans le groupe des patients traités par Ringer Lactate (-23%)³³. De plus, Lang et al. ont étudié les effets des divers solutés de remplissage sur la réaction inflammatoire pendant une intervention abdominale³⁴. La libération de cytokines pro-inflammatoires était significativement plus faible dans un groupe recevant de l'HEA 130/0,4 comparée à un groupe ne recevant que du Ringer-lactate. Le remplissage vasculaire avec Voluven[®] pourrait réduire la réaction inflammatoire chez des patients qui subissent une opération majeure. Cette situation résulterait d'une meilleure microcirculation s'accompagnant d'une activation endothéliale réduite et d'une lésion endothéliale moindre³⁵.

Nouveaux HEA de 3^{ème} génération

Tous les produits disponibles jusqu'à récemment étaient constitués à partir de maïs. Cependant, récemment, la firme Serumwerk Bernburg a développé un HEA (130/0,42 6,4/1) à partir d'amidon de pomme de terre commercialisé en France sous le nom de Restorvol[®]. Ce produit entre donc en concurrence avec Voluven[®].

Bien que ces deux produits soient en apparence très ressemblants, ils possèdent quelques différences pharmacologiques qui pourraient se traduire par des différences cliniques d'efficacité ou d'effets secondaires. Ces deux produits possèdent un PM similaire (130 kDa) et un taux de substitution similaire ou très proche de l'ordre de 0,4. Cependant, les deux molécules diffèrent sur le ratio C2/C6 qui est de 9/1 pour le Voluven[®] et de 6/1 pour le Restorvol[®]. A propriétés pharmacologiques par ailleurs similaires, il existe une moindre protection contre la dégradation par l'amylase avec le produit ayant le ratio le plus faible qui aura donc une durée d'expansion volémique plus courte. Il n'existe pour l'instant aucune étude ayant comparé directement les deux produits et l'analyse reste donc théorique.

Une autre différence constitutive potentiellement importante doit être notée ; l'amidon à base de maïs est constitué de molécules largement branchées et donc composées en majeure partie d'amylopectine. En revanche, le Restorvol[®] comporte une quantité plus importante de chaînes non branchées (amylose). Ici encore, les conséquences cliniques de cette différence restent hypothétiques. Une moindre tolérance immunoallergique a été évoquée ainsi qu'une probabilité plus élevée d'interactions et de complexification avec diverses substances, telles que les acides gras, les prostaglandines ou les phospholipides.

Mieux établie est la capacité des amidons de pomme de terre à se lier au phosphore en C6. Les molécules d'amidon de pomme de terre étant moins branchées que celle des amidons de maïs (le départ de la ramification se faisant par une liaison en C6), un plus grand nombre de C6 sont disponibles pour des interactions dans l'amidon de pomme de terre. La mesure du

taux de phosphore libre et de phosphore lié montre des différences considérables entre les deux catégories d'amidon, le Voluven[®] étant associé à une très faible concentration de phosphore. Les conséquences cliniques de cette différence de phosphorylation sont encore inconnues. Plusieurs effets hypothétiques ont été avancés tels que des effets d'élimination d'ions positifs (Ca^{2+} , Mg^{2+}) ou des modifications des charges superficielles des globules rouges qui pourraient intervenir sur la qualité du groupage sanguin, facteur important à considérer en cas de détermination du groupe sanguin en urgence chez un patient en choc hémorragique et chez lequel le prélèvement destiné au laboratoire de biologie est réalisé après le remplissage vasculaire. Un effet spécifique sur la coagulation a aussi été évoqué. Une altération plus importante de la coagulation avec les HEA 200/0,5 (pomme de terre) par rapport aux HEA 200/0,5 issus du maïs aurait été démontrée *in vitro* en utilisant la thromboélastographie³⁶.

Il n'existe donc pas encore suffisamment d'études cliniques comparant ces deux HEA, les différences restent donc hypothétiques et non formellement prouvées. Il faut donc accorder quelques réserves à la substitution d'un produit par un autre.

3.4.7. Efficacité

L'importance de l'expansion volémique d'une solution colloïdale dépend de la pression oncotique qu'elle développe dans le secteur vasculaire. L'efficacité des produits destinés au remplissage vasculaire peut être définie d'après l'expansion volémique qu'ils créent à court terme et d'après leur demi-vie intravasculaire dont dépend en partie leur efficacité à long terme.

L'efficacité immédiate des HEA sur la volémie est au moins égale au volume perfusé. La pharmacocinétique de Voluven[®] permet d'assurer un effet volémique égal au volume prescrit pendant au moins six heures³⁷. Une étude sur 100 patients randomisés a analysé les volumes d'HEA 130/0,4 versus ceux d'HEA 200/0,5 (à une dose maximale de 33 ml/kg) nécessaires dans le cadre de la chirurgie orthopédique majeure. Cette étude confirme l'équivalence des deux HEA par rapport au volume total nécessaire pour compenser les pertes sanguines²⁹.

	Concentration	Effet volémique initial	Persistance (jours)	Dose maximale/jour
HEA 450/0,7	6%	100	120-182	20 ml/kg
HEA 200/0,62	6%	110	6-	20 ml/kg
HEA 200/0,5	6%	100	3-4	33 ml/kg
HEA 200/0,5	10%	145	3-4	20 ml/kg
HEA 130/0,4	6%	100-130	?	50 ml/kg

Tableau 1 . Efficacité des colloïdes

En conclusion, les nombreuses études réalisées montrent qu'il existe de grandes différences physicochimiques et pharmacocinétiques entre les générations d'HEA. Ainsi, ces variations ont des conséquences importantes en termes de stockage plasmatique ou tissulaire et d'effets secondaires. En comparaison aux produits précédemment disponibles, les HEA de dernière génération génèrent une sécurité d'utilisation bien supérieure couplée à des effets d'expansion volémique identiques. Il ne faut donc pas faire l'amalgame entre les molécules anciennes et actuelles et ne pas extrapoler les données connues aux HEA de nouvelle génération.

HEA	PM <i>in vivo</i> en fin de perfusion (kDa)	PM <i>in vivo</i> 5h après la perfusion (kDa)	Demi vie de distribution	Demi vie d'élimination
HEA 200/0,5 6%	158 ± 34	136 ± 26	3 à 5 h	Non disponible
HEA 200/0,5 10%	158 ± 34	136 ± 26	5,2 h	39,1 h
HEA 130/0,5 6%	89 ± 14	87 ± 16	1,39 h	12,1 h

Tableau 2 . Propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques des HEA.

HEA	Dose cumulative (g)	Période de traitement	Concentration plasmatique 24 h après la dernière administration (mg/ml)
HEA 450/0,7	90	3 jours (3×30 g)	9,6
HEA 200/0,62	150	5 jours (5×30 g)	7,8
HEA 200/0,5	205	5 jours (5×50 g)	3,4
HEA 70/0,5	250	5 jours (5×50 g)	3
HEA 130/0,4	500	10 jours (10×50 g)	<0,5

Tableau 3. Concentrations plasmatiques résiduelles après administrations répétées de différents types d'HEA chez des volontaires sains²³

Classification des HEA	SSH + Pentastarch	Pentastarch	Pentastarch	Tetrastarch
Nom commercial	HyperHes [®]	Heafusine [®] 6% Plasmohes [®]	Heafusine [®] 10%	Voluven [®]
Concentration (%)	6	6	10	6
PM <i>in vitro</i> (kDa)	200	200	200	130
TSM	0,50	0,5	0,5	0,4
C2/C6	5/1	5/1	5/1	9/1
Pression oncotique (mmHg)	NR	25-30	25-30	36
Osmolarité (mmol/l)	2464	310	310	308
Solvant	NaCl 7,2%	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%

Tableau 4. Résumé des caractéristiques de différents HEA.

4. Cristalloïdes

Ce sont des substances minérales en solution dans de l'eau pour préparations injectables. Dépourvues de macromolécules, elles traversent librement la paroi vasculaire. Les solutions cristalloïdes se caractérisent par un faible pouvoir d'expansion volémique, proportionnel au gradient osmotique qu'ils créent entre le secteur intravasculaire et le secteur extravasculaire. L'apport des solutions isotoniques compense rapidement l'hypovolémie vasculaire et la déshydratation du secteur interstitiel qui s'est mobilisé dès l'apparition de l'hypovolémie vers le secteur plasmatique. Cet état s'accompagne d'une baisse des pressions oncotiques par effet de dilution, compensée par une élévation des pressions hydrostatiques interstitielles. Les trois quarts du volume perfusé passent dans le liquide interstitiel et un quart reste dans l'espace intravasculaire. Il faut donc en une heure perfuser 2000 ml de cristalloïdes pour remplacer des pertes sanguines de 500 ml. L'inflation interstitielle en eau et en sodium élève le flux lymphatique et mobilise l'albumine interstitielle vers le secteur plasmatique. Les modèles expérimentaux et les données cliniques concordent et précisent que la quantité de cristalloïdes à perfuser pour maintenir une volémie normale est de cinq à six fois le volume perdu estimé. Pour des pertes plus élevées (40 à 70 % de la masse sanguine), la quantité de cristalloïdes nécessaire augmente de façon exponentielle, huit fois ou douze fois pour des

pertes de la masse sanguine allant respectivement de 50 à 70 %. Cet état s'explique par les particularités structurelles de l'interstitium où le gel constitutif a une compliance linéairement dépendante du volume et de l'hydratation de l'espace interstitiel. L'arrivée de solutés isotoniques augmente modérément dans un premier temps le volume de l'espace gélifié par rapport à l'élévation des pressions du secteur interstitiel non gel dépendant. Ceci a pour conséquence l'augmentation du débit lymphatique interstitiel. Secondairement, la structure en gel va progressivement se saturer en eau avec une inflation du volume du gel interstitiel. Cette séquestration excessive d'eau et de sodium explique l'excès de transfert de l'eau et de sodium dans l'espace interstitiel lorsque la compensation en cristalloïdes supplée exclusivement les pertes sanguines et, tout particulièrement, lorsqu'elles sont supérieures à 50 % de la masse sanguine.

Contrairement aux colloïdes, qui exposent au risque d'allergie, de troubles de l'hémostase et d'altération de la fonction rénale, l'intérêt des cristalloïdes est la très faible incidence d'effets secondaires spécifiques. Deux aspects doivent cependant être pris en compte. Tout d'abord l'inflation hydrosodée secondaire à la diffusion dans l'interstitium. En effet, le secteur intravasculaire se dilue, la pression oncotique diminue et la fuite extravasculaire se majore. La perfusion d'un litre de sérum salé isotonique diminue de 12% le pouvoir oncotique. Ensuite, l'administration de solutions « non équilibrées » telles que le sérum physiologique peut induire une acidose hyperchlorémique³⁸. L'apport excessif de chlore et la dilution sont à l'origine d'une modification de l'équilibre acido-basique, c'est-à-dire apparition d'une acidose métabolique à trou anionique normal.

Plusieurs solutions sont utilisables :

- les solutions de chlorure de sodium, en particulier isotoniques (0,9%),
- les solutions hypertoniques de chlorure de sodium (7,5%),
- les solutions de Ringer et Ringer-lactate.

4.1.Solution de chlorure de sodium isotonique

Les propriétés pharmacodynamiques de la solution sont celles des ions sodium et chlorure maintenant l'équilibre hydro-électrolytique. Les ions tels que le sodium circulent à travers la membrane cellulaire en utilisant des mécanismes de transport parmi lesquels la pompe à sodium (Na^+/K^+ ATPase). La solution s'équilibre rapidement entre le secteur intravasculaire et interstitiel. On estime ainsi que 1/3 à 1/4 du volume perfusé reste dans le

secteur intravasculaire. Les solutions isotoniques ont un pouvoir osmotique proche de l'osmolarité plasmatique.

Ce soluté est préconisé pour la rééquilibration ionique par apport de chlorure de sodium, dans l'hypovolémie.

4.2. Ringer et Ringer-lactate

La solution de Ringer est une solution isotonique destinée au remplissage vasculaire et à la rééquilibration hydroélectrolytique. Sa composition ionique est très proche du liquide extra cellulaire. La correction du déficit volémique s'accompagne d'une hémodilution. Ses propriétés pharmacologiques sont celles de ses composants (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). La solution de Ringer, neutre, possède un excès de chlorures par rapport au sodium (présence de chlorure de potassium et de chlorure de calcium).

Le Ringer-lactate (solution de Hartmann) est discrètement hypotonique par rapport au plasma. L'ion lactate de la solution de Ringer-lactate joue un rôle tampon, précurseur de bicarbonate, qui permet de régulariser l'équilibre acido-basique. Le lactate est métabolisé par le foie en pyruvate puis en bicarbonate par le cycle de Cori. Cette transformation peut être altérée en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Un excès d'ions lactates peut conduire à une alcalose métabolique. En cas de blocage du métabolisme du lactate, l'apport de lactate aboutit à une accumulation de cet anion dans le sang. En revanche, lors de la correction d'un état de choc hypovolémique, l'amélioration des conditions circulatoires et donc de la perfusion hépatique permet de rétablir un métabolisme normal du lactate, ce qui corrige le processus.

Ringer (1L)	Chlorure de sodium 8,6g	Sodium 147 mmol/l	
	Chlorure de potassium 0,3g	Potassium 4 mmol/l	
	Chlorure de calcium 0,33G	Chlorure 156 mmol/l	309 mOsm/l
		Calcium 2,2 mmol/l	
Ringer Lactate (1L)	Chlorure de sodium 6g	Sodium 130 mmol/l	
	Chlorure de potassium 0,4g	Potassium 4,5 mmol/l	
	Chlorure de calcium 0,4g	Chlorure 110 mmol/l	
	Lactate de sodium 3,2g	Calcium 1,8 mmol/l	278 mOsm/l
		Lactate 28,5 mmol/l	

Tableau 5. Composition des solutions de Ringer et Ringer Lactate

4.3.Solution de chlorure de sodium hypertonique

Elles ont été proposées pour le traitement de situations diverses : choc hémorragique, brûlure étendue, œdème cérébral, choc septique, chirurgie cardiothoracique.

Les solutés hypertoniques les plus performants sont les solutés de NaCl à 7,5%. Au-delà de cette concentration, il existe un effet plateau.

Les solutions augmentent l'osmolarité extracellulaire avec passage d'eau du secteur cellulaire vers les espaces interstitiels et vasculaires. Ainsi, l'expansion volémique obtenue est immédiate, transitoire (moins d'une heure) et de l'ordre de sept fois le volume administré.

D'autres effets sont décrits : vasodilatation précapillaire non spécifique, vasoconstriction artérioveineuse musculocutanée réflexe et augmentation de la contractilité myocardique.

Les avantages consistent en un faible volume de perfusion (4,6 ml/kg), une diminution de la pression intracrânienne et de l'eau pulmonaire et un faible coût.

Les limites liées à l'administration de ces solutés sont le degré de déshydratation cellulaire pré-thérapeutique des patients et l'élévation de l'osmolarité plasmatique qui ne doit pas dépasser 320 à 330 mosm/l au risque de s'accompagner de troubles graves, en particulier neurologiques (myélinolyse centropontine, hémorragie cérébrale).

II Remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire a pour objectif d'améliorer la circulation générale mais aussi régionale et locale afin de prévenir une souffrance tissulaire. La rapidité et la qualité de la réanimation volémique interviennent dans la prévention de la constitution secondaire d'une défaillance multiviscérale. La stratégie de remplissage vasculaire sous-tend la mise en place de dispositifs de monitoring hémodynamique afin de s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance de la réanimation. Afin de limiter les risques d'un remplissage vasculaire non contributif, il existe des indicateurs de remplissage vasculaire prédictifs d'une épreuve de remplissage positive.

1. Rappels sur la volémie

Elle peut être définie comme le volume de sang total circulant, incluant le plasma et les éléments cellulaires. Elle avoisine 7% du poids du corps chez l'adulte et varie entre 65-70 ml/kg chez la femme et 70-75 ml/kg chez l'homme. La volémie est un des facteurs essentiels de l'efficacité circulatoire dont la finalité est de transporter de l'oxygène des poumons vers les tissus pour satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme. La volémie, déterminant majeur du retour veineux vers le cœur, influence la précharge ventriculaire, le débit cardiaque, et donc le transport artériel de l'oxygène aux tissus ($TaO_2 = \text{débit cardiaque} \times CaO_2$ ou contenu artériel en oxygène).

La précharge ventriculaire est définie par le degré d'étirement des fibres ventriculaires avant la systole. Elle représente la tension passive développée dans la paroi des ventricules au moment de l'élongation maximale des fibres musculaires en fin de diastole. La relation entre la précharge et le volume d'éjection systolique (VES) est une courbe (dite « relation de Frank Starling ») comprenant deux parties. Dans la première zone, dite de « précharge-dépendance » (portion ascendante de la courbe), un accroissement de précharge (expansion volémique) entraîne une faible augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire transmurale pour une augmentation significative des dimensions diastoliques du ventricule et de son volume d'éjection systolique (réserve de précharge). Dans la seconde zone, dite de « précharge-indépendance » (plateau de la courbe), l'augmentation de la précharge résulte en une

élévation marquée de la pression transmurale, sans augmentation significative des dimensions diastoliques du ventricule et du volume d'éjection systolique.

La réserve de précharge d'un ventricule est d'autant plus marquée que le ventricule travaille sur la portion ascendante de la courbe, à distance du plateau et que la pente de la portion ascendante est plus raide (fonction systolique conservée).

Le gradient de pression du retour veineux est la différence entre la pression motrice d'amont qui règne dans le réservoir périphérique (ou la pression systémique moyenne) et la pression d'aval du retour veineux représentée par la pression auriculaire droite. La pression systémique moyenne dépend de la capacitance du réservoir veineux périphérique et du volume sanguin hémodynamiquement actif (volume contraint) qui y est contenu. Il existe également un volume sanguin hémodynamiquement inactif (non contraint) nécessaire au maintien ouvert des vaisseaux.

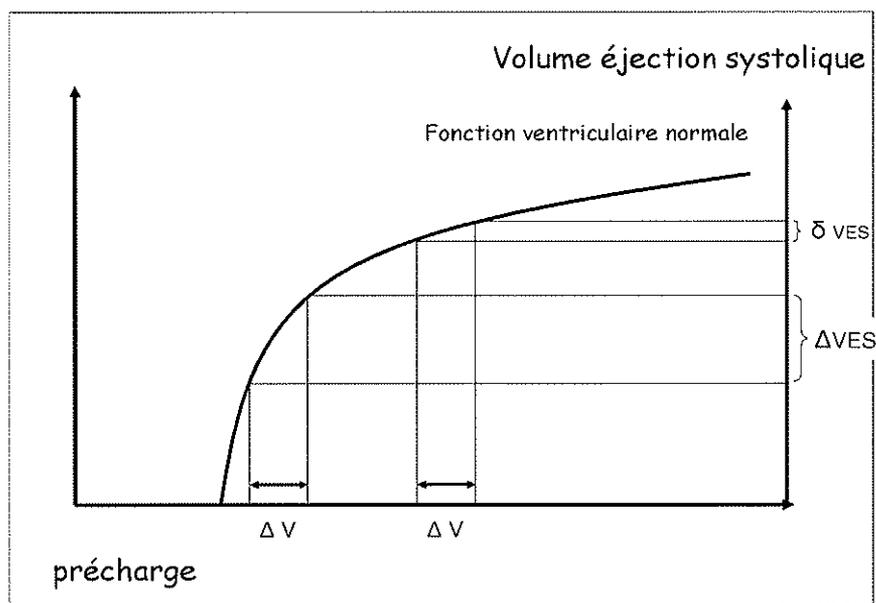


Figure 4. Relation de Frank-Starling

La volémie ne peut être évaluée directement que par des techniques de dilution d'un indicateur qui reste dans le secteur intravasculaire, techniques impossible à mettre en place en pratique quotidienne. Ainsi, nous ne disposons que de moyens indirects pour évaluer la volémie, suspecter une hypovolémie et estimer qu'un remplissage vasculaire est suffisant.

2. Hypovolémie : définitions

On distingue deux types d'hypovolémies :

L'hypovolémie absolue est simplement définie par la diminution du volume sanguin circulant dans un contenant à capacité inchangée (les vaisseaux). Il peut s'agir notamment d'une baisse de volume sanguin consécutif à une hémorragie, ou d'une diminution du volume plasmatique par déficit hydrosodé secondaire à une perte ou séquestration liquidienne non compensée.

L'hypovolémie relative est liée à l'inadéquation d'un contenant de capacité augmentée par vasodilatation face au contenu, la volémie. Elle est définie par une mauvaise répartition de la volémie entre les compartiments central et périphérique : malgré une volémie normale voire augmentée il existe une insuffisance de volume sanguin central (volume de sang intrathoracique représentant 20% de la volémie). Elle intervient dans la physiopathologie du choc septique, du choc anaphylactique, de l'anesthésie générale ou loco-régionale, ou encore de certaines intoxications, notamment par dépresseurs du système nerveux central.

3. Conséquences physiopathologiques de l'hypovolémie

La survenue d'une hypovolémie absolue ou relative entraîne une diminution du retour veineux, une chute du VES, conséquence directe du principe de Frank-Starling, puis du débit cardiaque. Celui-ci survient en dépit de l'augmentation de la fréquence cardiaque, secondaire à l'activation du système sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les conséquences de la baisse du débit cardiaque concernent la pression artérielle, le transport artériel en oxygène, les débits régionaux et l'impact de cette baisse sur la microcirculation.

La stimulation sympathique génère une vasoconstriction touchant préférentiellement les circulations capacitives : musculo-cutanée, splanchnique et rénale. Cette vasoconstriction s'exerce sur les fibres musculaires lisses artérielles et veineuses. La vasoconstriction veineuse mobilise le volume sanguin et participe au maintien du retour veineux. Le débit cardiaque et le TaO_2 sont redistribués vers les circulations dites protégées (coronariennes et cérébrales). La vasoconstriction sympathique favorise également le passage liquidien de l'interstitium vers le capillaire produisant une hémodilution et une diminution des résistances au retour veineux. Ainsi, ces mouvements transcapillaires participent à la reconstitution du retour veineux et du volume plasmatique. Cette réponse sympathique peut être altérée dans plusieurs situations telles que l'anesthésie, le sepsis, les lésions traumatiques.

Face à la diminution du TaO_2 les tissus mettent en place une série de mécanismes compensatoires visant à maintenir un équilibre entre la production d'ATP et les besoins

métaboliques. Ainsi, une augmentation de l'extraction de l'oxygène (EO_2) permet jusqu'à un certain seuil de maintenir une consommation tissulaire en oxygène (VO_2) constante. Il existe cependant une hétérogénéité importante des débits locaux au sein de la microcirculation. En effet, chaque débit local dépend du tonus vasculaire dans les microvaisseaux d'amont et d'aval, de la viscosité sanguine, des demandes métaboliques locales, des conditions existant dans l'environnement des capillaires. Au cours d'une baisse du TaO_2 , le réseau microcirculatoire augmente son nombre de microvaisseaux perfusés, assurant une capacité d'extraction en oxygène supérieure. Parallèlement au recrutement microvasculaire, une diminution de l'hétérogénéité des débits microcirculatoires est observée. Au-delà de ce seuil critique, l'augmentation de l' EO_2 est insuffisante pour permettre un maintien de la VO_2 . A ce stade, la cellule utilise le métabolisme anaérobie pour assurer la production minimale d'ATP. La mise en jeu de ce métabolisme anaérobie se traduit par la production de lactates et de protons.

4. Objectifs du remplissage vasculaire

Le but du remplissage vasculaire est la correction du déficit volémique, absolu ou relatif et donc la restitution d'un état hémodynamique capable de restaurer la délivrance d'oxygène aux tissus (TaO_2).

Le bénéfice attendu de l'expansion volémique est une augmentation du VES et du débit cardiaque. Ce bénéfice attendu concerne la régression des signes cliniques d'hypovolémie et l'augmentation de la délivrance en oxygène aux tissus.

Dans une étude désormais incontournable, Rivers *et al* ont démontré en 2001 qu'une stratégie de remplissage précoce (prise en charge agressive au cours des six premières heures) et ciblée (sur la saturation veineuse en oxygène) est capable de diminuer la mortalité lors de la prise en charge des états de choc septiques ou de sepsis sévère ³⁹. Ce principe qu'un remplissage basé sur un objectif et monitoré en conséquence a également fait ses preuves dans le contexte péri-opératoire : une étude randomisée concernant une chirurgie hémorragique montrait que le groupe de patients qui bénéficiait d'un monitoring du débit cardiaque par doppler oesophagien de façon à maintenir le VES voyait la mortalité de son séjour hospitalier raccourcie (5 ± 3 versus 7 ± 3 jours) et subissait une morbidité digestive moindre ⁴⁰. La rapidité avec laquelle les objectifs sont atteints lors de la prise en charge initiale de l'hypovolémie constitue un élément déterminant du pronostic en termes de morbi-mortalité ⁴¹.

5. Critères prédictifs de l'efficacité du remplissage

5.1. Critères clinicobiologiques

Le contexte est un élément important à prendre en compte. Chez le sujet conscient, dans un contexte évocateur, une hypotension artérielle, une tachycardie, ou des signes d'hypoperfusion tissulaire (marbrures cutanées, cyanose des extrémités, allongement du temps de recoloration capillaire, altération de l'état de conscience, oligurie) témoignent le plus souvent d'une hypovolémie profonde, supérieure à 30% de la masse sanguine. En dehors d'un contexte évocateur, les signes cliniques précédents n'ont aucune valeur prédictive de l'efficacité du remplissage. Sous sédation ou sous anesthésie, du fait de l'altération des baroréflexes, l'hypovolémie peut entraîner une diminution de la pression artérielle sans augmentation de la fréquence cardiaque. Dans ce contexte, l'hypotension artérielle est un signe moins spécifique mais sensible d'hypovolémie et de réponse positive au remplissage vasculaire.

Les signes biologiques d'hémoconcentration, d'insuffisance rénale fonctionnelle, d'hyperprotidémie peuvent renseigner sur l'hypovolémie, guider le traitement et en apprécier l'efficacité a posteriori.

La faible valeur des signes clinicobiologiques usuels a été confirmée par les données de la littérature indiquant que seulement 50% des patients répondent au remplissage vasculaire décidé par les cliniciens en fonction des critères clinicobiologiques usuels ⁴¹.

5.2. Critères hémodynamiques

Deux types d'indices hémodynamiques ont été proposés pour prédire la réponse hémodynamique au remplissage : des indices statiques estimant la précharge cardiaque, et des indices dynamiques testant la réserve de précharge et obtenus au cours de tests physiologiques utilisant les conséquences hémodynamiques de la respiration.

Dans les années 1970, le cathétérisme cardiaque droit représentait le « gold standard » de l'exploration hémodynamique. L'utilisation de la sonde de Swan-Ganz a été depuis quelques années remplacée par un monitoring moins ou non invasif. Une conférence d'experts de la SRLF a statué sur le monitoring hémodynamique du remplissage vasculaire en 2004 ⁴¹. Nous reprendrons leurs résultats dans les paragraphes suivants.

5.2.1. Critères statiques

5.2.1.1. Monitoring invasif

5.2.1.1.1. PAPO et PVC

Pendant longtemps, la volémie a été appréciée sur la mesure de la pression veineuse centrale (PVC) voire de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO). Pour s'affranchir des pressions intrathoraciques, il est convenu de mesurer ces pressions en période téléexpiratoire. Sous ventilation mécanique, des valeurs effondrées de PVC (moins de 5 mmHg) ou de PAPO (moins de 7 mmHG) sont une indication à mettre en œuvre un remplissage vasculaire. En réalité, pour des valeurs intermédiaires, ce sont des indicateurs peu fiables de la précharge et de la réponse à l'expansion volémique. Il n'y a pas de consensus pour définir la limite de PVC ou de PAPO au-delà desquelles un remplissage n'a plus d'intérêt.

5.2.1.1.2. Saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂)

La saturation en oxygène du sang veineux central prélevé au niveau artériel pulmonaire reflète l'adéquation globale entre le transport et l'utilisation de l'oxygène par les organes. Pour une VO₂ stable, une diminution significative (plus de 5%) de saturation veineuse indique une diminution d'apport en oxygène. Son interprétation peut être difficile en cas de situation abaissant la VO₂ (peropératoire).

5.2.1.2. Monitoring non invasif

5.2.1.2.1. Dimensions cardiaques obtenues en échographie doppler

Il n'existe pas de valeur seuil de surface télédiastolique ventriculaire gauche (STDVG) suffisamment sensible pour définir une précharge basse. Seules des valeurs très, voire extrêmement basses associées à une surface télésystolique quasi virtuelle (exclusion systolique) évoquent une hypovolémie sévère. Au contraire, une dilatation majeure du ventricule droit (STDVD/STDVG ≥ 1) est une contre indication au remplissage vasculaire. En dehors de ces valeurs extrêmes, les mesures isolées de surface télédiastolique ventriculaire gauche ou de volume télédiastolique ventriculaire gauche sont de mauvais indicateurs prédictifs du remplissage vasculaire ⁴².

5.2.1.2.2. Echo doppler œsophagien

Le temps d'éjection ventriculaire gauche corrigé (FTc) ne semble pas en dehors de situations caricaturales (FTc < 180 ms ou > 400 ms) être un indice fiable de réponse au

remplissage vasculaire. Il n'existe pas de valeur seuil bien définie permettant de sélectionner les patients répondeurs ou non à un remplissage vasculaire.

5.2.1.2.3. Diamètre de la veine cave inférieure (VCI)

Le bénéfice d'un remplissage est en revanche probable lorsque le diamètre de la VCI est inférieur à 12 mm.

5.2.2. Critères dynamiques

Un ensemble de critères qualifiés de dynamiques a peu à peu remplacé en pratique clinique, non seulement la mesure invasive des pressions veineuses centrales, mais également l'interprétation ponctuelle de données volumétriques.

Au cours de la ventilation mécanique, le volume sanguin central (intrathoracique) qui représente 20% de la volémie est susceptible de varier de façon importante. Les variations cycliques des conditions de charge imposées aux ventricules sont à l'origine de variations correspondantes du volume d'éjection ventriculaire gauche. Comme le volume d'éjection systolique est le principal déterminant de la pression artérielle différentielle ou pression artérielle pulsée (PP= PAS-PAD), il peut être estimé avec fiabilité par l'analyse invasive du signal de pression artérielle ou de signaux obtenus par écho doppler.

L'élévation de plus de 10% de la pression artérielle pulsée lors d'une épreuve de lever de jambe passif (angle de 45° avec le plan horizontal maintenu pendant 1 minute au moins), qui correspond à un remplissage d'environ 300 ml semble un bon indice prédictif de réponse au remplissage vasculaire ⁴³. De la même façon, il est reconnu qu'une élévation de 15% du VES après remplissage vasculaire de 500 ml de colloïde en vingt minutes témoigne d'une réponse positive (*fluid challenge*).

L'intérêt de l'emploi de ces indices dynamiques est d'anticiper les résultats du *fluid challenge* en évitant un remplissage inutile et délétère chez des patients n'ayant plus de réserve de précharge.

5.2.2.1. Critères dynamiques invasifs dérivés de la courbe de pression artérielle

L'existence d'une variabilité respiratoire de la pression artérielle est un excellent critère prédictif de l'effet du remplissage vasculaire. Cette donnée est basée sur le calcul de la variabilité sous ventilation mécanique de la pression artérielle systolique, ou de la pression artérielle pulsée. Par des modifications de précharge et de postcharge des deux ventricules

qu'elle provoque, la ventilation mécanique en pression positive induit une variabilité du volume d'éjection systolique et de la pression artérielle. L'insufflation mécanique induit une élévation de la pression intra-thoracique qui provoque une diminution de la précharge ventriculaire droite et une augmentation de la postcharge ventriculaire droite (augmentation de la pression alvéolaire). En conséquence, le volume d'éjection du ventricule droit diminue pour être maximal en fin d'inspiration. Cette diminution inspiratoire du volume d'éjection ventriculaire droit entraîne une diminution de la précharge du ventricule gauche responsable d'une diminution de la précharge du volume d'éjection ventriculaire gauche qui s'exprime lors de la phase inspiratoire (interdépendance ventriculaire). Ainsi, le volume d'éjection ventriculaire gauche est minimal au cours de l'inspiration et maximal au cours de l'expiration. La variabilité respiratoire de la pression artérielle systolique est calculée entre la valeur maximale et la valeur minimale de la pression artérielle systolique.

$$\Delta PS \text{ (mmHg)} = \text{PAS max} - \text{PAS min}$$

$$\Delta PS \text{ (\%)} = [(\text{PAS max} - \text{PAS min}) / ((\text{PAS max} + \text{PAS min}) / 2)] \times 100$$

Ce paramètre est un indicateur sensible de l'hypovolémie et de la réponse au remplissage. Une valeur seuil de 9% ou 10 mmHg est retenue par les recommandations d'experts. Toutefois, ΔPS dépend également des effets de la pression intrathoracique sur la paroi aortique.

Pour s'affranchir de ce phénomène, il a été proposé d'évaluer la variabilité respiratoire de la pression artérielle par la variabilité respiratoire de la pression pulsée. Pour cela, il faut calculer la différence entre la valeur maximale et minimale de la PP au cours d'un même cycle respiratoire mécanique. Le ΔPP est égal à la différence entre la PP maximale et minimale au cours d'un cycle respiratoire divisé par la moyenne de ces deux valeurs et exprimée sous forme de pourcentage :

$$\Delta PP = [(PP_{\text{max}} - PP_{\text{min}}) / ((PP_{\text{max}} + PP_{\text{min}}) / 2)] \times 100$$

Une valeur seuil de 12 à 13% préjuge de l'effet hémodynamique du remplissage vasculaire. Une valeur inférieure à 12 ou 13% laisse supposer que l'on ne peut plus augmenter le VES par un remplissage vasculaire ⁴⁴.

Une autre approche est actuellement proposée, fondée sur l'analyse du contour du pouls qui permet de calculer le volume d'éjection ventriculaire gauche puis le débit cardiaque

à partir de la surface sous la portion systolique de la courbe de pression artérielle et d'un facteur de calibration. La variabilité respiratoire du VES (dVES) est calculée sur une période d'échantillonnage de 30 secondes divisée en quatre périodes de 7,5 secondes durant lesquelles la plus haute et la plus basse valeur du volume d'éjection systolique sont utilisées pour calculer le dVES. La valeur seuil retenue est de 10%⁴⁵.

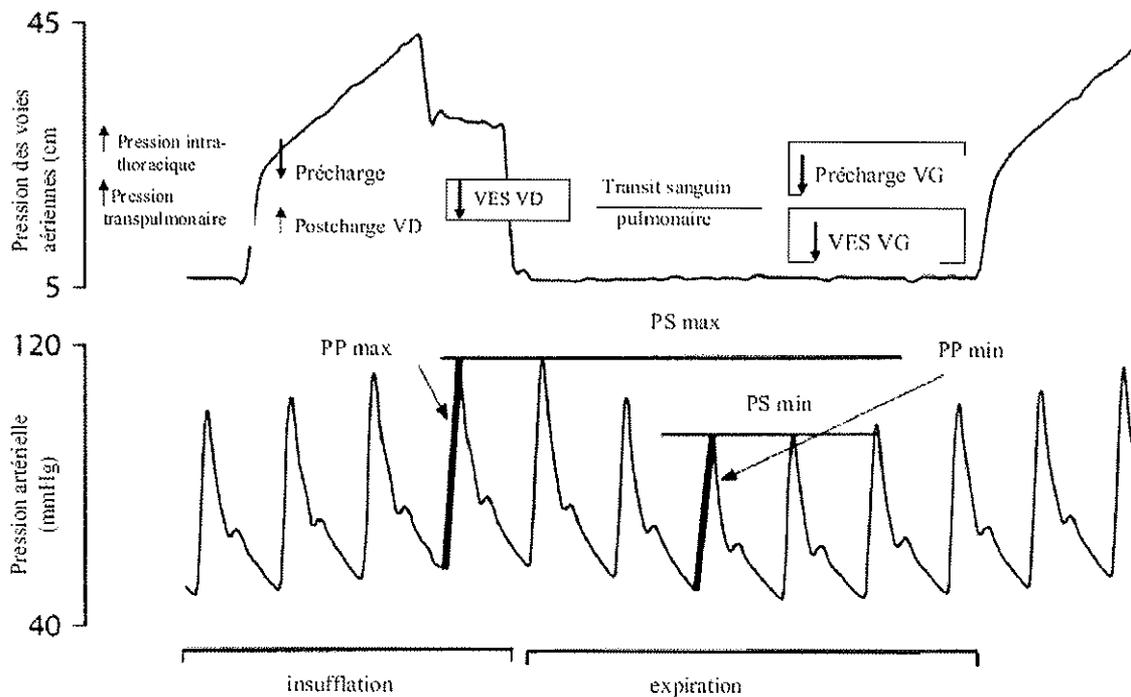


Figure 5. Effet des variations cycliques des pressions intra thoraciques induites par la ventilation mécanique sur les conditions de charge ventriculaire et la courbe de pression artérielle D'après⁴⁶.

5.2.2.2. Critères dynamiques obtenus de façon non invasive

L'obtention de critères issus des méthodes échographiques et doppler souffre de leur caractère opérateur dépendant.

5.2.2.2.1. Variabilité respiratoire du volume d'éjection ventriculaire gauche

Les méthodes doppler (écho doppler œsophagien) donnent accès à la mesure de la variabilité respiratoire de l'intégrale temps vitesse du flux aortique qui est augmentée par l'hypovolémie et paraît un bon indice prédictif de la réponse au remplissage vasculaire.

5.2.2.2.2. Variabilité respiratoire du diamètre de la veine cave inférieure

Un collapsus inspiratoire de la VCI supérieur à 60% en ventilation spontanée, mesuré en échographie sous xiphœidienne témoigne d'une PVC basse et prédit plus de 15% d'augmentation de l'index cardiaque après remplissage.

5.2.2.2.3. Variabilité respiratoire de la courbe de pléthysmographie de l'oxymètre de pouls

L'analyse de la variabilité respiratoire de la courbe de pléthysmographie de l'oxymètre de pouls constitue une alternative non invasive intéressante à l'analyse de la variabilité de l'onde de pouls. L'analyse de ce tracé offre des indices prédictifs de la réponse au remplissage vasculaire. Chez le malade sédaté, ventilé mécaniquement, la variabilité respiratoire de la pléthysmographie de l'oxymètre de pouls peut être analysée comme la variabilité respiratoire de la pression artérielle pulsée. Une forte corrélation entre les deux paramètres a été mise en évidence. Une valeur supérieure à 15 % permet de discriminer les patients avec un ΔPP supérieur à 13 % de ceux avec un ΔPP inférieur ou égal à 13 %^{47,48}.

III Choc hémorragique

Le choc est un état pathologique au cours duquel le système circulatoire est incapable d'assurer une perfusion tissulaire suffisante pour répondre à la demande en oxygène de l'organisme. Cette inadéquation entre apport et demande d'oxygène peut évoluer vers la défaillance d'organes puis le décès.

Le choc hémorragique est une pathologie grave au cours duquel le pronostic vital est rapidement mis en jeu et reste la principale cause de décès des sujets jeunes. L'anémie et l'hypovolémie sont responsables d'une dette en oxygène tissulaire. Le but du remplissage vasculaire est la restitution de la délivrance d'oxygène aux tissus sans aggraver ni l'hémorragie, ni créer un œdème cérébral ou pulmonaire. La précocité de la prise en charge est un facteur pronostic fondamental. L'expérience du temps de guerre a contribué aux progrès du XX^{ème} siècle en matière de réanimation du choc hémorragique. Le concept de « damage control », les avancées de la radiologie interventionnelle, la modulation de la réponse inflammatoire ont permis un gain en termes de survie. L'existence de controverses concernant le volume et la nature des liquides à administrer, le choix des agents anesthésiques, et du monitoring démontre que la réanimation du choc hémorragique reste difficile, non univoque et nécessite une approche multidisciplinaire.

1. Physiopathologie du choc hémorragique

Le choc hémorragique constitue une forme particulière de choc hypovolémique dans laquelle les effets de la réduction de la masse sanguine se combinent à ceux liés aux lésions tissulaires, chirurgicales ou traumatiques, induisant une activation des systèmes inflammatoires et de la coagulation.

La réduction du volume sanguin par l'hémorragie entraîne une baisse du retour veineux, donc du débit cardiaque et de la pression artérielle. La survenue de l'état de choc hémorragique est fonction de l'importance et de la vitesse de la spoliation sanguine, mais également de l'efficacité des mécanismes compensateurs. La principale réponse neuro-humorale à l'hémorragie est la réaction sympathique qui entraîne une vasoconstriction

artériolaire et veineuse. Il s'agit de la phase initiale sympatho-excitatrice. La chute de la pression artérielle est en général tardive et reflète mal la sévérité de l'état de choc. Elle survient brutalement, associé à une baisse des résistances systémiques. Cette seconde phase serait due à la sympatho-inhibition.

1.1.Phase sympatho-excitatrice

La baisse de pression artérielle provoque une stimulation immédiate des barorécepteurs à haute pression situés au niveau du sinus carotidien, de la crosse aortique et du territoire splanchnique et des barorécepteurs à basse pression cardio-pulmonaires (ou volorécepteurs). Ces récepteurs diminuent alors la fréquence de leurs impulsions inhibitrices afférentes allant aux centres régulateurs vasculaires du bulbe rachidien. Ce dernier est alors stimulé, aboutissant à l'augmentation de l'activité sympathique périphérique efférente. Le système nerveux adrénergique périphérique est également stimulé, par la voie des chémorécepteurs aortiques, sino-carotidiens et centraux, en réponse aux variations de pH, PO₂ et PCO₂ secondaires à l'ischémie tissulaire. Ainsi, les baro-, volo- et chémorécepteurs vont répondre de manière synergique à l'hypotension artérielle en activant le système nerveux adrénergique périphérique afin d'initier une vasoconstriction périphérique compensatrice et de normaliser la pression artérielle ⁴⁹. La stimulation du système sympathique est la réponse principale à l'hémorragie, l'élévation de la concentration plasmatique de noradrénaline en étant un reflet. La vasoconstriction qui en résulte s'accompagne d'une redistribution vasculaire complexe qui privilégie les circulations cérébrales et coronaires pour assurer leurs besoins métaboliques, aux dépens de territoires initialement non vitaux (peau, muscles squelettiques, circulations splanchnique et rénale). Cette vasoconstriction s'exerçant sur les fibres musculaires lisses artérielles et veineuses permet, au niveau de la circulation capacitive, de mobiliser le volume sanguin et de contribuer au maintien du retour veineux. Par ailleurs, la vasoconstriction sympathique favorise un passage liquidien de l'interstitium vers le capillaire. Ce phénomène, bénéfique sur le plan de la volémie, est différé sur le plan chronologique et ne participe donc à l'augmentation du retour veineux qu'après un certain délai. Ce retard de compensation du milieu interstitiel explique l'absence d'hémodilution à la phase initiale du choc hémorragique non réanimé ⁵⁰. Les conséquences de la vasoconstriction dans les territoires non vitaux, et en particulier la vasoconstriction splanchnique lorsqu'elle se prolonge, sont une diminution des débits sanguins et des apports énergétiques (diminution des apports en oxygène et en glucose) et un risque d'altération ischémique des fonctions

cellulaires avec comme conséquence une dysfonction organique. La redistribution vasculaire participe également à l'optimisation de la consommation globale d'oxygène de l'organisme au cours du choc hémorragique, permettant d'abaisser le seuil de TaO_2 critique, et donc de dépendance de la VO_2 en fonction de la TaO_2 . Au cours de cette phase, la libération d'adrénaline ne joue pas un rôle important.

1.2.Phase sympatho-inhibitrice

La phase sympatho-inhibitrice survient pour une réduction de masse sanguine de 30 à 50 % et se traduit par une chute de pression artérielle avec bradycardie paradoxale. Cette chute de pression artérielle est liée à la chute brutale des résistances systémiques. En effet, la réduction du débit cardiaque est globalement linéaire au cours de l'hémorragie (quelle que soit la phase considérée) et la baisse brutale de pression artérielle observée ne s'accompagne pas d'une baisse proportionnelle de débit cardiaque pouvant l'expliquer. Il arrive même, que l'on observe une discrète augmentation du débit cardiaque associée à cette chute de pression artérielle. Plusieurs phénomènes caractérisent cette phase. Le plus important semble être une inhibition centrale de l'activation sympathique présente au cours de la phase initiale. Par ailleurs, la sécrétion par la médullo-surrénale de catécholamines, en particulier d'adrénaline, devient très importante au cours de cette phase hypotensive. Toutefois, le rôle de cette sécrétion accrue reste très discuté. Il semblerait que l'hyperactivité sympathique adrénergique persistante entrainerait par le biais de la libération de prostaglandines une inhibition de la libération de noradrénaline et donc une vasodilatation. Au cours de cette phase du choc hémorragique, le système rénine-angiotensine est particulièrement activé libérant de l'angiotensine II, alors que l'hormone anti diurétique est également libérée de façon importante. Ces réponses hormonales participent au maintien d'un certain degré de vasoconstriction, mais elles ne sont probablement pas essentielles et joueraient surtout un rôle important dans la récupération après la phase de choc. Les récepteurs cardio-pulmonaires semblent être à l'origine de la phase sympatho-inhibitrice ⁵¹. La bradycardie observée est induite par une boucle réflexe vago-vagale due à la stimulation de mécano-récepteurs intracardiaques. L'activation de ces récepteurs provoquerait également la vasodilatation due à une inhibition centrale de l'activation sympathique. Il a été suggéré que ces mécano-récepteurs étaient stimulés par les distorsions mécaniques du ventricule gauche dont le volume télésystolique devenait pratiquement nul. La bradycardie pourrait permettre un

meilleur remplissage diastolique dans des conditions d'hypovolémie extrême et constituerait, en association avec la baisse de post-charge un mécanisme ultime de protection myocardique.

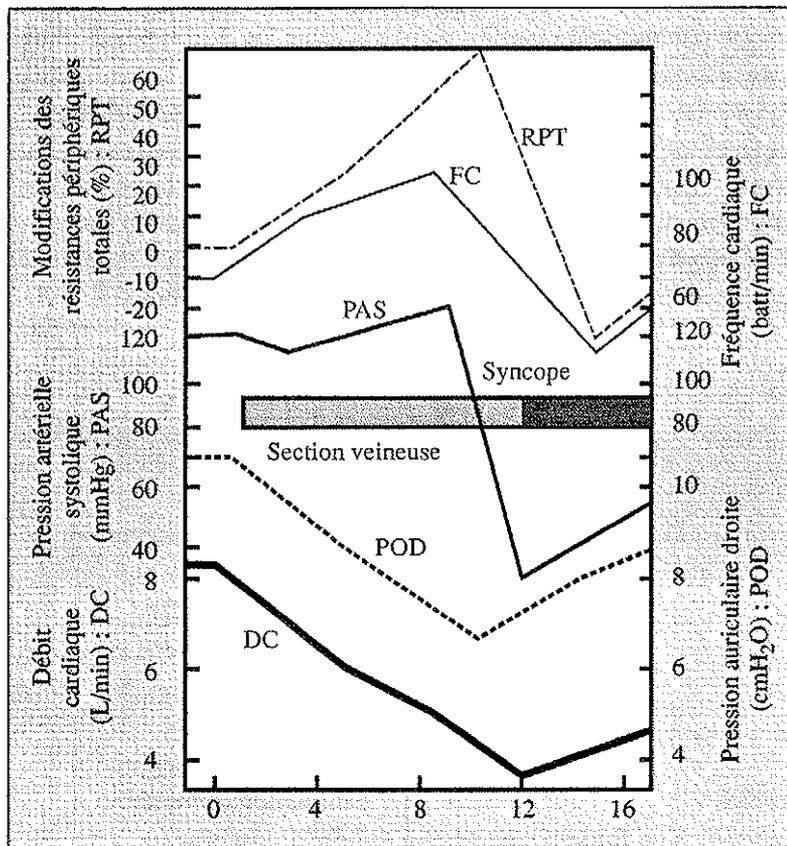


Figure 6. Démonstration des deux phases du choc hémorragique chez l'homme. Jusqu'à la fin de la saignée, la pression artérielle est maintenue grâce à la vasoconstriction (augmentation des résistances systémiques alors que le débit cardiaque diminue). Puis, le DC ne baisse plus, mais la PA s'effondre ainsi que les RS. D'après Barcroft et al ⁵².

1.3. Modulation de la réponse neuro-humorale

Il a été suggéré que les opioïdes endogènes participeraient à la régulation de la fonction cardio-vasculaire dans le choc hémorragique. Une augmentation des concentrations plasmatiques de β -endorphine a été observée au cours de la phase sympatho-inhibitrice ⁵³. Des opioïdes endogènes sont libérés en même temps que les catécholamines au niveau des terminaisons sympathiques avec comme action principale une inhibition pré-synaptique de la libération de catécholamines. Néanmoins, le rôle des opioïdes endogènes reste discuté chez l'homme ⁵¹.

Par ailleurs, le choc hémorragique active de façon importante l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ⁵⁴. En revanche, rapidement et fréquemment surviennent une altération de la réponse cortico-surrénalienne à l'ACTH, corrélée à l'importance de la réponse

inflammatoire et se traduisant cliniquement par une dépendance prolongée aux vasopresseurs

55

Une augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) est mise en évidence au cours du choc hémorragique, dont le siège est la circulation hépato-splanchnique⁵⁶. Les conséquences en seraient la limitation de la vasoconstriction à ce niveau, et il n'y aurait pas de conséquences au niveau hémodynamique. Le rôle du NO semble être biphasique, la première phase étant plutôt bénéfique, la seconde, à l'inverse, initiant la réponse inflammatoire au choc hémorragique, conduisant à une majoration des lésions cardio-vasculaires et au décès^{57,58}.

Les hormones sexuelles mâles exerceraient un rôle délétère lors du choc hémorragique, par majoration de la dépression immunitaire.

1.4. Conséquences de l'ischémie tissulaire

Les altérations de la microcirculation au cours du choc hémorragique prolongé sont à l'origine de l'apparition d'un syndrome de défaillance multi-viscéral (SDMV).

Face à la diminution des apports énergétiques, les tissus mettent en place une série de mécanismes compensatoires visant à maintenir un équilibre entre la production d'ATP et les besoins métaboliques. Avant tout, une augmentation de l' $\dot{V}O_2$ permet, jusqu'à un certain seuil (transport artériel en oxygène critique), de maintenir une VO_2 constante. Au delà de ce seuil critique, l'augmentation de l' $\dot{V}O_2$ est insuffisante pour permettre un maintien de la VO_2 . A ce stade, pour maintenir ses fonctions essentielles, la cellule utilise le métabolisme anaérobie pour assurer une production minimale d'ATP. La mise en jeu de ce métabolisme anaérobie se traduit par la formation de lactate et de protons. Le taux de lactates à la prise en charge en milieu hospitalier des patients en état de choc hémorragique est d'ailleurs corrélé à la sévérité du choc et à la mortalité des patients⁵⁰. Plusieurs études suggèrent que les cellules seraient capables de diminuer leur métabolisme (suppression de certaines synthèses) face à une baisse des apports énergétiques afin de mettre en adéquation leurs besoins métaboliques et la production limitée d'ATP par voie anaérobie^{59, 60}. Ce phénomène adaptatif est appelé conformance. Malgré ces mécanismes adaptatifs, l'association d'une diminution brutale des apports en oxygène, en glucose et d'une acidose locale expose à des lésions cellulaires.

L'endothélium, interface entre les tissus et le sang, est la première cible des phénomènes d'ischémie/reperfusion⁶¹. Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans la régulation de la perfusion tissulaire. L'altération de ces cellules provoque une perte de leurs

propriétés structurelles et membranaires aboutissant à un oedème cellulaire et à une fuite plasmatique du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel. La constitution de ces oedèmes cellulaires endothéliaux et interstitiels peut provoquer une diminution de la lumière capillaire et une augmentation des résistances hydrauliques capillaires qui contribuent à l'altération de la perfusion capillaire. En plus de cette altération de la perfusion microcirculatoire, les oedèmes interstitiels peuvent contribuer au développement d'une hypoxie tissulaire par le biais de troubles de la diffusion de l'oxygène (augmentation des distances intercapillaires). L'altération des cellules endothéliales provoque également une perte des propriétés anticoagulantes de l'endothélium avec une activation de facteurs procoagulants tels que l'expression du facteur tissulaire qui est l'initiateur principal de la coagulation. Ainsi, des phénomènes de coagulation intravasculaire peuvent participer à la constitution d'altération de la microcirculation.

La réponse inflammatoire induite par le choc est suivie d'une réponse anti-inflammatoire ou CARS (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*) susceptible d'induire une dépression du système immunitaire associée à une augmentation de la susceptibilité aux infections. L'importance de ce syndrome apparaît dépendre de la sévérité de l'état de choc et de l'importance de la réponse inflammatoire. Les lésions cellulaires peuvent directement et indirectement, par le biais de la réponse inflammatoire qu'elles induisent, être responsables de dysfonction d'organe. La réponse inflammatoire, qui peut être majorée par des lésions traumatiques tissulaires et le stress chirurgical chez un patient traumatisé, modifie le profil hémodynamique classique du choc hypovolémique. Ainsi, si le profil hémodynamique initial du choc hypovolémique est un profil hémodynamique associant une PA basse, un débit cardiaque bas et des résistances vasculaires augmentées, celui du choc hypovolémique réanimé peut devenir, selon l'intensité de la réponse inflammatoire, un profil hémodynamique hyperkinétique avec une baisse de la PA, une augmentation du débit cardiaque et une baisse des résistances vasculaires⁶².

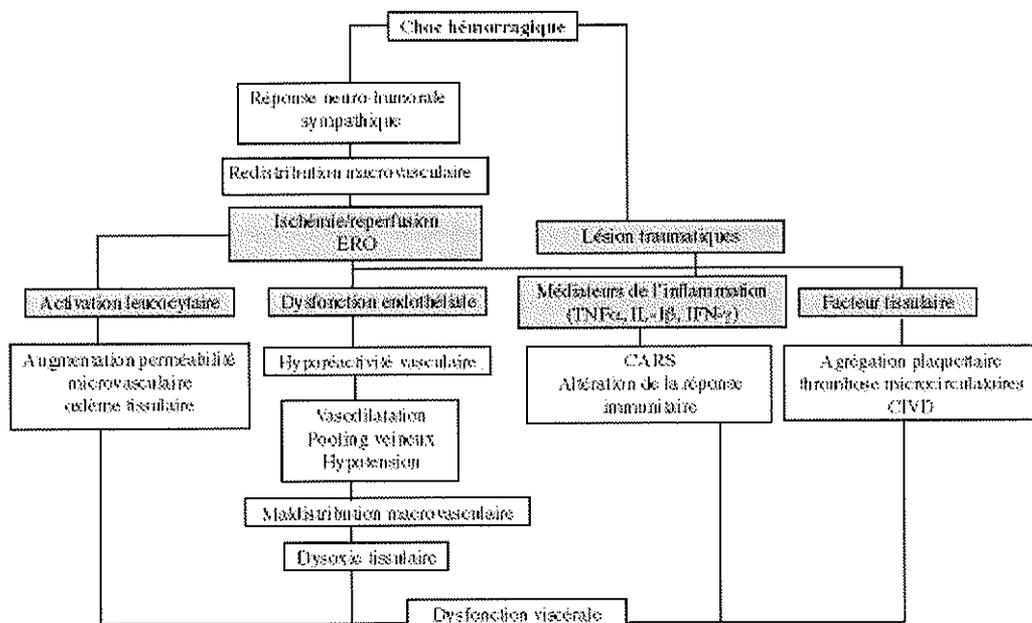


Figure 7. Représentation schématique des processus physiopathologiques impliqués dans le choc hémorragique

1.5. Translocation bactérienne et dépression immunitaire

Le choc hémorragique est responsable d'une ischémie intestinale qui altère la muqueuse intestinale, entraînant rapidement une rupture de cette barrière bactériologique. Ce phénomène, appelé translocation bactérienne, survient au cours de tout état de choc. La translocation bactérienne peut apparaître dès les premières heures du choc hémorragique, et son incidence croît dans les jours suivants. De plus le choc hémorragique pourrait faciliter le passage d'endotoxines bactériennes.

Le choc hémorragique est également responsable d'une immunodépression qui aggrave les conséquences de la translocation bactérienne. Cette immunodépression serait due à une cascade d'événements survenant lors du choc hémorragique. Ceci aboutit à une dépression des fonctions macrophagiques et lymphocytaires, et donc une susceptibilité accrue aux infections. L'ensemble de ces phénomènes explique la fréquence des infections chez les patients en choc hémorragique, en particulier les polytraumatisés. La sévérité du choc hémorragique, plus que sa durée, semble responsable de l'importance de la dépression immunitaire observée

1.6. Conséquences pharmacologiques

1.6.1. Modifications pharmacocinétiques

Des anomalies importantes de la distribution et de l'élimination des médicaments sont observées.

Par le biais de la réduction de la volémie, des modifications de concentration protéique ou de pH plasmatique, des modifications importantes de la distribution des médicaments apparaissent. Le volume de distribution diminue, permettant l'élévation de la concentration plasmatique et donc cérébrale du médicament administré, aboutissant ainsi à une majoration de l'effet pharmacologique. L'hypoalbuminémie de déplétion et de dilution induit une augmentation de la forme libre, biologiquement active, des médicaments fortement liés à l'albumine.

Les modifications de débit sanguin des circulations hépatiques et rénales entraînent des perturbations de l'élimination des médicaments. Ceux qui ont un coefficient d'extraction hépatique élevé, et donc une clairance dépendante du débit sanguin hépatique, voient leur demi-vie d'élimination augmentée. C'est le cas des opiacés et du midazolam, pour lesquels une adaptation posologique devra être envisagée. De la même façon, la réduction du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire modifient l'élimination des médicaments à excrétion primaire rénale. L'insuffisance rénale aboutira à l'accumulation des médicaments et de leurs métabolites (parfois actifs) s'il n'existe pas d'autres voies d'élimination.

1.6.2. Modifications pharmacodynamiques

L'action des agents anesthésiques est augmentée lors du choc hémorragique et la plupart de ces agents interfère avec les mécanismes compensateurs mis en jeu. Weiskopf et Bogetz ont montré expérimentalement que le choc hémorragique était associé à une réduction significative de la dose d'induction minimale efficace de thiopental et de kétamine⁶³. Johnson *et al.* ont également observé une diminution importante (2,7 fois) de la concentration de propofol nécessaire pour obtenir un effet au site d'action au cours du choc hémorragique chez le cochon⁶⁴. L'effet vasodilatateur du propofol entraîne une hypotension artérielle dose-dépendante. La sensibilité du cerveau, organe cible, au propofol est augmentée. Cet effet est lié à une augmentation de la forme circulante du propofol en raison de l'hémodilution. Cet accroissement de sensibilité au propofol au cours de l'hypovolémie aiguë persiste au décours d'un remplissage vasculaire adéquat. L'étomidate semble plus maniable que le propofol pour l'induction anesthésique en situation de choc hémorragique et il ne justifie pas de

modification posologique. Toutefois, une dose unique d'étomidate entraîne un freinage surrénalien d'une durée moyenne de 48 heures ⁶⁵. Il faut donc éviter l'emploi de l'étomidate en perfusion continue dans le cadre de la sédation.

L'anesthésie perturbe fortement la réponse baroréflexe à l'hémorragie. Vatner a montré expérimentalement que l'anesthésie générale, contrairement à l'état conscient, était associée à une baisse de la pression artérielle proportionnelle à l'importance de l'hémorragie et que cette chute de pression artérielle était tout à fait superposable à celle observée après dénervation des barorécepteurs carotido-aortiques ⁶⁶.

2. Diagnostic du choc hémorragique

Le choc hémorragique traduit une perte sanguine suffisante pour dépasser les mécanismes d'adaptation physiologique du patient et entraîner une baisse de l'apport en oxygène et de la perfusion des organes. Les signes cliniques d'hypovolémie sont la traduction clinique des mécanismes d'adaptation physiologique à l'hypotension. Ainsi, les marbrures cutanées, la froideur des extrémités, l'altération de l'état de conscience et une oligurie sont les témoins d'une hypoperfusion et d'une vasoconstriction. La tachycardie témoigne de la stimulation sympathique et l'hypotension du dépassement de ces mécanismes d'adaptation. L'augmentation de la fréquence respiratoire traduit l'hypoxie tissulaire voire l'acidose engendrée par l'état de choc. Différents stades cliniques de gravité au cours d'une hémorragie ont ainsi été proposés. Toutefois, si la présence d'un ou de plusieurs de ces symptômes est un élément de gravité au cours d'une hémorragie, leur absence ne doit pas rassurer pour autant. Effectivement, une spoliation sanguine de l'ordre de 30 % de volume intravasculaire peut survenir chez les patients jeunes, vigiles avec une pression artérielle conservée. Ainsi, une tachycardie supérieure à 120 par minute, une hypotension ou une altération de l'état de conscience doivent rapidement faire débiter des manoeuvres de réanimation. À l'extrême, une bradycardie paradoxale (associée à une hypotension) est une urgence volémique.

Pertes sanguines (ml)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
(%)	<15	15-30	30-40	>40
Fréquence cardiaque (bpm)	<100	100-120	120 (pouls faible)	>120 (pouls très faible)
PA systolique (mmHg)	Inchangée	Normale	Diminuée	Très basse
PA diastolique (mmHg)	Inchangée	Augmentée	Diminuée	Très basse
Fréquence respiratoire	Normale	Normale	Tachypnée	Tachypnée
Extrémités	Normales	Pâles	Pâles	Pâles et froides
Coloration	Normale	Pâle	Pâle	Grise
Débit urinaire (ml/h)	>30	20-30	10-20	Négligeable
Etat neurologique	Normal	Anxiété ou agressivité	Anxiété ou agressivité ou altéré	Altéré ou coma

Tableau 6. *Séméiologie clinique du choc hémorragique* ⁶⁷

3. Réanimation du choc hémorragique

La priorité thérapeutique au cours du choc hémorragique est la restitution d'un retour veineux. Il permet d'obtenir une pression artérielle systémique suffisante pour assurer une pression de perfusion et donc un débit sanguin au niveau des circulations régionales et ainsi limiter les risques de dysoxie au niveau d'un organe. La correction de l'hypovolémie, caractérisée par la réduction de l'hypotension artérielle et de la fréquence cardiaque se matérialise par une redistribution favorable des débits régionaux : reprise de la diurèse, amélioration des fonctions cognitives, disparition d'une acidose lactique. L'amélioration des conditions hémodynamiques n'est cependant pas synonyme de restitution de conditions microcirculatoires correctes.

3.1. Objectifs hémodynamiques

La spécificité des objectifs hémodynamiques se pose essentiellement avant la réalisation de l'hémostase. Tant que le saignement n'est pas contrôlé, le fait de restaurer la pression artérielle peut favoriser et entretenir le saignement. Ainsi, la réanimation initiale du choc hémorragique doit être basée sur des objectifs hémodynamiques permettant une oxygénation tissulaire minimale, définis par les caractéristiques du blessé au cours de

l'évaluation primaire extra- ou intra-hospitalière. Dans le contexte clinique, les travaux sont peu nombreux.

En cas de plaie vasculaire évidente ou fortement suspectée (plaie pénétrante, épanchement intrathoracique ou intrapéritonéal rapidement progressif, fracture pelvienne instable, hémorragie du massif facial) et en l'absence de lésion du système nerveux central (encéphalique et/ou médullaire), il est recommandé de tolérer une hypotension artérielle dans l'attente d'un geste chirurgical ou radiologique d'hémostase. Une valeur de PAS comprise entre 80 et 90 mmHg est habituellement proposée, à la limite inférieure du seuil d'autorégulation des circulations cérébrale et coronaire. En revanche, en l'absence de plaie vasculaire significative et, surtout, lorsqu'il existe une lésion du système nerveux central encéphalique ou médullaire, l'obtention rapide et le maintien d'une pression de perfusion élevée limitent les lésions ischémiques secondaires. Dans cette circonstance, une valeur de PAS supérieure ou égale à 120 mmHg est proposée ; cette valeur correspond souvent à une PAM de 90 mmHg et permet d'obtenir une pression de perfusion cérébrale supérieure ou égale à 60 mmHg en cas de pression intracrânienne élevée

Les recommandations européennes relatives à la gestion de l'hémorragie post-traumatique recommandent d'avoir un objectif de PAS aux alentours de 80-90 mmHg (PAM aux alentours de 60-65 mmHg) jusqu'à la réalisation de l'hémostase ⁶⁸.

3.2. Monitoring hémodynamique

Au niveau « macrocirculatoire »

La fréquence cardiaque et la pression artérielle sont les paramètres classiques du monitoring du choc hémorragique. En pré-hospitalier, la mesure non invasive de la pression artérielle est une mesure discontinue qui perd de sa fiabilité en cas d'hypotension artérielle soutenue. En intra- hospitalier, la pose d'un cathéter artériel permet de pallier à ces limites en procurant un monitoring continu fiable même pour des pressions artérielles effondrées.

Une fois la stratégie thérapeutique débutée sans retard, en se guidant initialement sur la pression artérielle, la mise en place d'un indicateur de débit cardiaque ou de précharge-dépendance doit être réalisée dès que possible afin d'ajuster la volémie. Actuellement, des méthodes non invasives, comme l'échocardiographie ou le doppler œsophagien, sont mises en œuvre au détriment des classiques méthodes invasives (cathéter veineux central : PVC et

cathéter artériel pulmonaire : PAPO). Du fait de son temps de mise en place dans cette course contre le temps qu'est la prise en charge initiale du choc hémorragique, le cathéter artériel pulmonaire ne peut constituer un outil de monitoring raisonnable.

L'échocardiographie permet d'établir une diminution de la volémie en objectivant une diminution du débit cardiaque, une diminution de la pré-charge ventriculaire gauche illustrée par une diminution de la surface télé-diastolique du ventricule gauche (STDVG) ($<5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ de surface corporelle) ou une diminution du diamètre de la veine cave inférieure ($\text{Ø VCI} < 12 \text{ mm}$). Bien souvent, les situations sont caricaturales, rendant l'interprétation de cet examen aisée avec une surface télésystolique très réduite voire virtuelle. De plus, les renseignements fournis sur la fonction contractile sont un plus pour le clinicien. Sa limite est d'une part qu'elle n'est pas réellement un « monitoring continu » et d'autre part qu'elle nécessite l'acquisition d'un degré d'expertise.

Le doppler œsophagien paraît constituer un outil intéressant pour détecter une diminution significative de la vélocité sanguine dans l'aorte descendante. Les appareils les plus récents permettent d'obtenir en association avec la vélocité aortique, le diamètre aortique. Il est donc possible de mesurer le débit aortique descendant. On cherchera à obtenir un index cardiaque compris entre 2,5 et 3,5 l.min/m². Des études récentes plaident en faveur de l'analyse de la variabilité respiratoire de la PA sous ventilation mécanique pour évaluer la précharge dépendance ventriculaire. La facilité et donc la rapidité de mise en place du doppler œsophagien plaide en sa faveur. Cependant, lors des transports du patient polytraumatisé ce monitoring nécessite souvent un repositionnement, gênant dans l'interprétation des évolutions du débit cardiaque. Les transports malgré la performance des moniteurs proposés restent une limite majeure à un monitoring réellement continu.

Comme développé dans la partie sur le remplissage vasculaire, l'analyse de la variabilité respiratoire de la courbe de pression artérielle sous ventilation mécanique permet d'évaluer la précharge dépendance ventriculaire. Lors d'une hypovolémie, la réduction de la précharge majore la variabilité respiratoire du VES et donc de la PA. Une valeur supérieure à 13% permet de prédire une augmentation de plus de 15% du volume d'éjection systolique ou de débit cardiaque après remplissage vasculaire ⁴⁴.

Au niveau « microcirculatoire »: Evaluation de l'oxygénation tissulaire

L'ambition dans le monitoring du choc hémorragique est non seulement d'obtenir des indices macrocirculatoires de précharge et de débit cardiaque, mais aussi d'appréhender la perfusion ou l'oxygénation au niveau des circulations locales voir au niveau microcirculatoire afin d'apprécier la qualité de la perfusion tissulaire et son adéquation.

Au niveau des circulations régionales, certes, la correction d'une confusion mentale, le réchauffement des extrémités et la reprise d'une diurèse satisfaisante (> 0,5 ml.kg.i.h.) sont probablement de bons indices d'amélioration de la perfusion de ces organes, mais ces indices restent limités pour monitorer finement l'adéquation du traitement sur l'oxygénation tissulaire. L'évaluation de la pertinence du remplissage vasculaire en terme de perfusion tissulaire peut être évaluée par l'évolution de la fonction rénale et le dosage des lactates artériels. Une hyperlactatémie persistante signe l'hypoperfusion tissulaire et la mise en jeu du métabolisme anaérobie. A contrario, la régression d'une hyperlactatémie signe la restauration d'une perfusion tissulaire. La relation entre hyperlactatémie et morbimortalité des patients de réanimation est bien démontrée. Au cours du choc traumatique hémorragique expérimental, la lactatémie est le paramètre le plus fiable de mortalité et de morbidité et corrélée à la sévérité du traumatisme et à l'importance de l'hémorragie ⁶⁹. La durée de l'acidose lactique est le meilleur paramètre prédictif de survie globale et de survenue de défaillance d'organe.

La saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂) est reconnue depuis longtemps comme un paramètre physiologique reflétant la balance entre le transport artériel en oxygène et la consommation en oxygène des tissus. Dans les états de choc, du fait de l'inadéquation apports/ besoins en oxygène, la SvO₂ paraît donc adaptée pour évaluer l'oxygénation tissulaire.

La SvO₂ peut être exprimée de cette façon :

$$SvO_2 = SaO_2 - [VO_2 (\text{débit cardiaque} \times Hb \times 1,34)]$$

Ainsi, la SaO₂, l'hémoglobine, le débit cardiaque et la VO₂ sont les quatre principaux facteurs qui déterminent la SvO₂.

Chez le sujet sain au repos avec une SaO₂ normale et un taux d'hémoglobine normale, la valeur de SvO₂ est de 70 à 75%. Lorsque le métabolisme anaérobie (ou dysoxie) apparaît, l'extraction tissulaire d'oxygène par les tissus diminue ce qui correspond à un seuil appelé extraction critique. La SvO₂ à laquelle correspond ce seuil de dysoxie est la SvO₂ critique.

Dans les situations pathologiques, la SvO₂ est la résultante des interactions complexes entre ces quatre déterminants qui peuvent tous être potentiellement altérés à des degrés divers par la pathologie et aussi par les thérapeutiques mises en route.

Niveau de SvO ₂	Conséquences
SvO ₂ > 75%	Extraction normale TaO ₂ > VO ₂
75% > SvO ₂ > 50%	Extraction compensatrice (baisse TaO ₂ ou hausse VO ₂)
50% > SvO ₂ > 30%	Extraction critique TaO ₂ < VO ₂ Acidose lactique débutante
30% > SvO ₂ > 25%	Acidose lactique sévère
SvO ₂ < 25%	Mort cellulaire

Tableau 7. Valeurs seuil de SvO₂ et implications en termes d'oxygénation tissulaire. D'après ⁷⁰

Le contenu en oxygène du sang veineux est mesuré à la sortie de n'importe quel organe ou tissu. La mesure de la SvO₂ reflète l'oxygénation veineuse du corps entier mais nécessite un cathéter artériel pulmonaire. La localisation dans la veine cave inférieure ou dans l'oreillette droite (saturation veineuse centrale en oxygène : ScvO₂) par le biais d'un cathéter veineux central, montre le niveau d'oxygénation veineuse du cerveau et de la partie supérieure du corps. Les variations de la SvO₂ et de la ScvO₂ sont parallèles, la valeur de ScvO₂ étant en moyenne supérieure de 5% à la SvO₂ ⁷¹.

En condition anesthésique, la SvO₂ diminue de 88 à 78% lors d'une soustraction de 15% de la masse sanguine. La variation de SvO₂ est significative dès une spoliation sanguine de 2,5% ⁷². La surveillance de la SvO₂ dans le contexte de l'hémorragie prend un intérêt particulier du fait des différences de tolérance hémodynamique à ces perturbations selon la fonction cardiaque des patients. En effet, cette variable intègre l'adéquation de l'augmentation du débit cardiaque à la baisse de concentration d'hémoglobine. L'anesthésie perturbe l'adaptation du débit cardiaque aux variations d'hémoglobine ou de volémie. La surveillance de la svO₂ peut être dans ce contexte un indicateur précoce de saignement, une valeur supérieure à 70 % pouvant être ciblée.

La surveillance de la ScvO₂ est une méthode fiable et sensible pour détecter les pertes sanguines chez les patients traumatisés. Dans une étude incluant 26 patients traumatisés graves stables mais avec un potentiel risque de saignement, 39% des patients avaient une ScvO₂ inférieure à 65%. Ces patients avaient les lésions les plus graves avec des pertes sanguines et des besoins transfusionnels plus importants que ceux ayant une ScvO₂

supérieure à 65%. L'analyse statistique a démontré la supériorité de la ScvO₂ pour prédire le saignement par rapport à la PAM, la PVC, la diurèse et l'hématocrite ⁷³.

Le défi est de disposer de moniteurs nous permettant de juger d'une oxygénation et d'une perfusion locale satisfaisante ⁷⁴.

Plusieurs moniteurs ont tenté de relever ce défi, par exemple, la tonométrie gastrique, la mesure sublinguale du CO₂ ou la mesure tissulaire continue du pH, PO₂ et PCO₂. Ils doivent faire la preuve de leur pertinence clinique par rapport aux paramètres évaluant la macrocirculation.

La tonométrie gastrique détecte l'augmentation de la PCO₂ gastrique, témoin d'une perfusion splanchnique inadéquate. L'utilisation de cette technique a été proposée dans le monitoring de la perfusion tissulaire au cours de l'expansion volémique ⁷⁵.

Récemment, Marik et Bankov ont démontré chez 54 patients instables sur le plan hémodynamique que la valeur initiale du CO₂ sublingual (PSLCO₂) et le gradient PSLCO₂ - PaCO₂ était une valeur plus sensible que les marqueurs classiques d'hypoxie tissulaire pour distinguer les patients survivants des patients non survivants ⁷⁶.

La saturation tissulaire en oxygène (StO₂) peut être mesurée par Spectroscopie dans le Proche Infra-rouge (NIRS). Dans un modèle animal, au cours du choc hémorragique, la StO₂ musculaire est bien corrélée au transport artériel en oxygène. Chez les patients traumatisés, la StO₂ permet de définir précocement le degré d'hypoperfusion et de choc. Ce monitoring apparaît donc comme une nouvelle méthode rapide et non invasive d'évaluation de l'hypoxie tissulaire ^{77, 78}.

3.3. Notion de damage control

Le concept de *damage control* est dérivé d'une norme de construction de navire pour l'*US Navy* consistant à construire des navires de telle sorte que même après avoir reçu plusieurs coups au but, ils puissent continuer à assumer tout ou partie de leur mission. Appliqué à l'homme, cela signifie mettre en œuvre toute une série de techniques qui vont permettre de maintenir en vie un patient ayant une ou plusieurs lésions potentiellement létales ^{79, 80}.

Le terme de *damage control* est apparu comme une procédure augmentant la survie des traumatismes abdominaux pénétrants les plus graves, notamment hépatique ⁸¹. Ce

concept, au début très chirurgical, est devenu un ensemble stratégique qu'il convient d'appliquer aux chocs hémorragiques les plus graves, voire à étendre aux patients moins graves. On peut distinguer quatre phases dans la prise en charge. Ainsi, la phase préchirurgicale devra être d'autant plus courte que les lésions sont sévères, quitte à admettre le patient directement en salle d'opération. L'objectif est d'amener un patient rapidement, en vie et au bon endroit afin de minimiser la perte sanguine et les phénomènes associés corollaires, décrits comme la triade mortelle: acidose métabolique, hypothermie et coagulopathie (liée à la diminution des facteurs de coagulation par dilution et/ou déperdition). La deuxième phase est chirurgicale et a pour objectif de contrôler le saignement et l'éventuelle contamination péritonéale en cas de perforation d'organes creux. Elle doit donc durer le moins de temps possible (laparotomie écourtée) et les gestes réalisés seront le plus souvent temporaires (*packing*) avec un traitement définitif réalisé dans un deuxième temps chirurgical (4^e phase). De plus, les techniques de radiologie interventionnelle avec embolisation peuvent être envisagées. La 3^e phase est une phase de réanimation dont l'objectif est de corriger la coagulation, la volémie, l'acidose et l'hypothermie, elle est simultanée du geste d'hémostase et se poursuit en post-opératoire. Une fois le patient stabilisé, réchauffé, normovolémique, et avec une coagulation normalisée, la 4^e phase de réparation définitive pourra alors être entreprise à distance (24-78 heures). Si le délai entre le traumatisme et l'admission en réanimation ne doit être que de quelques heures, celui entre la réanimation et la chirurgie de réparation peut être beaucoup plus long. Il dépend des lésions anatomiques et de l'état clinique du patient. Ainsi, il faut garder à l'esprit qu'il ne faut pas réaliser d'intervention chirurgicale chez un patient instable (hémodynamique, équilibre acide-base, température, coagulation) si cette chirurgie ne vise pas directement à l'hémostase, ou limitation au strict minimum de ces chirurgies (parage, fixateur externe). Le *damage control* en écourtant le geste chirurgical au maximum et en luttant contre la triade mortelle par les mesures de réanimation diminue la mortalité.⁸².

Cette approche est globale et pluridisciplinaire, commence dès la période préhospitalière par le diagnostic de choc hémorragique, l'hémostase de fortune sur place, la lutte contre l'hypothermie, l'orientation du patient vers le centre approprié. Le *damage control* doit être envisagé lorsque la pression artérielle est instable malgré la réanimation, voire est inférieure à 70 mmHg, en l'absence d'événement intrathoracique ou de signe d'engagement cérébral, lorsque le rythme transfusionnel s'accélère (plus de 5 culots globulaires ou plus de 2 culots globulaires par heure, chute brutale de l'hématocrite), lorsque le pH est < 7,20 et la

lactatémie augmente, lorsque la température reste $< 34\text{ C}$, le TP $< 50\%$ et le TCA à plus de deux fois le témoin, les plaquettes $< 50\,000/\text{mm}^3$. Ces situations sont généralement associées à une transfusion massive évolutive. Bien que le *damage control* s'applique à une petite minorité de patients polytraumatisés, l'ensemble des principes est applicable en général.

Le *damage control* s'accompagne d'une amélioration de la survie au prix d'une incidence élevée de complications (infections pariétales, abcès intra-abdominaux, fuites digestives, déhiscences pariétales, syndrome du compartiment abdominal). Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire. Cette stratégie de *damage control* est largement utilisée aux États-Unis depuis le début des années 1990 et commence à l'être en France. Elle pourrait permettre d'améliorer le pronostic des patients les plus graves avec des taux de survie de plus de 60 % pour des patients présentant des chocs hémorragiques majeurs.

3.4. Problématique du remplissage vasculaire dans le choc hémorragique

Comme la pérennisation de l'hypovolémie fait le lit de la souffrance viscérale, le remplissage vasculaire doit être mis en œuvre le plus tôt possible, c'est-à-dire dès la phase préhospitalière. La réanimation doit s'orienter essentiellement vers deux objectifs, qui sont, d'une part le rétablissement le plus rapidement possible de la volémie et, secondairement; de la masse sanguine et, d'autre part, vers la réalisation de l'hémostase (chirurgicale ou radio-interventionnelle) des lésions qui saignent. Parfois, l'état clinique du patient continue de se dégrader et le recours aux adjuvants de remplissage peut permettre de passer un cap critique. Toujours est il que l'hémodilution extrême a ses limites et que le recours à la transfusion sanguine massive, pouvant induire des complications spécifiques qu'il faut garder à l'esprit, est encore le seul moyen de restaurer rapidement et efficacement la masse sanguin et donc le transport de l'oxygène aux cellules.

Quelque soit le soluté de remplissage utilisé, les modalités d'administration restent les mêmes. Initialement la priorité est donnée aux voies veineuses périphériques en utilisant des cathéters de fort calibre, 14 ou 16 Gauges. Une voie centrale type désilet compatible avec de hauts débits de perfusion peut aussi être utilisée. La voie fémorale est relativement simple à obtenir et peu encline aux complications immédiates. En cas de traumatisme du bassin ou abdominal, il faut avoir un abord vasculaire dans le territoire cave supérieur. Les cathéters veineux centraux n'ont pas vraiment leur place en raison d'un calibre insuffisant et d'une trop grande longueur qui ne permettent pas un débit suffisant. En effet, le débit croît avec le

diamètre interne du cathéter alors qu'il baisse avec l'augmentation de longueur de celui-ci (Loi de Poiseuille). Des accélérateurs-réchauffeurs de transfusion et de perfusion permettent en outre d'accélérer la vitesse de perfusion et sont utiles dans les situations les plus dramatiques.

Le remplissage vasculaire corrige l'hypovolémie induite par la spoliation sanguine et permet de rétablir ainsi une efficacité circulatoire et une perfusion d'organes. Cependant, tant que le saignement n'est pas contrôlé, la restauration d'une pression artérielle favorise et entretient le saignement. De plus, le remplissage vasculaire est à l'origine d'une hémodilution et d'une hypothermie qui peuvent avoir des conséquences néfastes sur l'hémostase. Dans une étude animale réalisée en 1998, Riddez montre qu'un remplissage trop abondant à la phase précoce favorise le resaignement. Il préconise donc un remplissage vasculaire modéré par cristalloïdes de l'ordre de deux pour un volume de sang spolié⁸³. Il faudra donc être vigilant afin d'éviter une expansion volémique excessive.

Ainsi, deux concepts ont émergé : le concept de « *hypotensive resuscitation* » et le concept de « *low volume resuscitation* ». Souvent, ils sont confondus. En effet, la stratégie de remplissage vasculaire s'inscrit en partie dans le même cadre que l'objectif de pression artérielle au cours de la réanimation du choc hémorragique. Ces deux paramètres sont intriqués. Le concept de « *low volume resuscitation* » a été popularisé après la publication d'une étude nord-américaine en 1994. Dans cette étude prospective, Bickell compare une stratégie de remplissage immédiat versus retardé chez 598 patients présentant une PAS \leq 90mmHg à la prise en charge et un traumatisme pénétrant du tronc. Sur les 289 patients ayant reçu un remplissage vasculaire retardé, 203 (70%) ont survécu, contre 193 (62%) des 309 patients ayant reçu un remplissage vasculaire immédiat ($p=0,04$). Le concept proposé par Bickell était alors d'amener au plus vite le patient au centre de traumatologie sans réaliser d'expansion volémique⁸⁴. Cependant, l'étude bénéficiait de circonstances critiquables : le lieu du traumatisme était situé au maximum dans la proche banlieue de Houston, l'âge moyen des patients était de 31 ans et les temps préhospitaliers extrêmement rapides. De plus, aucune donnée dans la littérature ne permet actuellement de recommander une telle stratégie dans les traumatismes fermés, lors de temps prolongés de transport vers le centre de traumatologie et chez des patients présentant des comorbidités. Le concept d'« *hypotensive resuscitation* » a été développé par la suite, appuyé par l'étude de Dutton en 2002. Les auteurs ont testé le retentissement en termes de mortalité d'un remplissage vasculaire titré sur une cible de pression artérielle systolique de 70 mmHg vs un remplissage vasculaire titré sur une cible

supérieure à 100 mmHg. Aucune différence de mortalité n'a été observée dans cette étude. La conclusion est que la titration du remplissage vasculaire initial du choc hémorragique sur un objectif de pression artérielle systolique voisine de 70 mmHg n'a pas de conséquences néfastes sur la mortalité. Il est toutefois essentiel de noter que : le petit nombre de patients étudiés ne permet pas de mettre en évidence une différence de mortalité, et que dans le groupe pression artérielle moyenne 70 mmHg, la pression artérielle systolique avant l'arrêt de l'hémorragie était égale à 100 mmHg. Sur la base de cette étude, il est donc impossible de conclure formellement du bien fondé d'une pression artérielle systolique égale à 70 mmHg.⁸⁵.

Une revue de la librairie Cochrane a été incapable de trancher entre les deux attitudes⁸⁶. La technique d'« *hypotensive resuscitation* » ne peut être que formellement contre-indiquée en cas de traumatismes crânien ou médullaire associés.

Le remplissage vasculaire peut être effectué avec des solutés cristalloïdes ou colloïdes. Une controverse existe à ce sujet depuis de nombreuses années, et alimente abondamment la littérature.

Plusieurs méta-analyses ont montré une mortalité augmentée chez des patients traités par colloïdes par rapport à des patients traités par cristalloïdes, surtout dans le sous groupe des patients traumatisés⁸⁷⁻⁸⁹. Les études incluses dans les méta-analyses étaient cependant très hétérogènes en ce qui concerne le recrutement de patients, la méthodologie, le type de soluté utilisé, les objectifs hémodynamiques visés. De plus, le critère de jugement principal des études n'était pas la mortalité et les stratégies de remplissage vasculaire utilisées n'étaient pas en accord avec les recommandations en vigueur⁹⁰. Une méta-analyse récente de la librairie Cochrane n'a, elle, retrouvé aucune différence de mortalité entre un remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes⁹¹. La conclusion en est cependant qu'étant donné que les colloïdes ne sont pas associés à une amélioration de la survie et qu'ils sont plus coûteux que les cristalloïdes, leur utilisation ne peut pas être recommandée en dehors des études randomisées contrôlées.

Les recommandations conjointes de la Société de réanimation de langue française et de la Société française d'anesthésie-réanimation sur le remplissage vasculaire au cours des hypovolémies préconisent « l'utilisation des cristalloïdes lorsque la perte sanguine est estimée à moins de 20 % de la masse sanguine et pour un choc hémorragique patent, avec perte estimée supérieure à 20 % de la masse sanguine ou si la PAS est d'emblée inférieure à 80 mmHg, l'utilisation de colloïdes est recommandée en première intention ».

Les recommandations européennes proposent l'usage des cristalloïdes en première intention, avec la possibilité d'ajouter des colloïdes dans les limites recommandées pour chaque type de solution ⁶⁸.

Un remplissage vasculaire massif par cristalloïdes présente l'inconvénient de la formation au prorata de l'important volume perfusé, d'œdèmes interstitiels pouvant compromettre l'oxygénation tissulaire. Un des rationnels de l'utilisation de colloïdes est l'augmentation de la pression oncotique plasmatique, sensée minimiser le risque d'œdème interstitiel et améliorer les échanges d'oxygène. Le risque d'aggravation de toute atteinte respiratoire par un soluté de remplissage vasculaire est connu depuis longtemps.

Concernant l'albumine, une revue de la librairie Cochrane est récemment parue au sujet de l'utilisation de l'albumine humaine en réanimation ⁹². Les auteurs concluaient à l'absence de bénéfice de l'utilisation d'albumine. Les auteurs s'appuyaient, notamment, sur les résultats de l'étude SAFE ^{93,94}. Dans cette étude multicentrique et randomisée portant sur près de 7000 patients parue en 2004, les auteurs cherchaient à établir que le remplissage vasculaire par albumine n'était pas délétère par rapport à un remplissage par sérum salé. Cette équivalence a bien été retrouvée, mais dans le sous-groupe des patients traumatisés, les auteurs retrouvaient une tendance à une augmentation de la mortalité dans le groupe albumine.

Parmi les colloïdes, les HEA occupent une place prépondérante en raison de leurs propriétés d'expansion volémique de 100% du volume perfusé. Par ailleurs ils possèdent un effet sur la microcirculation et l'oxygénation tissulaire à la différence des solutés cristalloïdes qui, au même volume d'expansion, entraînent une baisse de l'oxygénation tissulaire. En conclusion, au-delà du débat colloïdes/cristalloïdes, plusieurs éléments sont à retenir. Les deux produits possèdent une efficacité comparable en cas de perte sanguine modérée. Pour une perte sanguine importante, l'utilisation seule de cristalloïdes conduira à la prescription de colloïdes pour maintenir une volémie efficace en raison du risque de passage dans le milieu interstitiel. A l'opposé, une prescription seule de colloïdes amènera à administrer des cristalloïdes devant un risque de déficit en sel. La littérature ne permet pas actuellement de prouver de manière formelle et reproductible la supériorité de tels ou tels produits de remplissage. Le facteur coût doit être pris en compte sachant que pour le même prix, 4 litres d'HEA équivalent à 79 litres de sérum salé isotonique et 500 ml d'albumine à 4%. Le facteur clé du remplissage vasculaire dans le choc hémorragique est la rapidité de celui-ci.

Le concept de « *hypertonic small volume resuscitation* » est proposé depuis près de 20 ans. En 1991, Gala a montré que ce n'est pas la quantité de liquide perfusé qui détermine la restitution de la masse plasmatisée mais la quantité de sodium administré ⁹⁵. Les effets hémodynamiques du sérum salé hypertonique sont liés à la mobilisation liquidienne endogène : il existe un transfert de liquide à partir du secteur intracellulaire vers le compartiment vasculaire du secteur extracellulaire. La redistribution liquidienne atténue rapidement l'élévation de l'osmolalité extracellulaire. Cette propriété fait des solutés hypernatrémiques les seuls médicaments capables de remplir l'espace vasculaire en déplaçant les zones d'inflation hydrique. Cet effet de remplissage vasculaire est obtenu avec de faibles quantités de liquide salé hypertonique de l'ordre de 4 ml/kg de solution de NaCl 7,5%. L'amélioration hémodynamique, qui ne persiste guère au-delà de 30 à 60 minutes est significative en cas d'adjonction d'un colloïde de synthèse au sérum salé hypertonique, dextran (RescueFlow) ou HEA 6% 200/0,5 (HyperHes) ⁹⁶. Les effets hémodynamiques du sérum salé hypertonique consistent en l'augmentation de la précharge, en la baisse de la postcharge (vasodilatation artériolaire réflexe secondaire à l'action de la charge sodée au niveau des baroréflexes) et en l'amélioration de la contractilité myocardique (effet inotrope positif direct attribuable à l'inversion du fonctionnement sodium-calcium). D'autres effets bénéfiques sont décrits : protection des cellules ischémiques des conséquences néfastes de la reperfusion, amélioration des conditions microcirculatoires, modulation de la réponse inflammatoire. Les données cliniques montrent que pour une administration de 4 à 6 ml/kg, l'hypernatrémie transitoire ne dépasse pas 160 mmol/L et n'a pas d'effet délétère. Une méta-analyse des essais contrôlés du sérum salé hypertonique en période préhospitalière et à l'accueil hospitalier a mis en évidence une réduction globale de la mortalité des patients en état de choc hémorragique lorsque le chlorure de sodium est dilué dans du dextran ⁹⁷. Cet effet est particulièrement net chez les patients présentant une hypotension artérielle sévère, chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale d'hémostase et chez ceux victimes d'un traumatisme crânien grave. Ces résultats n'ont pas été confirmés par la suite ⁹⁸. Son utilisation reste donc discutée au cours du choc hémorragique et nécessite des études complémentaires afin de bien définir son impact sur la mortalité et sa place dans l'arsenal thérapeutique disponible.

3.5.Prise en charge transfusionnelle au cours du choc hémorragique

3.5.1. Objectifs

L'objectif de la transfusion de PSL au cours du choc hémorragique est double : la restauration d'une hémostase favorable à la coagulation biologique et la restitution d'un transport en oxygène adéquat. En effet, la vocation de la transfusion de culots globulaires est l'apport d'hémoglobine afin de maintenir un apport en oxygène suffisant aux tissus et de prévenir l'hypoperfusion d'organe. Par ailleurs, l'hémodilution induite par le remplissage vasculaire modifie peu l'oxygénation tissulaire ou l'hémostase, pour des chiffres d'hémoglobine compris entre 25 et 30%. Le transport d'oxygène ne peut plus être suffisamment maintenu lorsque le taux d'hématocrite devient inférieur à 25%.

Le choc hémorragique entraîne une baisse du TaO_2 , cela par deux mécanismes : une diminution du débit cardiaque en rapport avec l'hypovolémie et une diminution de la concentration d'Hb. Un des objectifs de la réanimation est de maintenir le TaO_2 au-delà de cette valeur critique. Il a été défini de façon arbitraire un seuil de sécurité de TaO_2 critique à 10 mL/kg par minutes d' O_2 . Les recommandations préconisent d'accepter une diminution de l'hémoglobine jusqu'à 7 g/dL chez les patients sans antécédent cardiovasculaire. Ainsi, avec une SaO_2 à 100 %, une consommation tissulaire en O_2 normale et un doublement du débit cardiaque à 10 L/min, on obtient théoriquement un TaO_2 critique à 13 mL/kg par minutes d' O_2 . Cependant, un patient traumatisé en choc hémorragique a forcément une augmentation de sa consommation en O_2 du fait de la douleur et du stress qui augmentent le métabolisme de base. Ainsi dans le cadre du choc hémorragique, une anémie à 7 g/dL entraîne une diminution du TaO_2 au-dessous de la valeur critique.

L'intérêt d'une transfusion de concentrés érythrocytaires précoce est multiple. Elle permet en premier lieu d'améliorer le TaO_2 . Cela va avoir un double impact : améliorer les compétences myocardiques en augmentant l'oxygénation des cardiomyocytes et en diminuant l'anaérobiose de l'organisme et réduire par la même la souffrance cellulaire à l'origine du relargage dans la circulation systémique de toxines et de divers métabolites. La réduction de ce mécanisme (souffrance cellulaire, nécrose ou apoptose cellulaire, réaction inflammatoire) diminue le risque de survenue d'un état de choc inflammatoire cause d'une défaillance multi-viscérale. En second lieu, la transfusion de concentrés érythrocytaires améliore le processus de coagulation. En effet, lorsque les érythrocytes sont en quantité suffisante dans le vaisseau, ils occupent la partie centrale de la lumière vasculaire, repoussant les plaquettes en périphérie de cette lumière, au contact de l'endothélium et de la lésion vasculaire. Enfin, les érythrocytes ont la capacité de produire le facteur d'activation plaquettaire indispensable à la formation de thrombine et du clou plaquettaire. Pour finir, il est certain que nous manquons d'études

cliniques randomisées sur la prise en charge spécifique du choc hémorragique d'origine traumatique à la phase aigüe de ressuscitation. La particularité des études américaines est que la prise en charge initiale et donc le recrutement des patients est assurée par des paramédicaux et non par des médecins comme c'est le cas en France.

3.5.2. Recommandations pratiques

La transfusion sanguine pendant de nombreuses années, reposait sur l'utilisation du sang total. En raison des risques infectieux, allergiques, des problèmes de stockage du sang et des indications transfusionnelles, cette technique a été abandonnée dans les pays riches mais persiste dans les pays en voie de développement. On lui préfère la transfusion séparée des éléments du sang, concentrés érythrocytaires, plaquettaires, plasmatiques et fibrinogène.

Afin de hiérarchiser les situations d'urgences, plusieurs textes de recommandations font la distinction entre les urgences vitales immédiates, les urgences vitales, et les urgences relatives. Cette distinction permet au médecin confronté à la situation d'urgence et prescripteur de la transfusion sanguine de parler un langage commun avec le médecin du site transfusionnel. Ces distinctions sont également associées à des délais de délivrance des produits sanguins dont certains font l'objet d'impératifs de nature réglementaire.

Dans le cadre de l'*urgence vitale immédiate*, l'obtention des PSL doit être la plus rapide possible et la distribution sans délai. Les culots globulaires seront distribués (si des résultats valides ne sont pas disponibles), sans groupe sanguin et sans recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) : O Rh négatif, Kell négatif voire O Rh positif Kell négatif. La prescription des PSL mentionnera l'urgence vitale immédiate et sera accompagnée des échantillons pour les analyses immuno-hématologiques dès que possible.

Dans le cadre de l'*urgence vitale*, l'obtention des PSL doit être inférieure à 30 minutes. Les CGR doivent être distribués avec un groupe conforme, éventuellement sans RAI si l'examen n'est pas disponible. La prescription des PSL mentionnera l'urgence vitale et sera accompagnée des échantillons pour les analyses immuno-hématologiques. La RAI sera réalisée dès que possible.

Enfin, dans le cadre de l'*urgence relative*, le temps disponible est le plus souvent de deux à trois heures, ce qui permet la réalisation de l'ensemble des examens immuno-hématologiques (dont la RAI si elle date de plus de 3 jours) ; les PSL distribués seront isogroupes, au besoin comptabilisés. La situation hémorragique pouvant se modifier à tout moment, il sera possible de requalifier le degré d'urgence.

3.5.3. Seuil transfusionnel dans le choc hémorragique

De nombreuses recommandations ont récemment été proposées quant aux seuils d'hémoglobine à atteindre chez les patients de réanimation⁹⁹. Alors que la majorité des études se sont intéressées aux patients de réanimation stables dans un contexte euvolémique, il peut être discuté d'appliquer les mêmes recommandations aux situations aiguës hémorragiques.

Pour l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le recours à la transfusion sanguine est préconisé en fonction de la tolérance et du contexte clinique du patient¹⁰⁰.

Les seuils transfusionnels proposés s'appliquent également aux situations d'urgence. En pratique, il peut être recommandé de procéder à une transfusion lorsque le taux d'hémoglobine devient inférieur à 7 g/dL. Il n'est pas recommandé de transfuser au-delà de 10 g/dL. Dans le cas du traumatisé crânien, il est recommandé de maintenir un taux d'hémoglobine de 10 g/dL. Les modalités de la transfusion au cours du choc hémorragique dépendent du taux d'hémoglobine à l'arrivée en milieu hospitalier, de la vitesse de saignement et de la tolérance hémodynamique du patient.

Toutefois, certains facteurs liés à l'urgence sont susceptibles de modifier profondément ces seuils transfusionnels. Dans une situation de transfusion rapide avec poursuite du saignement, la notion de seuil transfusionnel perd de sa force du fait du caractère dynamique de la situation et des délais inévitables entre la valeur du taux d'hémoglobine instantané, l'obtention de l'information sur ce taux, la décision de transfuser, et la réalisation de la transfusion. Le médecin doit anticiper et donc accepter la possibilité de dépasser le seuil transfusionnel s'il ne veut pas se retrouver dans une situation d'anémie et/ou d'hypovolémie menaçante. De plus, nous avons vu que les érythrocytes jouent un rôle important dans l'hémostase. Il paraît donc licite de considérer que le seuil transfusionnel souhaité en traumatologie doit prendre en compte, non seulement les critères habituels liés au transport d'oxygène, mais également son rôle dans l'hémostase, essentiellement dans les cas où l'hémostase constitue une préoccupation majeure et où le saignement n'est pas accessible à une sanction chirurgicale et/ou radio-interventionnelle. La plupart des équipes applique dans ces situations cliniques un seuil de l'ordre de 9-10 g/dl de manière empirique.

L'anémie fait partie des causes d'agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) des traumatismes crâniens sévères. Le seuil transfusionnel classique (7-8 g/dl) nécessite d'être relevé chez certains patients ayant un traumatisme crânien sévère.

Récemment, il a été montré que l'augmentation du taux d'hémoglobine de 8,7 g/dl à 10,2 g/dl améliore l'oxygénation cérébrale chez des patients neurochirurgicaux ¹⁰¹. Le seuil transfusionnel chez les patients traumatisés crâniens est donc relevé à un taux d'hémoglobine aux alentours de 10 g/dl.

La transfusion isolée de concentrés érythrocytaires n'est pas suffisante pour corriger les troubles de la coagulation en cas de choc hémorragique. Il faut y adjoindre une transfusion de plaquettes et de plasma. De plus, il est essentiel de limiter l'hypothermie. En effet, celle-ci entraîne une altération des fonctions plaquettaires et des facteurs de la coagulation. Les tests de coagulation sont effectués au laboratoire à 37 °C et peuvent être faussement rassurants si le patient est hypothermique. L'apparition de troubles de l'hémostase doit être prévenue au cours du choc hémorragique. Ainsi, l'apport de PFC est recommandé afin de maintenir un TP supérieur à 40 %. Le seuil doit être élevé à 50 % en cas de traumatisme crânien du fait des conséquences néfastes de l'aggravation d'une lésion hémorragique intracérébrale sur le pronostic cérébral du patient. La transfusion de plaquettes s'avère nécessaire lorsque leur taux est inférieur à 50 000 par millimètre cube. Ce seuil est porté à 100 000 millimètre cube en cas de traumatisme crânien. Le taux de fibrinogène doit être maintenu au-dessus de 1 g/L et peut justifier l'administration de solution de fibrinogène dans la mesure où les PFC sont parfois insuffisants en termes d'apport de fibrinogène ⁶⁸. Par ailleurs, au cours du remplissage vasculaire une attention particulière doit être portée à l'hémostase biologique du patient pour appliquer, sans retard, une stratégie transfusionnelle rigoureuse.

Une thrombopénie apparaît après la transfusion de moins de dix concentrés érythrocytaires, soit environ 3 litres. La relation entre les pertes hémorragiques, la transfusion de concentrés érythrocytaires et la diminution des facteurs de la coagulation et des plaquettes est difficile à prédire. Plusieurs facteurs interviennent : le débit du saignement, les variations interindividuelles et la fonctionnalité des différents organes impliqués dans la production des éléments de l'hémostase, le foie, la rate et la moelle osseuse. En outre, la transfusion massive de concentrés érythrocytaires implique la présence d'une quantité importante de citrate dans la circulation. Ce dernier entraîne une hypocalcémie responsable d'un blocage de la cascade de la coagulation, d'une diminution de l'inotropisme cardiaque et des résistances périphériques.

Il n'existe donc pas à l'heure actuelle dans la prise en charge des états de choc hémorragiques, de seuil transfusionnel précis en termes de TP et de numération plaquettaire ni

de stratégie transfusionnelle. La question demeure à partir de combien de concentrés globulaires, devons-nous transfuser des plaquettes ou du plasma. Le pronostic des traumatisés graves se trouve amélioré lorsque l'utilisation concomitante de facteurs de coagulation aux globules rouges s'effectue dans une proportion s'approchant de la composition du sang total. La stratégie transfusionnelle du service de santé des armées est ainsi la transfusion de concentrés globulaires et de plasma en quantité égale ainsi que de fibrinogène dans un ratio $\geq 0,2$ g par unité de concentré globulaire ¹⁰².

Les recommandations européennes sur la prise en charge du choc hémorragique traumatique parues en 2007 préconisent ⁶⁸:

- Une cible d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dl (grade 1C).
- La transfusion de PFC en cas de saignement massif ou d'hémorragie compliquée de coagulopathie. La dose initiale est de 10 à 15 ml/kg (grade 1C).
- La transfusion plaquettaire afin de maintenir une numération plaquettaire au-delà de $50 \times 10^9/l$ (grade 1C). Ce seuil doit être porté à $100 \times 10^9/l$ en cas de saignement massif ou de traumatisme crânien (grade 2C). La dose initiale est de 4 à 8 unités plaquettaires ou un culot plaquettaire d'aphérèse (grade 2C).
- La supplémentation en fibrinogène lorsque son taux diminue en dessous de 1g/l. La dose initiale est de 50 mg/kg de cryoprécipité (garde 1C).

3.5.4. Complications liées à la transfusion

Risques immunologiques

- Incompatibilité érythrocytaire
- Erreur ABO
- Donneur O "dangereux"
- Alloanticorps inimmun
- Alloanticorps naturel
- Incompatibilité leuco-plaquettaire
- Purpura post-transfusionnel
- Allergie / anaphylaxie
- Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
- TRALI
- Immunomodulation

Risques infectieux

- Virales (VIH, VHB, VHC, HTLV I/II, CMV, parvovirus B19, EBV, West Nile virus)
- Bactériens, syphilis
- Parasitaires (paludisme, trypanosomiase américaine)
- Agents transmissibles non conventionnels (vMCI)

Complications de surcharge

- Œdème pulmonaire
- Hémochromatose

Figure 8. *Risques de la transfusion sanguine. D'après* ¹⁰³

3.6. Place des amines dans le choc hémorragique

Les amines vasopressives ont leur intérêt à différents moments au cours du choc hémorragique. A la phase initiale, l'administration de catécholamines vasoconstrictrices se justifie afin de maintenir une pression de perfusion si le remplissage vasculaire ne permet pas à lui seul de restaurer la pression artérielle. Une administration précoce des vasopresseurs limiterait les effets délétères d'une expansion volémique excessive associée à une dilution des facteurs d'hémostase. Dans un modèle murin de choc hémorragique non contrôlé, une étude a comparé une prise en charge conventionnelle basée sur un remplissage isolé versus une introduction précoce de noradrénaline associée au remplissage avec comme objectif d'éviter une chute de PAM au-dessous de 40 mmHg ou de 80 mmHg. L'introduction précoce de doses raisonnables de noradrénaline améliore significativement la survie des animaux ¹⁰⁴. Il est intéressant de constater que dans les groupes d'animaux où il était tenté de maintenir une PAM au dessus de 80 mmHg uniquement grâce au remplissage vasculaire, une mortalité de 100 % est observée. Enfin, l'introduction de noradrénaline permet de diminuer fortement le remplissage vasculaire.

L'introduction précoce de vasopresseurs est intéressante lors de l'association d'un choc hémorragique et d'un traumatisme crânien sévère. En effet, la prévention des lésions cérébrales ischémiques secondaires impose un contrôle strict de la pression artérielle, nécessitant fréquemment l'emploi de vasopresseurs pour assurer une pression de perfusion cérébrale satisfaisante¹⁰⁵. Dans ce cas une PAS \geq 120 mmHg sera recherchée.

L'utilisation de catécholamines devient extrêmement utile lors du choc hémorragique prolongé. En effet, si l'état de choc hypovolémique perdure, une vasoplégie s'installe dont le traitement symptomatique, une fois le remplissage vasculaire optimisé, est la mise sous noradrénaline du fait de son action alpha-adrénergique prédominante. Alors que le tonus vasoconstricteur prédomine lors de la phase initiale de l'hypovolémie en rapport avec une stimulation sympathique, il s'installe au cours du choc prolongée une vasoplégie qui persiste malgré une restauration *ad integrum* de la volémie. La priorité thérapeutique au cours d'un état de choc étant de restaurer la pression artérielle, il peut être proposé d'introduire un vasopresseur si une expansion volémique de 1000 à 1500mL s'avère inefficace. L'introduction d'un vasopresseur ne doit pas faire oublier que le remplissage vasculaire reste le traitement du choc hémorragique. Le vasopresseur n'est là que pour aider le réanimateur à corriger rapidement l'hypotension et permettre de réaliser une expansion efficace et raisonnable.

Récemment, une étude multicentrique menée dans des «*trauma centers*» américains, suggère que l'introduction précoce de vasopresseurs dans les chocs hémorragiques traumatiques pourrait aggraver la mortalité¹⁰⁶. Mais cette étude souffre de nombreuses limites. Avant tout elle a été construite pour évaluer le devenir des traumatismes fermés et non pour évaluer les effets d'une introduction précoce des vasopresseurs. Ensuite plusieurs vasopresseurs ont été utilisés et l'adrénaline apparaît le plus délétère. Aucune conclusion ne peut être établie concernant l'utilisation de la noradrénaline. Les limites de cette étude en atténuent sa portée.

Il faut également souligner les effets délétères possibles d'une utilisation inadéquate de vasoconstricteurs dans le choc hémorragique. Une vasoconstriction trop intense peut retentir sur les circulations rénales et splanchniques, ce d'autant que l'hypovolémie n'est pas corrigée.

MATERIEL ET METHODES

1. Objectifs et critères d'évaluation

1.1. Objectif principal

L'**objectif principal** est de déterminer si un HEA 6% 130/0,4 permet une normalisation des paramètres hémodynamiques au cours de la phase initiale de la réanimation du choc hémorragique comparable à la transfusion sanguine.

Le **critère principal d'évaluation** est le volume restitué nécessaire à la normalisation des paramètres hémodynamiques invasifs dérivés de la courbe de pression artérielle (variations du volume d'éjection systolique estimés par Vigileo™ inférieures à 10% et variations respiratoires de la pression pulsée inférieure à 13%).

1.2. Objectif secondaire

Notre **objectif secondaire** est de déterminer l'impact de la restitution volémique par HEA 6% 130/0,4 sur les paramètres de dysoxie cellulaire (lactates, déficit de bases, SvO₂) par comparaison à une restitution volémique de sang total.

Le critère d'évaluation secondaire est la comparaison des taux de lactates, déficit de base et SvO₂ de chacun des deux groupes à l'état de base, après spoliation sanguine et à la fin de la restitution.

2. Protocole d'intervention

2.1. Intérêt du modèle animal

Nous avons choisi de réaliser une étude expérimentale animale en prenant pour modèle le cochon. De nombreux arguments viennent étayer ce choix :

- Recours à des techniques invasives (mise sous ventilation assistée, cathétérisme cardiaque droit, cathétérisme artériel, induction d'un état de choc hémorragique...)
- Nécessité de ne pas avoir d'autres variables que la volémie
- Similitudes physiologiques entre le système cardio-vasculaire porcin et celui de l'homme
- Considérations éthiques.

La nécessité de connaître les variations volémiques nous imposait par ailleurs de réaliser une saignée et des restitutions graduées dans le cadre d'un modèle d'hémorragie contrôlée. L'hypovolémie était ainsi quantifiable précisément, tout autre paramètre modifiant la volémie efficace étant fixe par ailleurs.

2.2.Préparation de l'animal

Notre travail portait sur de jeunes cochons de 16 à 25 kilogrammes. Les animaux étaient nourris jusqu'à 12 heures avant le protocole d'intervention, les boissons étant libres jusqu'à la prémédication.

2.3.Anesthésie

Après prémédication par Kétamine (15 mg/kg) par voie intra-musculaire, l'animal était intubé par une sonde oro-trachéale de calibre 6,5 mm à l'aide d'une grande lame droite. Une voie veineuse périphérique (22 gauges) était posée à l'oreille et permettait l'entretien de l'anesthésie par Propofol 1% (5 à 7 mg/kg/h) à débit continu ainsi que la perfusion de sérum glucosé à 10 % (4 ml/kg/h). Le cochon était alors placé sous ventilation mécanique (respirateur Osiris). Les paramètres de ventilation assuraient un volume courant maximal de 10 ml/kg, et une pression de plateau à tout moment inférieure à 30 cmH₂O, la fréquence étant réglée à 25 cycles par minutes. Une pression télé-expiratoire positive de 3 cmH₂O et une fraction inspirée en oxygène de 50 % complétaient les réglages.

Une antibioprophylaxie consistait en l'injection d'1g d'amoxicilline associée à 200 mg d'acide clavulanique par voie intraveineuse avant le début des expérimentations.

Enfin, une anti-coagulation intraveineuse à la dose de 100 UI/kg permettait de s'affranchir de tout risque de phénomènes thromboemboliques durant les phases de spoliation et de restitution sanguine.

2.4. Monitoring

Le monitoring simple consistait en la mise en place d'un scope électrocardiographique à trois brins et d'un saturomètre percutané à l'oreille. La mesure du volume courant et des pressions d'insufflation étaient renseignés directement sur le respirateur.

Après ponction percutanée au Scarpa, l'artère fémorale était cathétérisée permettant ainsi de monitorer en continu la pression artérielle (PAS, PAD et PAM). Cet abord artériel autorisait la connexion au système Vigiléo™ (Edwards Lifesciences, Irvine, United States) pour mesure du volume d'éjection systolique et de ses variations respiratoires. De la même façon, le dispositif était branché en dérivation à un système d'acquisition des données (système Acknowledge®) relié à un système informatique pour l'enregistrement en continu de l'onde de pouls. ΔPS , Δup , $\Delta down$ et ΔPP étaient ainsi mesurés par la suite en "off-line".

La ponction percutanée de la veine fémorale au Scarpa offrait la possibilité de mise en place d'une voie veineuse fémorale qui permettait la montée d'un cathéter de Swan-Ganz 5F. Celui-ci fournissait en continu les valeurs de PVC, PAPs, PAPd et PAPm et de mesures discontinues de la PAPO et du débit cardiaque par méthode de thermodilution (delta de température de 20°C par injection de 10 ml de sérum physiologique froid). Le débit cardiaque était calculé par la moyenne de 3 mesures ne différant pas de plus de 10 %.

2.5. Déroulement du protocole

Celui-ci s'est déroulé en deux phases. Durant la première phase, la restitution s'effectuait à l'aide de sang total, durant la seconde, la restitution était faite avec du Voluven ou HEA 6% 130/0,4. Les deux phases se sont déroulées de façon consécutive à un mois d'intervalle.

La première phase a fait l'objet d'un précédent travail, intitulé : *Intérêt des indices dynamiques au cours de la réanimation du choc hémorragique*¹⁰⁷.

Notre protocole (deuxième phase de l'étude) était strictement calqué sur celui de la première phase, dans un but comparatif. Au lieu de restituer du sang total, nous avons

compensé graduellement le volume sanguin spolié par du Voluven, un HEA de dernière génération (6%, 130/0,4).

Le relevé de tous les paramètres d'évaluation à l'état de base débutait 1 heure 30 à 2 heures après l'induction de l'anesthésie. Le protocole prévoyait ensuite de mesurer de nouveau chacun de ces paramètres à chaque étape de variation de la volémie après une période de stabilisation de 10 minutes. Il était également prévu que ces mesures seraient réalisées 30 minutes après soustraction du volume sanguin requis pour constituer un état de choc hémorragique caractérisé par l'obtention et le maintien d'une PAM à 40 mmHg ($\pm 10\%$) juste avant de débiter la restitution partielle du volume spolié.

Le volume soustrait n'était ainsi pas déterminé à l'avance, la volémie exacte et les conditions d'adaptation à l'hypovolémie de chaque animal ne pouvant être prédéterminées.

Il était décidé dans le protocole de restituer le volume sanguin prélevé de façon graduée, la première restitution par HEA correspondant à 50 % de ce volume, les suivantes correspondant pour chacune d'entre elles à 10 %. Le débit de prélèvement et de restitution était fixé à 4 ml/kg/min¹⁰⁸. La restitution était interrompue dès que les paramètres dynamiques, à savoir la variation du volume d'éjection (VVE) obtenue par le VigiléoTM et le ΔPP obtenu par le système Acknowledge[®] en dérivation de la pression sanglante, se normalisaient. Les valeurs seuils permettant d'affirmer la normalisation de ces paramètres étaient en accord avec la littérature à savoir moins de 13% de delta de pression pulsée et moins de 10% de variation du volume d'éjection par le biais du VigiléoTM.

Dès la normalisation de ces paramètres dynamiques, la phase de restitution était interrompue et une période de 30 minutes de stabilisation était respectée durant laquelle aucune modification thérapeutique n'était entreprise. De nouvelles mesures étaient réalisées à l'issue de ces 30 minutes. Deux cas de figures se présentaient alors. Soit la normalisation des paramètres hémodynamique se confirmait et l'expérimentation était terminée. Soit des critères d'hypovolémie réapparaissaient (VVE > 10% et/ou ΔPP > 13%) et le protocole de restitution reprenait jusqu'à nouvelle normalisation des paramètres hémodynamiques. Nous avons fixé arbitrairement le seuil de restitution à 100%, estimant qu'au-delà, dans ce modèle de choc hémorragique contrôlé, aucune amélioration ne pourrait être envisagée.

Parallèlement aux différentes mesures cliniques réalisées, des prélèvements biologiques étaient réalisés. Ainsi à chaque étape, des gaz du sang artériels (GdS) ont été

analysés. Ceux-ci étaient associés à l'état de base, 30 minutes après la saignée et 30 minutes après la dernière restitution à une analyse des lactates artériels et de la SvO₂. Les GdS et les lactates étaient prélevés sur la voie artérielle, la SvO₂ provenait d'un prélèvement fait sur la voie distale du cathéter artériel pulmonaire en accord avec les critères indispensables à un tel prélèvement. Les valeurs d'hémoglobine, d'excès de base et de pH étaient dérivées de l'analyseur des gaz du sang artériel.

Deux à trois investigateurs étaient présents durant toute la durée d'intervention et participaient à la réalisation du protocole ainsi qu'au recueil des données.

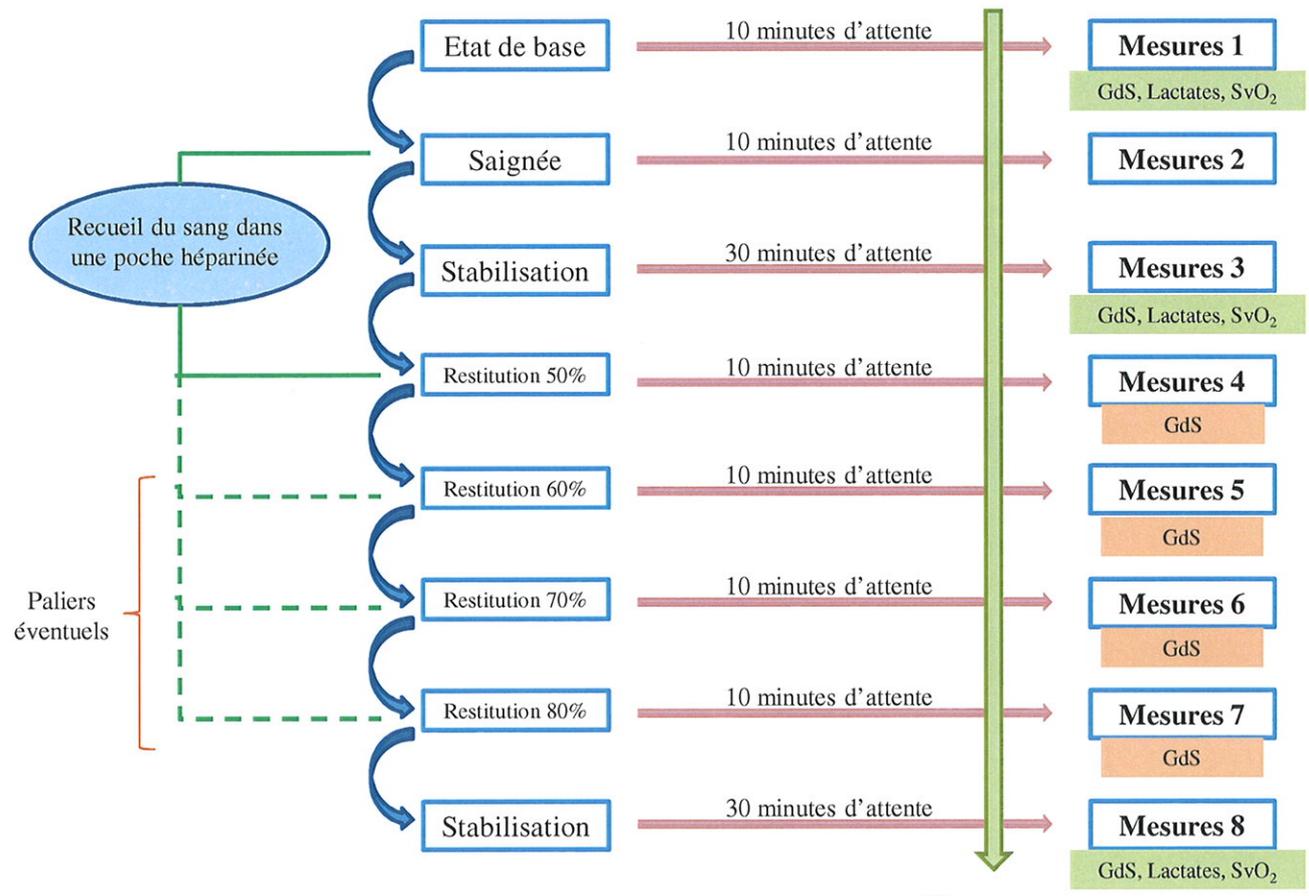


Figure 9. Schéma du déroulement de la première phase du protocole ¹⁰⁷

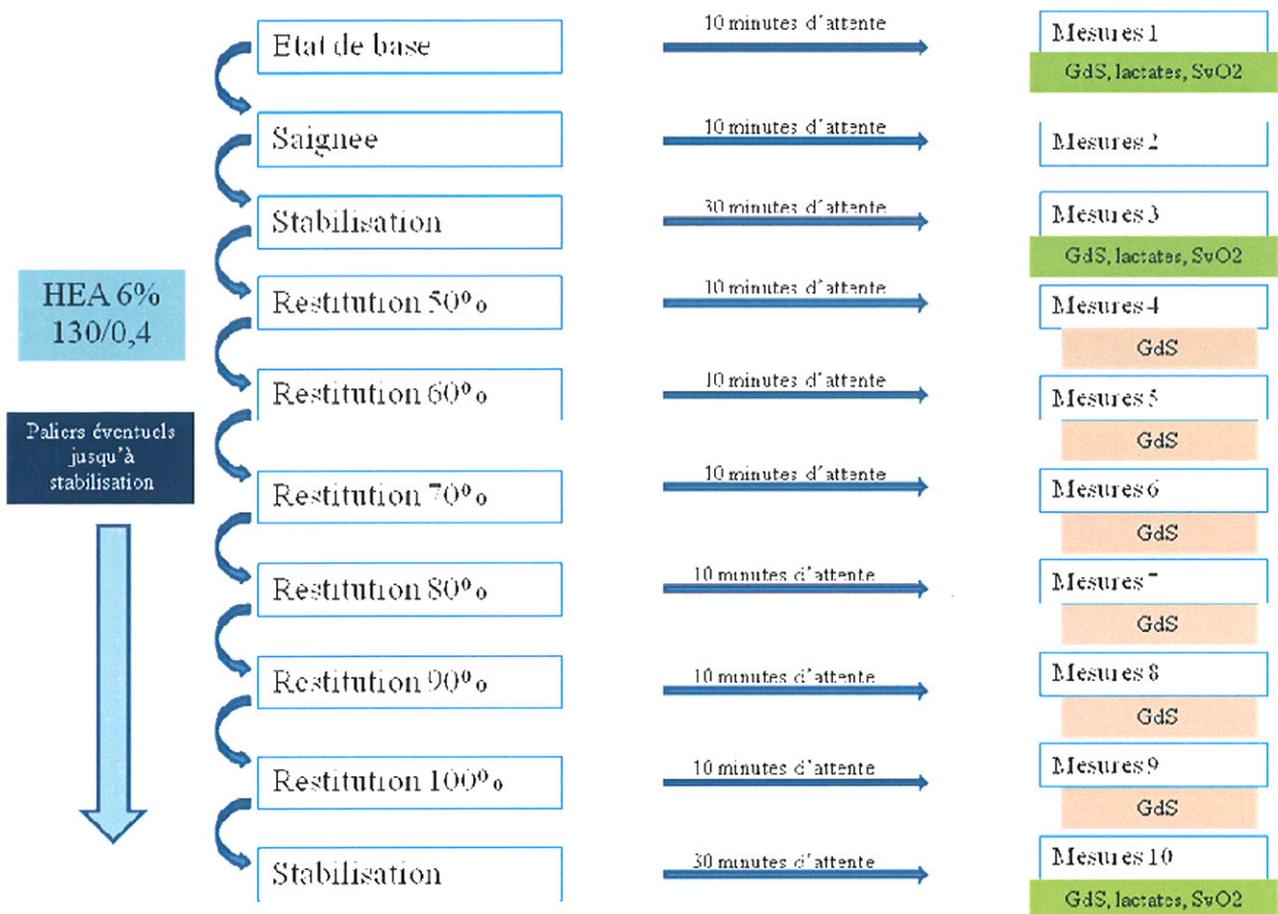


Figure 10. Schéma du déroulement de la deuxième phase du protocole.

3. Cahier d'observation

Chaque donnée était moyennée sur 3 valeurs mesurées et colligée dans le tableau ci-dessous

RECUEIL DE DONNEES

Date		Poids
Cochon		VM

	% restitutions			50%	60%	70%	80%	90%	100%	Stabilisation
	Baseline	Saignée		Restitutions						
Volume										
Heure										
Mesures	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Pouls										
PAS										
PAD										
PAM										
SpO2										
Paw										
EtCO2										
Volume saignée		/	/	/	/	/	/	/	/	/
Hémoglobine										
Base Excess										
pH										
Lactates										
SvO2										
PVC										
Swan Ganz	PAPm									
	PAPO									
	Qc									
Off-line	PSmax									
	PSmin									
	ΔPS(%)									
	PPmax									
	ΔPP(%)									
Vigilé	VVE									

Tableau 8. Feuille de recueil de données.

4. Analyse statistique

Les données quantitatives ont été comparées entre les groupes par test-t. Les données qualitatives ont été comparées par test de Fisher. Les données sont exprimées sous forme de moyennes \pm déviation standard (DS). $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

5. Considérations éthiques

Notre étude a été conduite avec l'aide du Docteur COUQUET vétérinaire au laboratoire départemental d'analyse et de recherche vétérinaire (LIMOGES) et réalisée au laboratoire d'anatomie de la Faculté de médecine de Limoges (Professeur VALLEIX). Le déroulement du protocole a répondu en tout point aux exigences légales et aux considérations éthiques en vigueur. L'euthanasie des animaux était pratiquée selon les habitudes du laboratoire vétérinaire à la fin de l'expérimentation. En plus, les animaux bénéficiaient d'un bolus de propofol afin de s'assurer d'une anesthésie profonde.

RESULTATS

1. Données générales

L'étude a inclus vingt-deux cochons, onze dans le groupe transfusion sanguine et onze dans le groupe remplissage vasculaire par HEA 6% 130/0,4. Les deux phases se sont déroulées successivement, à un mois d'intervalle, chaque phase durant un mois environ. Il était entendu dès le début de l'étude que le premier cochon du groupe transfusion sanguine serait exclu : il devait nous permettre de tester la bonne marche de notre protocole en conditions réelles. Un autre cochon a été exclu dans le groupe HEA, des difficultés d'abord vasculaire n'ayant pas permis de poursuivre le protocole. Toutes les mesures hémodynamiques des 20 cochons restants ont été incluses pour l'analyse statistique. Tous les animaux du protocole ont été conduits jusqu'à leur terme dans le respect des conditions énoncées dans le chapitre matériel et méthodes. Dans les différents tableaux, le **groupe 1** correspond au groupe transfusion sanguine et le **groupe 2** correspond au groupe remplissage vasculaire par HEA.

Les valeurs moyennes des paramètres recueillis dans les deux groupes à l'état de base sont rapportées dans le *tableau 9*.

	Groupe1	Groupe2	p
PAS (mmHg)	101,3 ± 13,8	87,4 ± 12,2	0,028
PAD (mmHg)	65,9 ± 10,3	51,8 ± 5,6	0,001
PAM (mmHg)	80,0 ± 10,9	64,1 ± 10,5	0,004
FC (bpm)	115,0 ± 20,0	131,0 ± 28,0	NS

PVC (mmHg)	4,7 ± 1,8	3,6 ± 1,4	NS
PAPm (mmHg)	14,0 ± 2,5	12,2 ± 2,9	NS
PAPO (mmHg)	3,7 ± 2,6	3,4 ± 2,4	NS
Débit cardiaque (L/min)	3,01 ± 0,56	2,47 ± 0,55	0,043

ΔVES (%)	8,7 ± 2,6	12,4 ± 5,8	NS
ΔPS (%)	5,0 ± 3,03	7,2 ± 4,6	NS
ΔPP (%)	8,2 ± 2,4	14,6 ± 7,7	0,023

Hémoglobine (g/dl)	9,0 ± 0,68	8,9 ± 2,3	NS
Base excess (mmol/L)	2,2 ± 4,6	2,3 ± 2,6	NS
SvO ₂ (mmHg)	63,0 ± 8,0	70,0 ± 15,0	NS
Lactates (mmol/L)	2,9 ± 1,7	3,1 ± 2	NS

Tableau 9. Comparaison des valeurs moyennes des paramètres recueillis dans les deux groupes à l'état de base (± 1 DS).

Les deux populations sont statistiquement différentes à l'état de base en ce qui concerne la PAS, la PAD, la PAM, le débit cardiaque et le ΔPP.

Les valeurs de certains indices statiques (PAS, PAD, PAM) sont plus basses dans le groupe 2 (remplissage vasculaire par HEA) que dans le groupe 1 (transfusion sanguine). Par ailleurs, les cochons du groupe 2 tendent à être plus tachycardes que ceux du groupe 1.

Les indices statiques mesurés par l'intermédiaire du cathéter de Swan-Ganz sont comparables dans les deux groupes. La mesure du débit cardiaque grâce à la sonde de Swan-Ganz par technique de thermodilution est notre valeur de référence. Les valeurs de débit cardiaque du groupe 1 sont plus élevées que dans le groupe 2.

Les principaux indices dynamiques dans le groupe 1 ont des valeurs qui ne laissent pas présager d'une bonne réponse au remplissage. Par contre, on constate que dans le groupe 2, les animaux présentent des critères dynamiques d'hypovolémie selon les recommandations d'experts de la SRLF ($\Delta PP \geq 13\%$, $\Delta VES \geq 10\%$). Seule la différence concernant le ΔPP apparaît statistiquement significative.

Les valeurs biologiques (hémoglobine, SvO₂, base excess, lactates) sont comparables à l'état de base.

La comparaison des indices dynamiques à l'état de base (*tableaux 10 et 11*) montre qu'il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le ΔPP , confirmant que les animaux étaient hypovolémique à l'état de base dans le groupe 2.

ΔVES base	Groupe 1	Groupe 2	Test de Fisher p
<10% (n)	7	4	p = 0,37
$\geq 10\%$ (n)	3	6	

Tableau 10. Comparaison des ΔVES à l'état de base.

ΔPP base	Groupe 1	Groupe 2	Test de Fisher p
<13% (n)	10	3	p = 0,003
$\geq 13\%$ (n)	0	7	

Tableau 11. Comparaison des ΔPP à l'état de base.

Le *tableau 12* donne les valeurs de poids, volémie, saignée et restitution finale des deux groupes.

	Groupe 1	Groupe 2	p
Poids (kg)	19,7 \pm 3,1	22,0 \pm 2,0	NS
Volémie théorique (ml)	1381 \pm 215	1540 \pm 140	NS
Volume saignée (ml)	610 \pm 122	477,5 \pm 113	0,02
Saignée/volémie totale (%)	43,9 \pm 3,2	31 \pm 6,6	<0,0001
Restitution finale/volume saigné (%)	63 \pm 8	80 \pm 18	0,013
Restitution finale (ml)	384,3 \pm 9,7	382 \pm 20,3	NS

Tableau 12. Poids, volémie, saignée et restitution dans les deux groupes.

Le poids des cochons est comparable dans les deux groupes, les cochons du groupe 1 étant cependant légèrement plus lourds que les cochons du groupe 2. L'explication en est simple : les expériences sont réalisées successivement groupe après groupe à 1 mois d'intervalle, et les cochons sont issus de portées proches. Les cochons du groupe 2 sont donc plus âgés au moment de l'expérience.

Le volume de saignée du groupe 2 était significativement plus faible que dans le groupe 1.

Le degré de restitution sanguine pour laquelle les indices dynamiques se normalisent est de 63% (± 8) dans le groupe 1 et de 80% (± 18) dans le groupe 2. Le volume restitué à la fin des expériences est le même dans chaque groupe (380 ml environ).

2. Comparaison des taux de restitution nécessaires entre les deux groupes

La restitution dans le groupe 1 s'est faite en un temps, c'est-à-dire qu'il n'a pas été constaté de dégradation des indices dynamiques après les trente minutes de stabilisation suivant la dernière restitution. A l'inverse, dans le groupe 2, plusieurs animaux ($n = 4$) ont connu après une courte stabilisation hémodynamique une dégradation des indices dynamiques nécessitant de reprendre la restitution. Le *tableau 13* à partir des données individuelles du groupe 2, montre l'hétérogénéité des réponses hémodynamiques des animaux au remplissage vasculaire. Quatre animaux ayant présenté des critères de normalisation hémodynamique (à 50% chez trois d'entre eux et 80% chez un) ont secondairement dégradé leurs indices dynamiques et nécessité l'interruption de la phase d'attente avant les mesures finales pour reprendre la restitution. Au plan individuel les restitutions finales (après trente minutes de stabilisation) étaient de 50% de volume spolié pour un cochon, 60% pour 2, 70% pour 2, 80% pour 1, 90% pour 1 et 100% pour 3. Dans le groupe 1 les animaux apparaissent plus homogènes avec 6 cochons ayant normalisé leurs indices dynamiques pour une restitution de 60% du volume spolié, 1 pour 50%, 2 pour 70% et un pour 80%.

Restitution initiale	Cochons N=	Après attente 30 min	Cochons N=	Restitution finale	Après attente 30 min
50%	4	Stable	1		
		Instable	3	60%	Stable
				70%	Stable
				100%	Instable
60%	1	Stable			
70%	1	Stable			
80%	2	Stable	1		
		Instable	1	100%	Instable
90%	1	Stable			
100%	1	Instable			

Tableau 13. Evolution du groupe 2, restitution initiale et restitution finale.

Les tableaux 14 et 15 présentent les différences en termes d'effectifs des deux périodes de stabilisation, le groupe 1 étant identique dans les deux tableaux. Par ailleurs, il n'est pas constaté de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour chaque période.

	Groupe1	Groupe2	Test de Fisher
Restitution 50%	N=1	N=4	
Restitution 60%	N=6	N=1	
Restitution 70%	N=2	N=1	p = 0,11
Restitution 80%	N=1	N=2	
Restitution 90%	N=0	N=1	
Restitution 100%	N=0	N=1	

Tableau 14. Normalisation des indices hémodynamique après restitution initiale.

	Groupe1	Groupe2	Test de Fisher
Restitution 50%	N=1	N=1	p = 0,32
Restitution 60%	N=6	N=2	
Restitution 70%	N=2	N=2	
Restitution 80%	N=1	N=1	
Restitution 90%	N=0	N=1	
Restitution 100%	N=0	N=3	

Tableau 15. Normalisation des indices hémodynamiques après restitution complète.

On peut par ailleurs constater que dans le groupe 1 les différentes restitutions n'ont pas été au-delà de 80% (moyenne 63% ± 8), alors que dans le groupe 2 certains animaux ont nécessité une restitution complète (100%) (moyenne 80% ± 13). Par ailleurs, deux cochons du groupe 2 n'ont jamais normalisé leurs paramètres hémodynamiques même à restitution volémique complète

L'analyse du groupe 2 ne montre pas de différence statistiquement significative sur la répartition des différentes restitutions entre les deux phases de restitution (*tableau 16*).

	Restitution initiale	Restitution finale	p
Restitution 50%	4	1	0,71
Restitution 60%	1	2	
Restitution 70%	1	2	
Restitution 80%	2	1	
Restitution 90%	1	1	
Restitution 100%	1	3	

Tableau 16. Répartition des restitutions dans le groupe 2.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative sur la répartition des cochons stables ou instables après restitution initiale et finale dans le groupe 2 (*tableau 17*).

	Après restitution initiale	Après restitution finale	p
Instables	4	2	0,66
Stables	6	8	

Tableau 17. Comparaison de la répartition en termes de stabilité hémodynamique des cochons du groupe 2 après les restitutions.

3. Comparaison de la variation des indices dynamiques entre les deux groupes

Pour l'ensemble de nos analyses, nous considérons p significatif (*) pour toute valeur inférieure à 0,05.

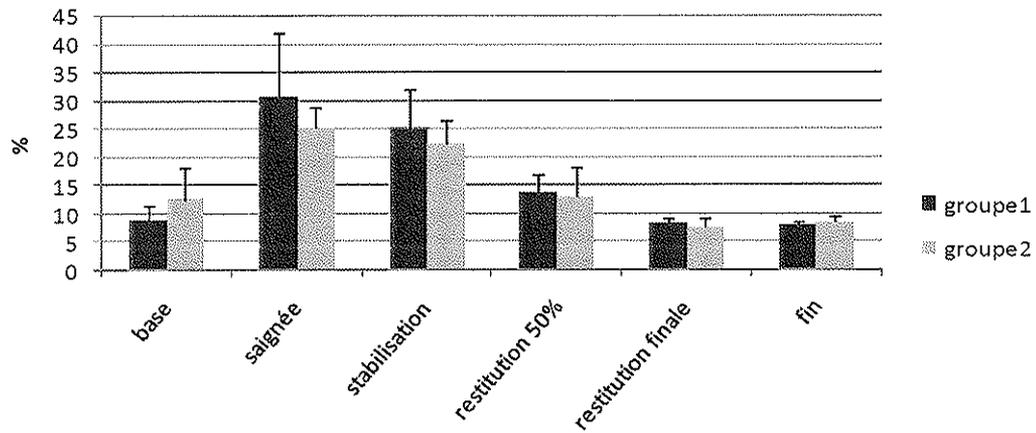
Les *tableaux 18 à 20* rapportent la comparaison entre les deux groupes de la variation des indices dynamiques au cours des différents temps du protocole.

Les résultats sont présentés sous la forme d'histogrammes, montrant la comparaison entre les deux groupes en fonction de l'évolution des différents paramètres évalués à l'état de base (base), en fin de saignée (saignée), 30 minutes après la fin de la saignée (stabilisation), après 50% de restitution (restitution 50%), après la dernière restitution (restitution finale) et en fin de protocole (fin). Les valeurs moyennes \pm écarts-types sont données.

Les valeurs moyennes de restitution finale correspondent aux valeurs des paramètres hémodynamiques relevées à la fin de la dernière restitution permettant ou non la normalisation des indices dynamiques.

Dans chaque groupe, les indices dynamiques connaissent, lors de la saignée, une augmentation restant importante durant la phase de stabilisation puis une diminution au cours des différentes phases de restitution.

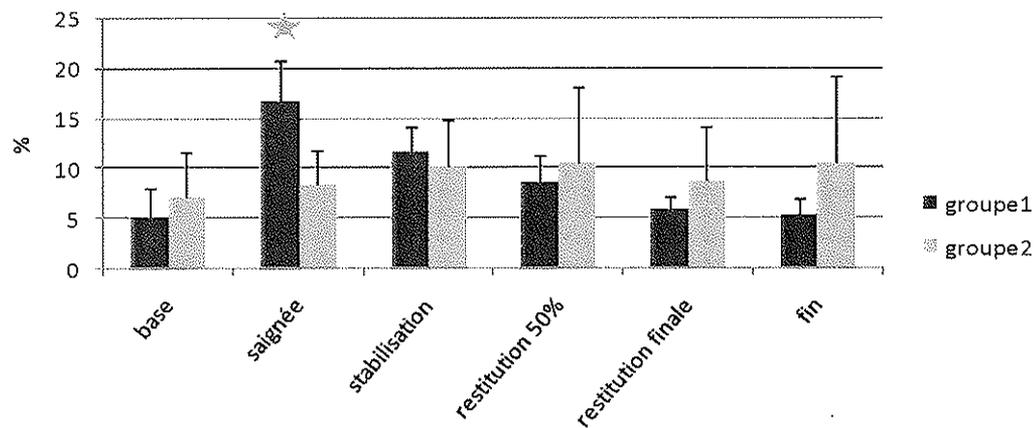
ΔVES



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,08
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,22
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,47
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,8
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,35
Fin groupe1/groupe2	p = 0,1

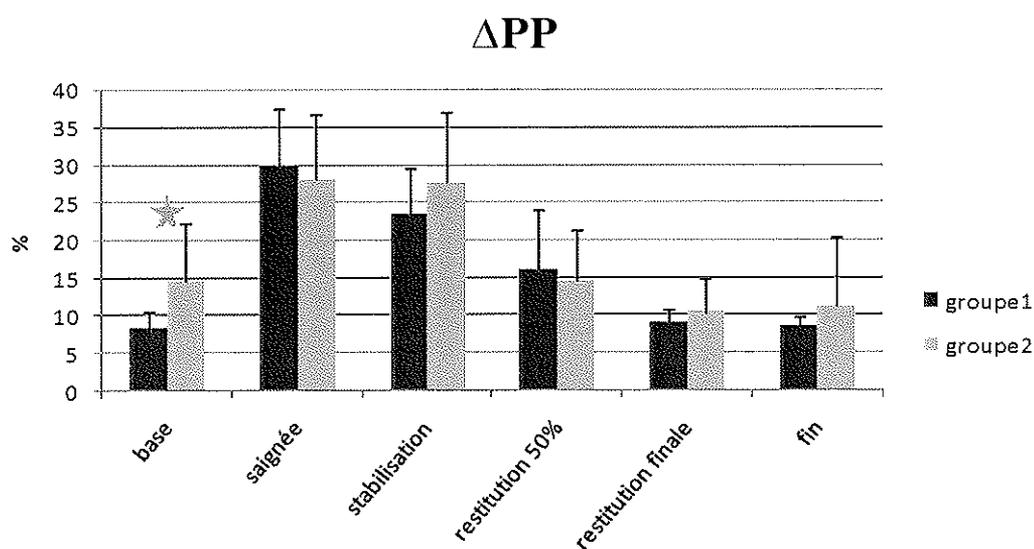
Tableau 18. Comparaison des ΔVES aux différents temps entre les deux groupes

ΔPS



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,24
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,0001
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,41
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,43
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,12
Fin groupe1/groupe2	p = 0,06

Tableau 19. Comparaison des ΔPS aux différents temps entre les deux groupes.



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,02
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,67
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,26
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,83
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,4
Fin groupe1/groupe2	p = 0,35

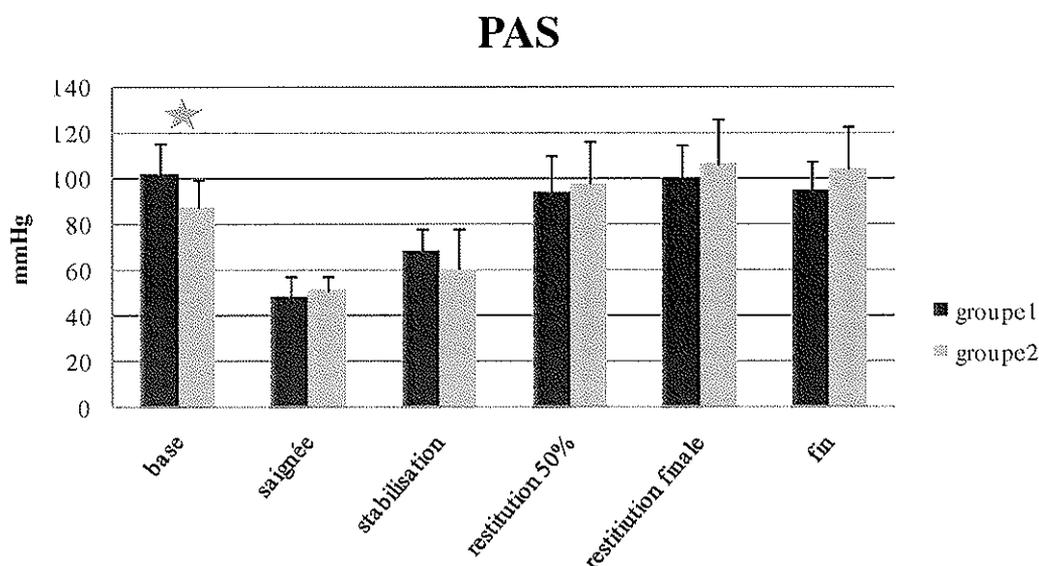
Tableau 20. Comparaison des ΔPP aux différents temps entre les deux groupes.

Il apparaît sur ces différents résultats que les indices dynamiques de chaque groupe connaissent une augmentation lors de la saignée et de l'apparition du choc hémorragique pour finalement se corriger après restitution.

La comparaison des indices dynamiques entre les deux groupes n'objective pas de différence statistiquement significative au cours de la stabilisation, de la première restitution, de la restitution finale ou de la fin du protocole. En revanche, il faut constater qu'à l'état de base, le ΔPP est plus élevé dans le groupe 2 (*cf supra*), et qu'après la saignée le ΔPS est plus élevé dans le groupe 1.

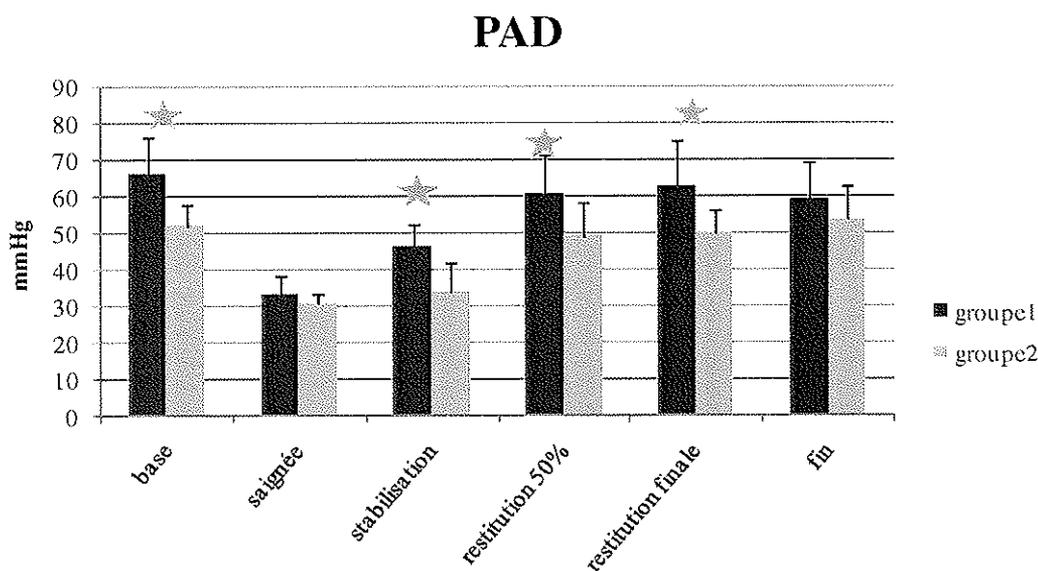
4. Comparaison de la variation des indices statiques et cliniques

Les tableaux 21 à 27 rapportent la comparaison entre les deux groupes de la variation des indices statiques et cliniques au cours des différents temps du protocole.



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,03
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,34
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,24
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,64
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,45
Fin groupe1/groupe2	p = 0,2

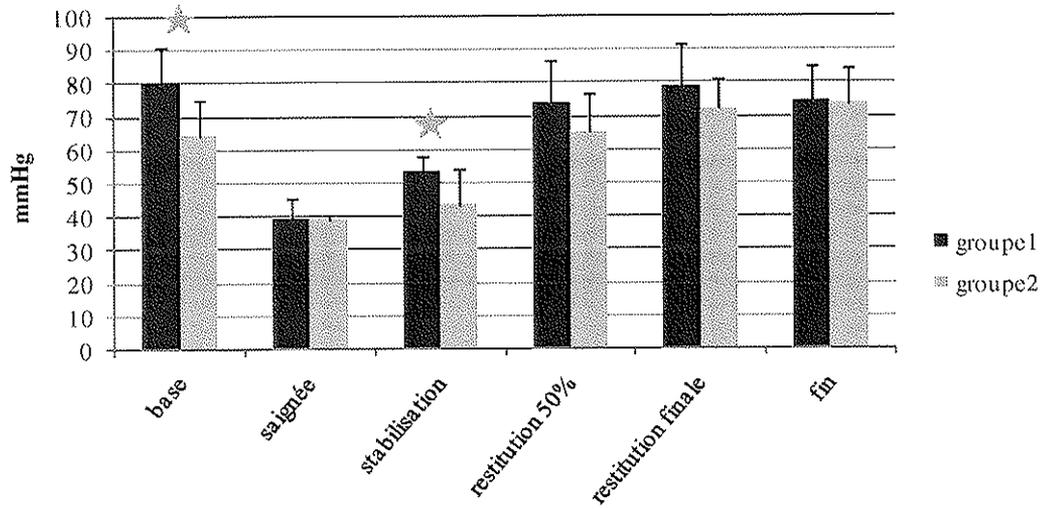
Tableau 21. Comparaison de la pression artérielle systolique aux différents temps entre les deux groupes.



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,001
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,26
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,001
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,019
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,009
Fin groupe1/groupe2	p = 0,21

Tableau 22. Comparaison de la pression artérielle diastolique aux différents temps entre les deux groupes.

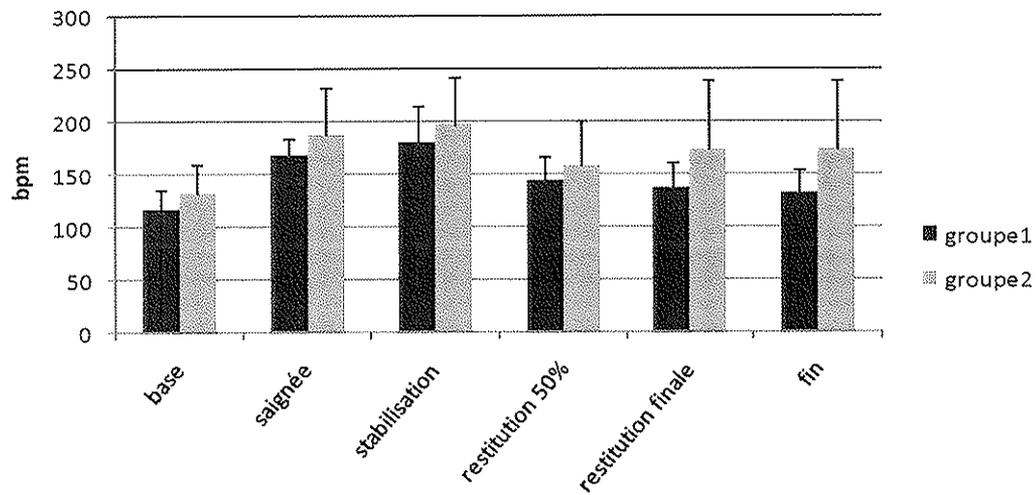
PAM



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,038
Saignée groupe1/groupe2	p = NS
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,017
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,13
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,22
Fin groupe1/groupe2	p = 0,89

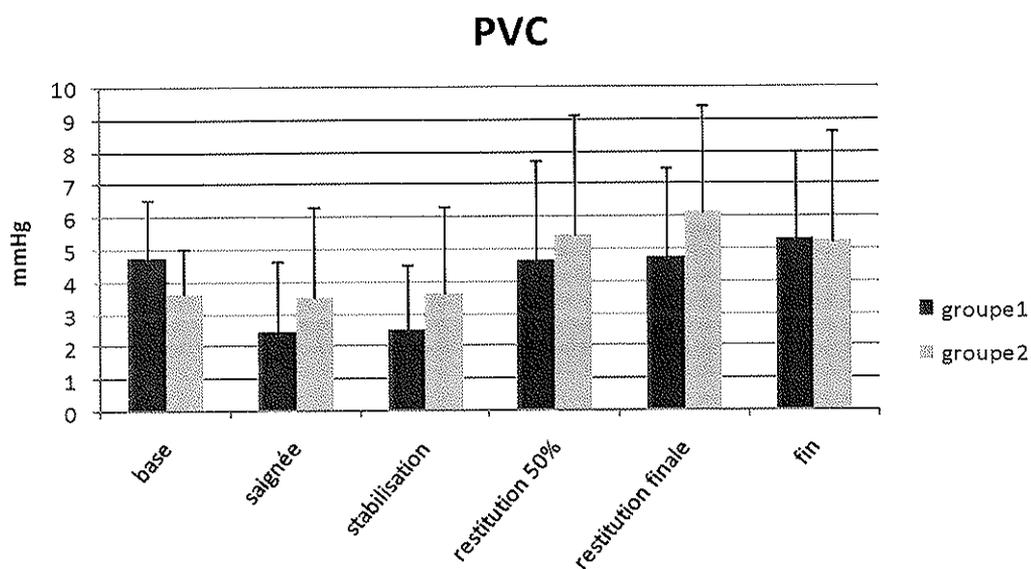
Tableau 23. Comparaison de la pression artérielle moyenne aux différents temps entre les deux groupes.

fréquence cardiaque



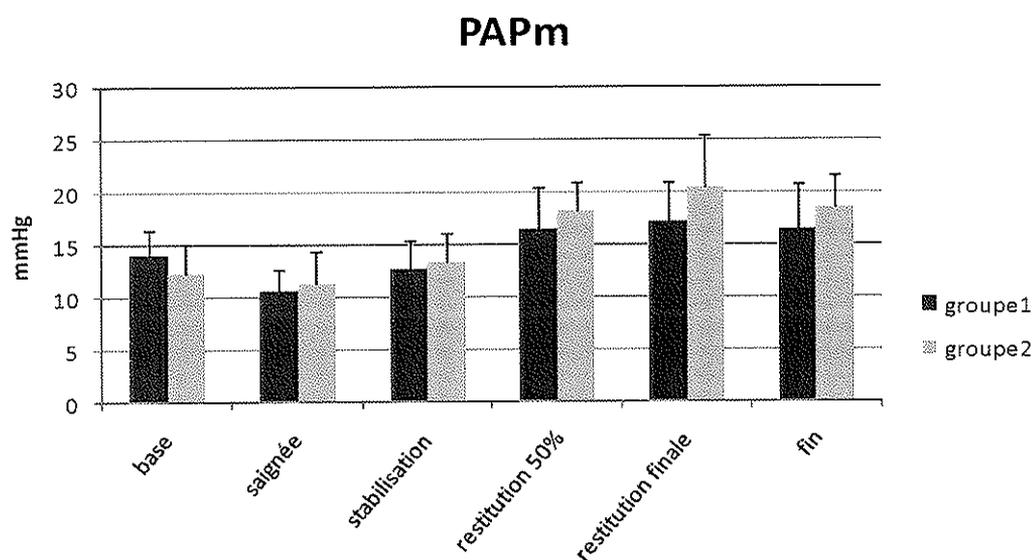
ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,18
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,22
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,36
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,37
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,13
Fin groupe1/groupe2	p = 0,07

Tableau 24. Comparaison de la fréquence cardiaque aux différents temps entre les deux groupes.



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,14
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,34
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,32
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,61
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,32
Fin groupe1/groupe2	p = 0,94

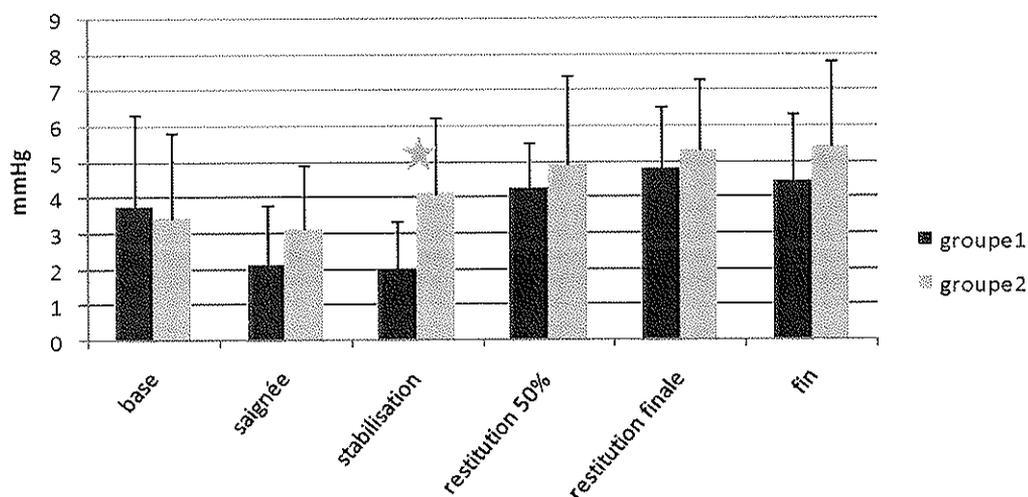
Tableau 25. Comparaison de la pression veineuse centrale aux différents temps entre les deux groupes.



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,15
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,62
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,52
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,27
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,11
Fin groupe1/groupe2	p = 0,23

Tableau 26. Comparaison de la pression artérielle pulmonaire moyenne aux différents temps entre les deux groupes.

PAP0



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,79
Saignée groupe1/groupe2	p = 0,22
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,015
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,45
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,55
Fin groupe1/groupe2	p = 0,32

Tableau 27. Comparaison de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion aux différents temps entre les deux groupes.

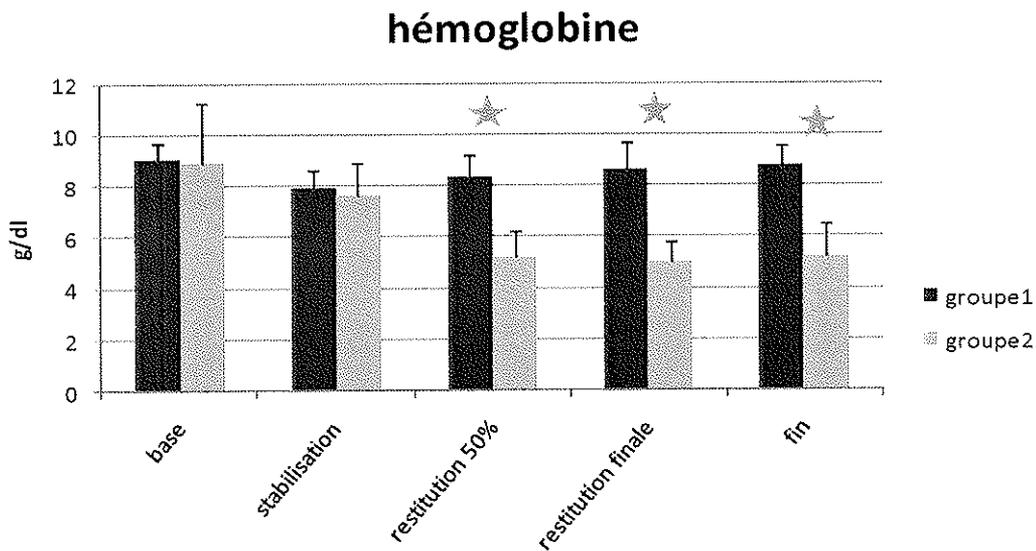
Tout d'abord, les différences statistiquement significatives observées entre les deux groupes concernent tout d'abord majoritairement la pression artérielle diastolique et ceci aux différents temps de l'expérience. Des valeurs plus basses de PAD sont observées dans le groupe 2, ceci de l'état de base jusqu'à la restitution finale.

On constate par ailleurs que les valeurs de PAS et PAM sont plus basses à l'état de base dans le groupe 1. Au moment de la stabilisation, la valeur de PAM est plus proche de 40 mmHg, objectif de PAM au moment de la saignée dans le groupe 2, et ceci de façon significative.

La variation des valeurs des indices statiques se fait dans le même sens pour chacun des deux groupes.

5. Comparaison de la variation des indices biologiques

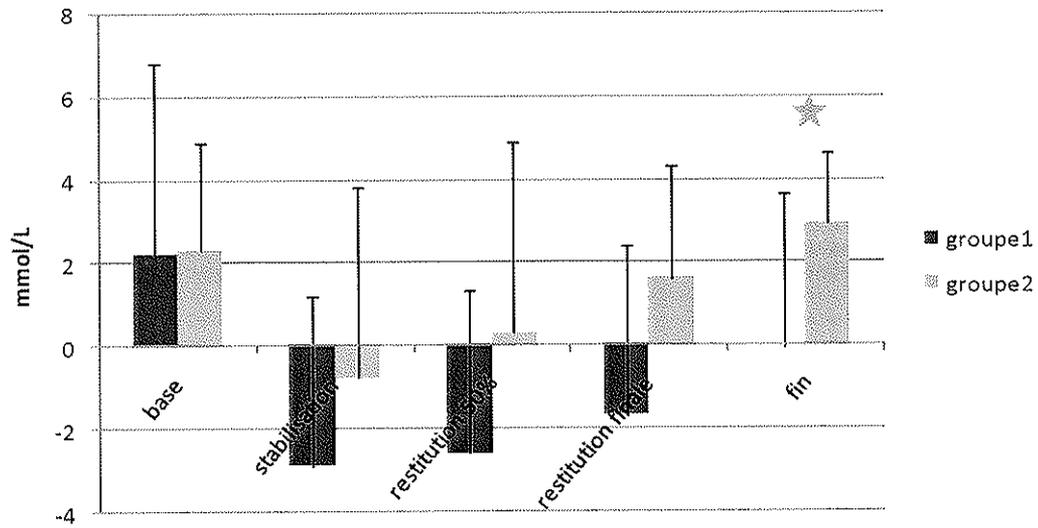
Les tableaux 28 à 31 rapportent la comparaison entre les deux groupes de la variation des indices biologiques au cours des différents temps du protocole.



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,92
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,54
Restitution 50% groupe1/groupe2	p < 0,0001
Restitution finale groupe1/groupe2	p < 0,0001
Fin groupe1/groupe2	p < 0,0001

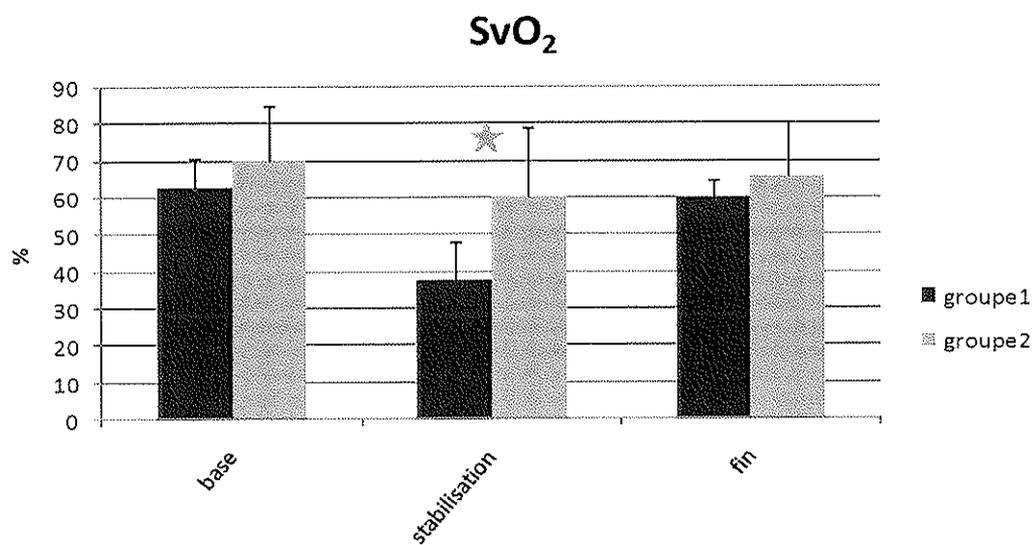
Tableau 28. Comparaison des taux d'hémoglobine aux différents temps entre les deux groupes.

base excess



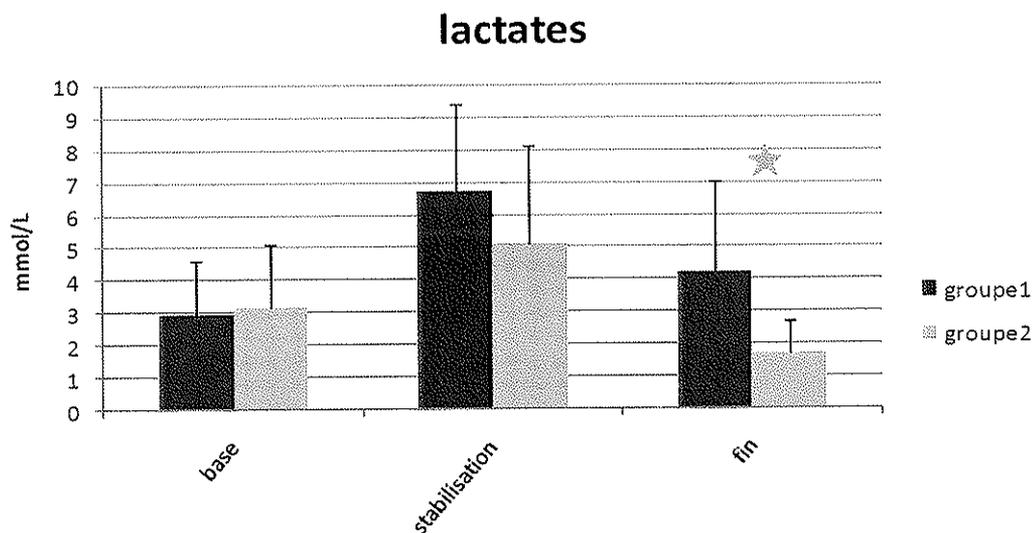
ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,96
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,3
Restitution 50% groupe1/groupe2	p = 0,15
Restitution finale groupe1/groupe2	p = 0,05
Fin groupe1/groupe2	p = 0,035

Tableau 29. Comparaison des valeurs de base excess aux différents temps entre les deux groupes.



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,2
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,004
Fin groupe1/groupe2	p = 0,22

Tableau 30. Comparaison des valeurs de SvO₂ aux différents temps entre les deux groupes.



ANOVA	*p < 0,05
Base groupe1/groupe2	p = 0,8
Stabilisation groupe1/groupe2	p = 0,24
Fin groupe1/groupe2	p = 0,02

Tableau 31. Comparaison des valeurs de lactates aux différents temps entre les deux groupes.

Comme attendu du fait du remplissage vasculaire par HEA dans le groupe 2, il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le taux d'hémoglobine.

La comparaison des indices biologiques de dysoxie tissulaire (base excess, lactates) montre une différence significative avec des valeurs moins élevées dans le groupe 2.

DISCUSSION

1. Les modèles expérimentaux

1.1. Présentation des modèles expérimentaux

Le modèle classique de Wiggers ¹⁰⁹, utilisé lors de notre expérience, est un modèle de choc hémorragique dans lequel une spoliation sanguine est effectuée pour amener la PAM à une valeur prédéterminée (de l'ordre de 40 à 50 mmHg), puis maintenue constante pour une durée variable. L'obtention et le maintien de la PAM prédéfinie peuvent nécessiter dans un premier temps de poursuivre la spoliation sanguine puis de retransfuser le sang. A la fin de l'expérimentation, le volume spolié est intégralement retransfusé. Ce modèle d'hémorragie contrôlée présente l'avantage de permettre l'étude d'un choc hémorragique prolongé, et en particulier, de la phase « irréversible » du choc. Ainsi, sur 100 chiens soumis à ce protocole, 20 % survivent (choc compensé) et 80 % décèdent (choc décompensé) ⁴⁹. Les perturbations observées dans ce genre de modèle hémorragique sont multiples et concernent surtout la microcirculation (en particulier splanchnique) et la contractilité myocardique.

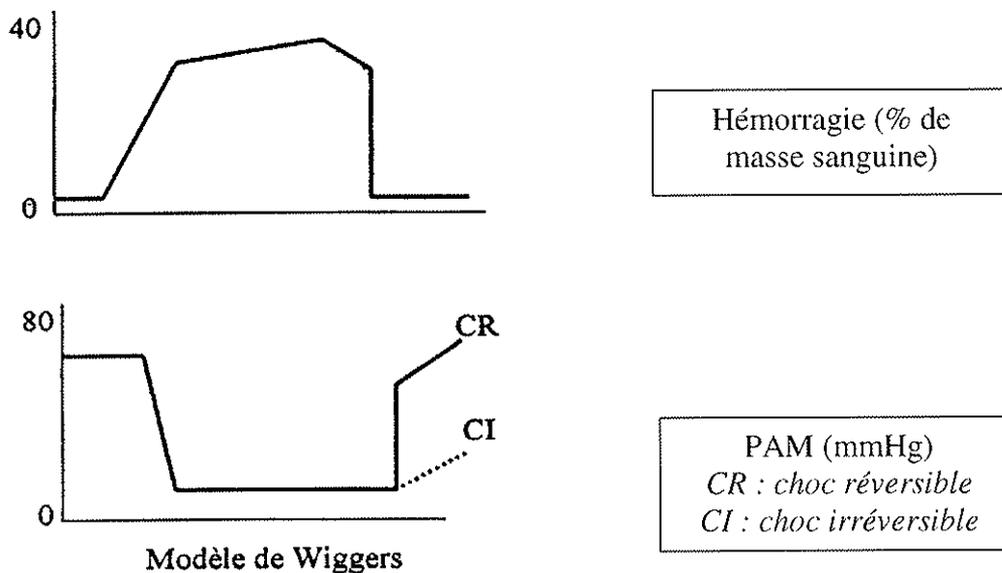


Figure 11 . Modèle de choc hémorragique selon Wiggers

Dans un autre type de modèle de choc hémorragique, la spoliation sanguine est progressivement croissante. On observe classiquement deux phases. La première correspond à l'activation du système sympathique (phase sympatho-excitatrice), la seconde à une inactivation de ce même système (phase sympatho-inhibitrice). Les deux phases se succèdent dans le temps en fonction de l'importance de l'hypovolémie, sans que l'on puisse parler de choc irréversible ou non. L'intérêt de ce modèle est de pouvoir étudier les mécanismes compensateurs mis en jeu en fonction des degrés d'hypovolémie, ainsi que les interférences possibles avec différentes interventions pharmacologiques.

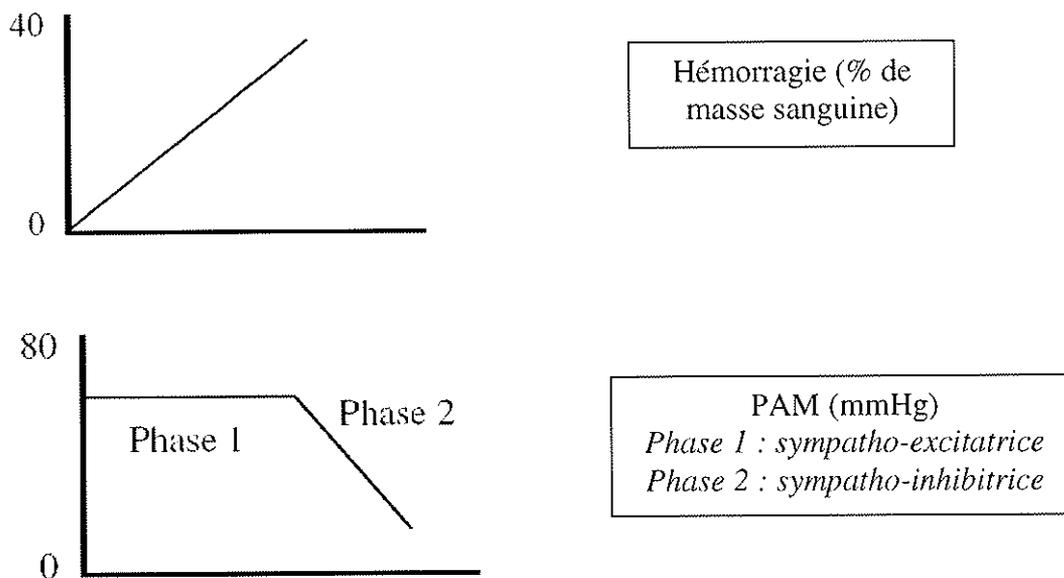


Figure 12. *Modèle de choc hémorragique d'importance croissante*

Afin de s'approcher au mieux de la réalité clinique, des modèles d'hémorragie non contrôlée ont été proposés ¹¹⁰. Ils permettent de comparer différentes techniques de réanimation du choc hémorragique. Dans ce type de modèle, après son déclenchement par le réanimateur, le saignement se poursuit de façon non contrôlée. L'importance de l'hémorragie dépend de l'état hémodynamique de l'animal. Dans la littérature, des résultats discordants de ceux obtenus avec les modèles d'hémorragie contrôlée sont mis en évidence et font reconsidérer des données semblant acquises.

1.2.Limites de l'expérimentation animale

La première limite est liée au type de modèle expérimental utilisé (hémorragie contrôlée ou non). L'interprétation des résultats doit absolument tenir compte de cette caractéristique, car des résultats apparemment discordants peuvent être obtenus.

La seconde limite tient à l'espèce animale utilisée, car la physiologie cardio-vasculaire diffère parfois de façon importante d'une espèce à l'autre. Bien que les mécanismes des réponses neuro-hormonales à l'hémorragie soient assez similaires d'une espèce à l'autre, l'importance des différentes phases peut varier considérablement, aussi bien en intensité qu'en durée.

Une autre limite tient au protocole expérimental lui-même, et en particulier à l'utilisation d'animaux anesthésiés ou non. En effet, il est établi que l'anesthésie interfère avec les mécanismes compensateurs de l'hémorragie, rendant les résultats obtenus chez l'animal anesthésié très différents de ceux obtenus chez l'animal conscient. De plus, l'anesthésie nécessite le plus souvent d'avoir recours à la ventilation mécanique dont les effets propres, et en particulier hémodynamiques, ne sont pas négligeables, surtout en cas d'hypovolémie.

Un point également important à considérer est le caractère aigu ou chronique de l'expérience. Ainsi, un animal appareillé immédiatement avant l'expérimentation n'aura pas subi le même stress aigu qu'un animal appareillé de façon chronique et habitué à l'environnement du laboratoire. Cette donnée doit être prise en compte pour l'interprétation des résultats puisque les tonus sympathique et parasympathique de base des animaux seront certainement affectés par ces différents cas de figure.

2. Analyse critique de nos principaux résultats

2.1.Modèle de choc hémorragique

Le modèle expérimental que nous avons créé est un état de choc hémorragique contrôlé mais non pérennisé, à la différence du modèle de Wiggers. En effet, dans le véritable modèle expérimental du choc hémorragique, après une saignée brutale, une phase de maintien des conditions de choc nécessite la réalisation de saignées et de retransfusions pour conserver une hypotension artérielle et maintenir des conditions de dysoxie tissulaire.

Dans notre expérience, une spoliation sanguine massive et brutale est effectuée d'emblée avant de débiter la restitution volémique après une période d'une demi-heure de « stabilisation ». Cela permettait de s'approcher des conditions réelles de délai de prise en charge entre le début du choc hémorragique et la prise en charge médicale. Une limite de ce modèle de choc hémorragique réside dans le fait que lors du remplissage vasculaire, l'animal n'est plus en phase d'hémorragie active. Or, dans la prise en charge « au quotidien » des patients, l'hémorragie est active la plupart du temps, nécessitant une prise en charge étiologique immédiate. Il est en effet reconnu que dans le cadre d'une hémorragie active un remplissage vasculaire massif est associé à la majoration du saignement et à l'augmentation de la mortalité ¹¹¹⁻¹¹³. Ainsi, les résultats des études de choc hémorragique contrôlé sont à considérer avec réserve.

La réanimation volumique selon les principes de Wiggers ne semble procurer aucun avantage en terme de perfusion régionale, altérant même certaines d'entre elles ¹¹⁴. L'altération de la réponse inflammatoire post-traumatique joue un rôle majeur dans l'apparition des défaillances d'organe post-traumatique. Dans un modèle murin de choc hémorragique, il a été démontré que le groupe d'animaux réanimés avec de grands volumes présentait une immunodépression systémique plus importante que les animaux réanimés avec des volumes de remplissage plus modérés ¹¹⁵.

Il semble donc justifié de suggérer une diminution des volumes de remplissage à administrer aux patients par rapport aux recommandations découlant du modèle de Wiggers. Dans notre étude, dans le groupe 2 (HEA), la restitution finale était de 80% du volume spolié soit 17 ml/kg de colloïde, ce qui constitue une dose bien inférieure à celles utilisées dans les modèles de choc hémorragique contrôlé.

2.2.Objectif principal

Pour mémoire, notre objectif principal était de déterminer si la normalisation des paramètres hémodynamiques, dérivés de la courbe de pression artérielle au cours de la phase initiale de la réanimation du choc hémorragique, par HEA 6% 130/0,4 était comparable à celle obtenue par transfusion sanguine, en utilisant comme critère d'évaluation principal le volume restitué nécessaire.

Au vu des différents résultats exposés ci-dessus, il apparaît qu'il existe une différence statistiquement significative en faveur de la transfusion de sang total. En effet, le pourcentage

de restitution moyenne dans le groupe transfusion de sang total est de 63% alors qu'elle est de 80% dans le groupe HEA ($p = 0,013$). Proportionnellement, une plus grande quantité de soluté de remplissage vasculaire est donc nécessaire pour atteindre les objectifs hémodynamiques préalablement fixés. Il faut toutefois constater qu'en termes de volume, il a été restitué la même quantité dans les deux groupes. Le volume saigné étant supérieur dans le groupe 1 et le pourcentage de volume restitué supérieur dans le groupe 2, la valeur numérique de restitution finale s'égalise. Par ailleurs nous avons constaté une grande hétérogénéité dans les restitutions nécessaires chez les cochons du groupe 2 (*cf* Résultats). Du fait de faibles effectifs et de la grande hétérogénéité de répartition, il n'était pas possible de constater une différence statistiquement significative entre les deux populations étudiées.

Nos résultats montrent donc que la normalisation des paramètres hémodynamiques par HEA n'est pas comparable à celle par transfusion sanguine.

2.3.Objectif secondaire

L'objectif secondaire était l'impact de la restitution volémique par HEA 6% 130/0,4 sur les paramètres de dysoxie cellulaire (lactates, déficit de bases, SvO_2) par rapport à la transfusion de sang total. Nos résultats s'avèrent contradictoires.

Tout d'abord, l'analyse globale de nos résultats montre que l'état de choc hémorragique s'accompagne d'une acidose lactique et d'une baisse de la SvO_2 , en réponse à la baisse du débit cardiaque et à l'augmentation de l'extraction d'oxygène. Par ailleurs, les mesures finales montrent que ces paramètres biologiques reviennent à la normale, ce qui démontre une efficacité de nos protocoles de réanimation à l'étage cellulaire.

Cependant, la comparaison entre les deux populations nous révèle que l'acidose lactique développée dans le groupe 2 est moins importante que dans le groupe 1 à la phase de stabilisation et après la restitution finale. On attendrait des résultats contraires, la transfusion de sang total améliorant l'oxygénation tissulaire. L'explication réside sans doute dans le fait que, lors de la saignée, les animaux du groupe 2 ont présenté des critères d'hypovolémie pour un volume spolié moindre que les animaux du groupe 1. Par ailleurs la restitution nécessaire à la stabilisation hémodynamique s'est révélée bien plus chaotique (*cf* supra) dans le groupe 2, le volume restitué étant bien supérieur lors du remplissage par HEA que lors de la transfusion sanguine. De plus, au vu de l'expérience plus longue en phase 2, chez des animaux ayant

normalisé pour 4 d'entre eux une première fois leurs indices statiques, on peut imaginer que les taux élevés de lactates après la spoliation sanguine, régresse. Enfin, la transfusion massive d'HEA a peut-être pu modifier les paramètres de viscosité sanguine et donc les modalités de mise à disposition de l'oxygène pour les tissus. Est-il possible de comparer nos populations en termes de dysoxie cellulaire ?

De ce fait, il est difficile d'apprécier l'impact en termes de dysoxie cellulaire de la réanimation par HEA 6% 130/0,4. Assurément, la restauration d'un débit cardiaque par remplissage vasculaire permet, au-delà de l'hémodilution induite et de la baisse du transport d'oxygène, d'assurer une oxygénation tissulaire correcte.

Concernant les valeurs d'hémodilution induites par le remplissage vasculaire, le taux d'hémoglobine connaît l'évolution attendue. En effet dans le groupe 2, le taux initial d'hémoglobine de 8,9 g/dl s'abaisse à 5,2 g/dl en fin de protocole, progression logique de la restitution par colloïdes. Dans le groupe 1, le taux d'hémoglobine reste stable, la spoliation sanguine relativement brève n'autorisant pas les transferts liquidiens.

Les indices statiques de précharge varient dans le même sens chez les deux groupes au cours de la réanimation du choc hémorragique. Nous ne constatons pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes au cours de la restitution. Enfin, les valeurs de PAPO et PVC sont légèrement plus élevées dans le groupe 2 en fin de protocole, sans que l'on puisse conclure à une éventuelle surcharge volémique.

3. Comparaisons à la littérature

3.1. Paramètres hémodynamiques et biologiques chez le porc

Pour certains, les paramètres physiologiques du cochon sont bien différents du modèle humain.

La fréquence cardiaque de base d'un porc anesthésié en dehors de toute stimulation nociceptive se situe aux alentours de 100 à 110 battements par minutes (bpm). Dans notre étude, ce paramètre varie légèrement. Autant les cochons du groupe 1 ont une fréquence cardiaque aux alentours de 115 ± 20 bpm, ce qui est compatible avec la littérature, autant dans le groupe 2, elle s'élève aux alentours de 131 ± 28 bpm. La différence entre les deux groupes

n'est cependant pas significative. La variation en fin de saignée s'approche de ce qui a pu être rapporté dans une étude d'hypovolémie profonde chez des cochons, de poids légèrement supérieur¹⁰⁸. Nos indices hémodynamiques statiques (PA, PVC, PAPO et débit cardiaque) apparaissent en revanche en accord avec la majeure partie de la littérature.

L'hémoglobine de base du cochon se montre pour sa part bien inférieure au taux que nous pouvons retrouver chez l'homme. Les taux moyens que nous relevons sont cependant en accord avec ceux retrouvés dans la littérature. La SvO₂ du porc anesthésié apparaît aussi plus basse que celle de l'homme (< 70%), la plupart des études rapportant une SvO₂ basale autour de 65%¹¹⁶. Globalement, les SvO₂ que nous observons à l'état de base sont cohérentes avec les données bibliographiques (63,0 ± 8,0% dans le groupe 1 et 70,0 ± 15,0 dans le groupe 2).

3.2. Utilisation des indices dynamiques

Il ressort de la majorité des travaux réalisés que les indices dynamiques varient avec l'apparition d'une hypovolémie et ce de façon relativement précoce, pour 5 à 20 % de spoliation sanguine¹¹⁷⁻¹²⁰.

Notre expérience s'inscrit dans la lignée de travaux réalisés par notre équipe depuis 2007 portant sur l'étude et l'utilisation des indices dynamiques, au cours du choc hémorragique et de sa réanimation, comme prédicteurs d'une bonne réponse au remplissage vasculaire^{107, 120}.

Dans le cadre de la réanimation du choc hémorragique, le travail mené par Frédéric BELLEC a montré qu'une réanimation transfusionnelle basée sur les variations des indices dynamiques permettait une amélioration macro-circulatoire et un rétablissement des conditions de perfusion à l'étage cellulaire en l'absence de restitution *ad integrum* du volume spolié¹⁰⁷. Il s'agit du groupe 1 de notre étude. Nous avons poursuivi le protocole, afin de comparer la première population à une série de cochon bénéficiant d'un remplissage vasculaire par HEA.

La littérature se montre relativement pauvre quand il s'agit de monitorer le remplissage vasculaire ou le support transfusionnel. Une méta-analyse récente a mis en évidence que des différences de mortalité apparaissent si la stratégie de prise en charge hémodynamique était guidée par une cible à atteindre tôt avant l'apparition de défaillance

d'organe et aboutissait à une amélioration de la délivrance en oxygène aux tissus ¹²¹, ces cibles étant : la PVC, la PAM, le DC, le TaO₂, la SvO₂. Le rationnel du monitoring de la volémie via les indices dynamiques repose essentiellement sur la relation de Franck-Starling. En se basant sur le fait que l'absence de variations respiratoires de la courbe de pression artérielle ou du volume d'éjection systolique traduit un état de précharge indépendance, la poursuite de l'expansion volémique ne se traduirait par aucune amélioration du débit cardiaque.

3.3. Réanimation du choc hémorragique

De nombreuses études de choc hémorragique chez des modèles animaux se sont attachées à comparer la réanimation par différents solutés de remplissage vasculaire. Après revue de la littérature, rares sont les études ayant comparé la variabilité des indices dynamiques et des paramètres de dysoxie tissulaire après transfusion de sang total ou remplissage vasculaire par HEA.

Un modèle expérimental de réanimation de choc hémorragique chez le cochon a comparé deux méthodes de ressuscitation : HEA 130/0,4 *versus* Ringer Lactate. Ce travail montre la supériorité du colloïde en termes d'objectif tensionnel et d'oxygénation tissulaire ¹²². D'autres travaux ont comparé la transfusion de sang total, de colloïde type gélatine et de Ringer Lactate après choc hémorragique chez le porc. Ils ont montré que les paramètres d'oxygénation au niveau de la microcirculation intestinale s'amélioraient dans les deux premiers groupes par rapport au groupe cristalloïdes ¹²³. L'effet bénéfique de HEA 130/0,4 sur la microcirculation est connu depuis peu. Plusieurs études animales et cliniques en chirurgie digestive ont démontré l'intérêt de l'utilisation de ce colloïde sur l'oxygénation tissulaire, notamment au niveau des sutures digestives ^{7, 124}. Dans notre étude, il apparaît effectivement que la réanimation par HEA permet de conserver une oxygénation tissulaire correcte, au prix cependant d'un volume de restitution bien supérieur au volume de sang transfusé du groupe I.

Persson *et al.* ont comparé l'impact en termes d'expansion volémique de la réanimation du choc hémorragique chez le rat par HEA 130/0,4 (20 ml/kg), gélatine (20 ml/kg), sérum salé isotonique (80 ml/kg), albumine 5% (20 ml/kg) ou érythrocytes (6,7 ml/kg dilué dans 9 ml/kg de sérum salé isotonique). L'expansion volémique par albumine se montre la plus efficace. Les groupes gélatine, HEA, sérum physiologique ou érythrocytes présentent

des expansions volémiques inférieures ¹²⁵. Nous n'avons pas analysé l'expansion volémique induite par les différentes restitutions, mais, en termes de volume de restitution nécessaire, il apparaît que les colloïdes, bien qu'ayant un pouvoir d'expansion théorique de 100 à 140 %, ne tiennent pas réellement leurs promesses.

Notre étude est un modèle de choc hémorragique contrôlé. Différentes études comparent l'efficacité de solutés cristalloïdes dans des modèles de choc hémorragique non contrôlé ^{111, 112}. Il s'avère que l'administration de grands volumes de solutés augmente la mortalité. Dans un modèle de choc hémorragique non contrôlé chez le chien, la réanimation par HEA 6% à un objectif de PAM de 60 mmHg permettait d'obtenir une meilleure délivrance en oxygène et de plus faibles taux de lactates que la réanimation par Ringer Lactate à des objectifs de PAM de 60 et 80 mmHg. De plus, les volumes infusés dans le groupe HEA étaient plus faibles que dans les autres groupes ¹²⁶. Cependant, dans les modèles de choc hémorragique non contrôlé, les quantités de soluté perfusé sont bien supérieures (par exemple 56 ml/kg d'HEA dans l'étude de Friedman ¹²⁶ contre 17 ml/kg dans notre étude). C'est pourquoi les résultats obtenus dans ces études ne sont pas comparables avec les nôtres.

4. Intérêts et limites de l'étude

4.1. Etude expérimentale

Depuis 2007, notre équipe conduit des travaux sur le modèle animal ^{107, 120 127} et plus particulièrement sur le choc hémorragique. Peu d'études prospectives sont menées dans ce cadre chez l'homme pour des raisons éthiques évidentes. Préalablement à la mise en place de nos protocoles, nous avons dû mener une véritable enquête, bibliographique d'abord, puis sur le terrain afin d'échanger avec des équipes expérimentées. La mise en place de ce type de modèle très complexe nécessite en effet des connaissances tant techniques (abords veineux, intubation) que théoriques (prise en charge ventilatoire, hémodynamique et anesthésique de l'animal).

Ce travail représente donc un réel investissement financier (acheminement des animaux, matériel et consommable) et humain (disponibilité du personnel du laboratoire départemental, de la salle d'expérimentation, prêt du matériel de monitoring). Le personnel du laboratoire départemental d'analyse et de recherche vétérinaire, par sa disponibilité, ses conseils avisés et son expérience nous a grandement aidés dans la réalisation de ce travail.

4.2. Intérêt du modèle animal

Pour des raisons éthiques, une expérience sur l'hypovolémie profonde et le choc hémorragique ne peut pas se concevoir au sein de la population fréquentant notre centre hospitalier et le service. De plus il ne paraissait pas licite de mettre en place un matériel de surveillance hémodynamique invasif (cathéter de Swan-Ganz) chez des patients. Aussi, et compte tenu du fait que, pour ce protocole, seule devait varier la volémie, le modèle animal s'est immédiatement imposé. Les similitudes physiopathologiques du système cardiovasculaire porcine avec l'homme ont conforté le choix du cochon comme animal.

Les pertes volémiques dans le cadre de toute pathologie hémorragique sont extrêmement difficiles à quantifier et bien souvent sous-estimées. Il était par ailleurs indispensable, afin de bien mener le protocole, que toute autre variable demeure fixe et que le bruit de fond inhérent à toute prise en charge ne puisse pas ici interférer avec nos résultats (réactions nociceptives, administration ponctuelle de drogues ayant des conséquences hémodynamiques...). Aussi dans cette étude, les variations des divers paramètres hémodynamiques ne dépendent et ne sont interprétées qu'au regard des degrés de spoliation sanguine et de transfusion.

Cependant, il faut garder à l'esprit que le cochon est un modèle animal présentant des similitudes avec l'homme, notamment au niveau de son système cardiovasculaire, mais que les résultats obtenus ne sont pas forcément transposables et applicables à l'humain.

4.3. Un travail expérimental adapté à la clinique

Les situations de choc hémorragique se rencontrent de façon fréquente en situation pré-hospitalière ou au bloc opératoire. La stratégie de prise en charge d'une hypovolémie aiguë justifie une correction rapide et maintenue du déficit volémique. Le principe de la prise en charge extra hospitalière s'articule autour du transport rapide, dans de bonnes conditions vers les structures hospitalières adaptées. Il ne s'agit donc pas de considérer exclusivement la stabilisation de l'hémodynamique mais également le temps de remplissage et sa durabilité. Lorsque l'obtention de PSL nécessite un certain délai (extra-hospitalier, centre hospitalier périphérique...) il est indispensable de débiter la restauration hémodynamique et volémique afin de lutter contre la dysoxie cellulaire. Les HEA de nouvelle génération sont des produits

de remplissage vasculaire correspondant aux objectifs de stabilisation hémodynamique tant en termes d'efficacité que de tolérance.

Nous avons donc choisi de comparer un HEA de nouvelle génération à la prise en charge optimum potentielle (transfusion) afin d'évaluer les capacités de ce produit à restaurer une hémodynamique à la phase aigüe du choc hémorragique.

Par ailleurs, les outils utilisés dans notre étude afin de monitorer la variabilité des indices dynamiques sont disponibles en pratique courante dans notre service. L'utilisation du système Vigiléo™, dont le caractère peu invasif et la facilité d'utilisation en font une technique intéressante pour l'optimisation hémodynamique, nous a semblé évidente, du fait de son acquisition récente dans notre service. Il apparaît dans notre étude que les variations respiratoires du volume d'éjection systolique monitorées par le Vigiléo™ rejoignent les variations respiratoires de pression pulsée, indicateur validé de précharge dépendance.

4.4. Deux populations non comparables dès le départ

Le principal biais de notre étude réside dans le fait que nos populations ne sont pas comparables dès l'état de base. Nous avons réalisé le protocole phase après phase alors qu'une randomisation aurait permis de s'affranchir de cette source d'erreur. Les opérateurs qui se sont succédé travaillaient selon le même protocole, mais il ne faut pas négliger les variations interindividuelles de technicité.

A l'état de base, nos populations ne sont donc pas superposables. Les animaux du groupe 2 présentent en effet des indices dynamiques francs d'hypovolémie ($\Delta PP > 13\%$) et des valeurs de pression artérielle et de débit cardiaques inférieures à celles des animaux du groupe 1. L'hypothèse que nous envisageons serait une durée de jeûne préprocédure plus longue dans le groupe 2, chez des cochons légèrement plus âgés que ceux du groupe 1. Etant donné l'hypovolémie initiale, le volume saigné ne pouvait qu'être moindre dans le groupe 2, et ceci de façon significative (610 ± 122 soit $43,9 \pm 3,2\%$ de la volémie initiale dans le groupe 1 *versus* $477,5 \pm 113$ soit $31 \pm 6,6\%$ de la volémie initiale dans le groupe 2).

Les paramètres hémodynamiques obtenus après la saignée sont comparables dans les deux groupes. Cependant, les valeurs biologiques de dysoxie cellulaire comparables à l'état de base n'évoluent pas de la même façon. En effet, les dosages de lactates à la phase de stabilisation sont moins élevés dans le groupe 2 que dans le groupe 1, probablement car la

saignée est moins « agressive ». De plus, les derniers dosages sont significativement moins élevés dans le groupe 2. Il est donc difficile de conclure. Enfin, des paramètres tels que le volume restitué plus important dans le groupe 2, ou encore un protocole plus long, nous laissaient envisager une dysoxie cellulaire majorée dans ce groupe. Les résultats connaissent une évolution similaire en ce qui concerne le base excess. La SvO₂ reste plus élevée dans le groupe 2 aux différents temps de l'expérience mais seul le taux relevé à la phase de stabilisation est significatif.

4.5.Sources d'erreur

4.5.1. Monitoring

Si la plupart des indices dynamiques ou statiques font partie des paramètres recueillis dans notre étude, certains indices cliniques font défaut.

En effet, lors d'un état de choc, hémorragique ou non, la quantification de la diurèse est un paramètre fondamental, permettant de juger de l'adéquation de la perfusion d'organes. Nous n'avons pas monitoré la diurèse, et cela peut constituer un biais dans notre étude.

La prise en charge du choc hémorragique s'attache, en dehors des objectifs hémodynamiques, à rompre le cercle vicieux représenté par la triade mortelle hypothermie-acidose-coagulopathie. Nous n'avons pas mesuré la température corporelle des animaux pendant l'expérience, considérant qu'il s'agit de la phase initiale de prise en charge du choc hémorragique pendant laquelle un tel monitoring n'est pas forcément accessible (prise en charge extra-hospitalière).

4.5.2. Sédatation

Concernant l'entretien de l'anesthésie, les travaux employant le propofol restent rares. L'entretien se fait généralement avec du midazolam ou des gaz halogénés. L'action des agents anesthésiques est augmentée lors du choc hémorragique, ce qui crée des interférences avec les mécanismes compensateurs mis en jeu. Par ailleurs, l'anesthésie perturbe fortement la réponse baroréflexe à l'hémorragie ⁶⁶.

Au cours du choc hémorragique chez le cochon, Johnson *et al.* ont observé une diminution importante de la concentration de propofol nécessaire pour obtenir un effet au site d'action ⁶⁴. Nous avons délivré des doses relevées dans la littérature, que nous modifions de

façon à éviter toute réaction aux stimulations nociceptives (ponctions au Scarpa pour mise en place des cathéters). Ces doses apparaissent supérieures à celles utilisées chez l'homme du fait d'une différence de volume de distribution.

4.5.3. Volémie et objectifs de saignée

La volémie théorique du cochon est de 70 ml/kg. Notre objectif de saignée, selon le modèle expérimental choisi, était une chute de la pression artérielle moyenne en dessous de 40 mmHg, donc totalement indépendante de la volémie. Il existe une différence significative entre les volumes spoliés des deux groupes pour les raisons expliquées ci-dessus. Dans différentes études expérimentales de choc hémorragique chez le porc, le volume spolié varie de 30 à 50%^{128, 129}, ce qui amène à des valeurs de PAM entre 40 et 50 mmHg. Nos résultats après la saignée nous montrent une spoliation de la volémie théorique de 43,9% dans le groupe 1 et de 31% dans le groupe 2. Nos résultats significativement différents sont cohérents avec la littérature.

4.5.4. Prélèvements, remplissage

L'évaluation des paramètres biologiques nécessitait la réalisation de prélèvements artériels et veineux itératifs. Les variations de volémie liées aux prélèvements biologiques n'ont pas été prises en comptes, car jugées négligeables par rapport à la volémie théorique des cochons (GdS veineux ou artériels : 1 à 1,5 ml par prélèvement soit un maximum de 18 ml et lactates : 4 ml par prélèvement soit 12 ml par animal).

Les animaux bénéficiaient d'un apport glucidique par le biais d'une perfusion de sérum glucosé à 10% à un débit de 4 ml/h. Ce soluté étant dépourvu d'effet d'expansion volémique, ces apports étaient considérés comme négligeables.

Par ailleurs les mesures de débit cardiaque étaient réalisées par méthode de thermodilution à chaque étape du protocole. 10 ml de sérum physiologique glacé étaient injectés au niveau du cathéter de Swan-Ganz pour chaque mesure, à raison de trois mesures par étape. Le volume injecté correspond à un maximum de 300 ml par animal. Toutefois, à la différence des restitutions par HEA, les injections étaient espacées, de 10 ml en 10 ml. Les transferts d'eau entre les différents secteurs se sont donc fait progressivement, le volume de cristalloïdes restant dans le secteur vasculaire se réduisant rapidement. Il existe donc un biais très faible de l'expansion volémique réalisée lors de ces mesures.

5. Implications cliniques

Nos résultats sont à considérer avec tact et mesure du fait de la non-significativité de nos données et de nos nombreux biais. Nous avons cependant constaté des tendances qui mériteraient d'être approfondies. Certes, nos populations n'étaient pas homogènes dès le départ. Toutefois, les animaux du groupe remplissage vasculaire par HEA ont présenté une dégradation secondaire après restitution initiale. Le pouvoir colloïdo-osmotique des HEA n'a-t-il donc pas tenu ses promesses de stabilité ?

De plus, les résultats finaux montrent la nécessité de perfuser une grande quantité d'HEA pour arriver à une stabilisation hémodynamique que l'on peut qualifier de précaire (certains animaux n'ayant jamais normalisé leurs indices dynamiques). Que penser du pouvoir d'expansion volémique des HEA ? Une quantification exacte de la volémie aurait permis de répondre à cette interrogation.

CONCLUSION

Les objectifs de la réanimation du choc hémorragique se basent sur le rétablissement au plus vite de la perfusion tissulaire. Les critères cliniques, biologiques, ou hémodynamiques évaluent la gravité de l'état de choc et permettent d'affiner la prise en charge de sa réanimation.

La mise en place du monitoring de la volémie paraît donc primordiale. Il est démontré que les informations apportées par les paramètres hémodynamiques dérivés de la courbe de pression artérielle sont supérieures à celles des paramètres statiques et cliniques.

En dépit de nombreuses incertitudes qui demeurent sur la nature du soluté idéal à utiliser en première intention, un consensus s'est dégagé ces dernières années pour hiérarchiser les priorités. L'essentiel est donc de restaurer la délivrance d'oxygène aux tissus hypoxiques le plus rapidement possible. Le remplissage est donc impératif, quel que soit le produit choisi en définitive. En revanche, le but de ce remplissage n'est plus de normaliser les paramètres hémodynamiques ou de restaurer complètement la précharge mais de conduire vivant le patient traumatisé aux sites qui permettront de traiter le saignement à sa source. L'utilisation des solutés de remplissage vasculaire paraît indispensable, essentiellement en pré-hospitalier lorsque les produits sanguins labiles ne sont pas disponibles. Se pose donc la question du type de soluté de remplissage vasculaire à utiliser.

Les HEA, très controversés quant à leurs effets secondaires sur le rein et l'hémostase, ne font pas l'unanimité. Pourtant, l'évolution de la pharmacologie des HEA s'est progressivement traduite par un maintien de leurs propriétés pharmacologiques (maintien de la puissance d'expansion volémique, risque anaphylactique mineur) et une diminution de leurs effets indésirables. La réduction du risque d'accumulation tissulaire est très probable et devrait se traduire en clinique par un risque moindre d'altération de la fonction rénale avec la nouvelle génération d'HEA. Les effets délétères sur la coagulation et le risque de saignement semblent surtout mieux maîtrisés aujourd'hui. Leur utilisation à la phase aiguë du choc hémorragique est à l'heure actuelle plébiscitée par certaines équipes.

Notre étude, basée sur la comparaison de deux protocoles de réanimation à la phase initiale du choc hémorragique (HEA *versus* transfusion de sang total), ne nous permet pas de conclure de façon certaine. En effet, ce travail, pourtant novateur, souffre de faibles effectifs et de l'absence de randomisation des deux groupes. Certaines tendances se dégagent, selon lesquelles la réanimation par HEA procure une stabilité hémodynamique au prix de volume perfusé plus importants que lors de la transfusion sanguine. De plus le remplissage vasculaire par HEA ne procure pas de normalisation des indices dynamiques aussi rapide et durable que la transfusion sanguine.

L'emploi de solutés de remplissage vasculaire constitue une alternative non équivalente à la transfusion lorsque les PSL ne sont pas disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004;30:2222-9.
2. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte. Conférence de consensus. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:141-23.
3. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues . Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16:8-14.
4. Guidet B. Aspects qualitatifs du remplissage vasculaire : les colloïdes. *JEPU* 2009;305-14.
5. Thaler U, Deusch E, Kozek-Langenecker SA. In vitro effects of gelatin solutions on platelet function: a comparison with hydroxyethyl starch solutions. *Anaesthesia* 2005;60:554-9.
6. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. *Crit Care Clin* 1992;8:235-53.
7. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology* 2009;111:187-202.
8. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol* 1994;86:347-50.
9. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988;28:406-11.
10. Ouaknine-Orlando B SC. Hématocrite et hémostasie. Hémorragies et thromboses périopératoires : approche pratique. *GIHP Paris: Masson* 2000:113-9.
11. Thompson WL, Gadsden RH. Prolonged bleeding times and hypofibrinogenemia in dogs after infusion of hydroxyethyl starch and dextran. *Transfusion* 1965;5:440-6.
12. Knutson JE, Deering JA, Hall FW, et al. Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesth Analg* 2000;90:801-7.
13. Rosencher N, Vassilieff N, Guigonis V, Toulon P, Conseiller C. [Comparison of effects of Elohes and albumin on hemostasis in orthopedic surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11:526-30.
14. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25:258-68.
15. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993;342:248-9.
16. 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;348:1620-2.

17. Cittanova ML, Mavre J, Riou B, Coriat P. Long-term follow-up of transplanted kidneys according to plasma volume expander of kidney donors. *Intensive Care Med* 2001;27:1830.
18. Deman A, Peeters P, Sennesael J. Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1517-20.
19. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6.
20. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
21. Rigaud J.P. BJL, Bruneel F. Pour la CERC de la SRLF. A propos de l'étude VISEP : avis de la CERC. *Réanimation* 2008;17:590-1.
22. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J, Muller M, Francois Baron J. Pharmacokinetics and Tolerability of a New Hydroxyethyl Starch (HES) Specification [HES (130/0.4)] after Single-Dose Infusion of 6% or 10% Solutions in Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig* 1998;16:151-60.
23. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002;95:544-51, table of contents.
24. Blasco V, Leone M, Antonini F, Geissler A, Albanese J, Martin C. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *Br J Anaesth* 2008;100:504-8.
25. Boldt J, Brosch C, Rohm K, Lehmann A, Mengistu A, Suttner S. Is albumin administration in hypoalbuminemic elderly cardiac surgery patients of benefit with regard to inflammation, endothelial activation, and long-term kidney function? *Anesth Analg* 2008;107:1496-503.
26. Boldt J, Brosch C, Rohm K, Papsdorf M, Mengistu A. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2008;100:457-64.
27. Boldt J. PRO: hydroxyethylstarch can be safely used in the intensive care patient--the renal debate. *Intensive Care Med* 2009;35:1331-6.
28. Hartog C, Reinhart K. CONTRA: Hydroxyethyl starch solutions are unsafe in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1337-42.
29. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-62.
30. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003;96:1453-9, table of contents.
31. Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001;92:1402-7.
32. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2008;107:382-90.
33. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD. Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002;97:460-70.

34. Lang K, Suttner S, Boldt J, Kumle B, Nagel D. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anaesth* 2003;50:1009-16.
35. Jaeger K, Heine J, Ruschulte H, et al. Effects of colloidal resuscitation fluids on the neutrophil respiratory burst. *Transfusion* 2001;41:1064-8.
36. Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. The effect of potato starch derived and corn starch derived hydroxyethyl starch on in vitro blood coagulation. *Anaesthesia* 1998;53:638-44.
37. Ickx BE, Bepperling F, Melot C, Schulman C, Van der Linden PJ. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2003;91:196-202.
38. Blanloeil Y, Roze B, Rigal JC, Baron JF. [Hyperchloremic acidosis during plasma volume replacement]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:211-20.
39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
40. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002;97:820-6.
41. Teboul JL. [SRLF experts recommendations: Indicators of volume resuscitation during circulatory failure]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:568-76; quiz 77-81.
42. Vignon P. Evaluation des pressions de remplissage gauche par échographie-doppler. *Réanimation* 2007;16:139-48.
43. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1245-52.
44. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000;4:282-9.
45. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001;92:984-9.
46. Saulnier F. Invasive dynamic parameters to predict fluid responsiveness. *Reanimation* 2004;13:299-305.
47. Feissel. La pléthysmographie de l'oxymètre de pouls : un ancien tracé plein d'avenir ? Principes et applications cliniques. *Réanimation* 2007;16:124-31.
48. Cannesson, Besnard, Durand, Bohé, Jacques. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Critical Care* 2005;9:R562-8.
49. Bond RF, Johnson G, 3rd. Vascular adrenergic interactions during hemorrhagic shock. *Fed Proc* 1985;44:281-9.
50. Cerovic O, Golubovic V, Spec-Marn A, Kremzar B, Vidmar G. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intensive Care Med* 2003;29:1300-5.
51. Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol* 1991;260:H305-18.
52. Barcroft H. MJ, Eldolm O., Sharpey-Schafer E. Posthaemorrhagic fainting. Study by cardiac output and forearm flow. *Lancet* 1944;I:489-91.
53. O'Benar JD, Hannon JP, Peterson JL, Bossone CA. Beta-endorphin, ACTH, and cortisol response to hemorrhage in conscious pigs. *Am J Physiol* 1987;252:R953-8.
54. Darlington DN, Barraclough CA, Gann DS. Hypotensive hemorrhage elevates corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid (mRNA) but not vasopressin mRNA in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1992;130:1281-8.

55. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, et al. Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2002;97:807-13.
56. Meyer P, Pernet P, Hejblum G, et al. Haemodilution induced by hydroxyethyl starches 130/0.4 is similar in septic and non-septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:229-35.
57. Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, Redl H, Schlag G. Significance of NO in hemorrhage-induced hemodynamic alterations, organ injury, and mortality in rats. *Am J Physiol* 1996;270:H1616-23.
58. Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM, et al. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med* 1998;187:917-28.
59. Arai AE, Pantely GA, Anselone CG, Bristow J, Bristow JD. Active downregulation of myocardial energy requirements during prolonged moderate ischemia in swine. *Circ Res* 1991;69:1458-69.
60. Lee SC, Downey HF. Downregulation of oxygen demand in isoprenaline stimulated canine myocardium. *Cardiovasc Res* 1993;27:1542-50.
61. Terada LS. Oxidative stress and endothelial activation. *Crit Care Med* 2002;30:S186-91.
62. Smail N, Descorps Declere A, Duranteau J, Vigue B, Samii K. Left ventricular function after severe trauma. *Intensive Care Med* 1996;22:439-42.
63. Weiskopf RB, Bogetz MS. Haemorrhage decreases the anaesthetic requirement for ketamine and thiopentone in the pig. *Br J Anaesth* 1985;57:1022-5.
64. Johnson KB, Egan TD, Kern SE, et al. The influence of hemorrhagic shock on propofol: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 2003;99:409-20.
65. Vinclair M, Broux C, Faure P, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:714-9.
66. Vatner SF, Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 1975;293:970-6.
67. Vallet B, WE, Robin E. . Séméiologie des états de choc. *Médecine d'urgence*, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS et SFAR 2001:7-16.
68. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 2007;11:R17.
69. Moomey CB, Jr., Melton SM, Croce MA, Fabian TC, Proctor KG. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma. *Crit Care Med* 1999;27:154-61.
70. Blasco V, Leone M, Textoris J, Visintini P, Albanese J, Martin C. [Venous oximetry: physiology and therapeutic implications]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:74-82.
71. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 1989;95:1216-21.
72. Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, Aukburg SJ, Berlin JA. Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology* 1994;81:376-87.
73. Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO, et al. Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients. *J Trauma* 1990;30:1539-43.
74. Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation. *Lancet* 2004;363:1988-96.
75. Clavijo-Alvarez JA, Sims CA, Menconi M, Shim I, Ochoa C, Puyana JC. Bladder mucosa pH and Pco₂ as a minimally invasive monitor of hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 2004;57:1199-209; discussion 209-10.

76. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:818-22.
77. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma* 2005;58:806-13; discussion 13-6.
78. McKinley BA, Marvin RG, Cocanour CS, Moore FA. Tissue hemoglobin O₂ saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. *J Trauma* 2000;48:637-42.
79. Shapiro MB, Jenkins DH, Schwab CW, Rotondo MF. Damage control: collective review. *J Trauma* 2000;49:969-78.
80. Johnson JW, Gracias VH, Schwab CW, et al. Evolution in damage control for exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 2001;51:261-9; discussion 9-71.
81. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993;35:375-82; discussion 82-3.
82. Maerz LL, Davis KA, Rosenbaum SH. Trauma. *Int Anesthesiol Clin* 2009;47:25-36.
83. Riddez L, Johnson L, Hahn RG. Central and regional hemodynamics during crystalloid fluid therapy after uncontrolled intra-abdominal bleeding. *J Trauma* 1998;44:433-9.
84. Bickell WH, Wall MJ, Jr., Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105-9.
85. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002;52:1141-6.
86. Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002245.
87. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71.
88. Bissonni RS, Holtgrave DR, Lawler F, Marley DS. Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials. *J Fam Pract* 1991;32:387-90.
89. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961-4.
90. Nolan J. Fluid resuscitation for the trauma patient. *Resuscitation* 2001;48:57-69.
91. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000567.
92. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001208.
93. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J. The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 2004;87 Suppl 2:123-31.
94. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
95. Gala GJ, Lilly MP, Thomas SE, Gann DS. Interaction of sodium and volume in fluid resuscitation after hemorrhage. *J Trauma* 1991;31:545-55; discussion 55-6.
96. Drobin D, Hahn RG. Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology* 2002;96:1371-80.
97. 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.

98. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1350-7.
99. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
100. [Transfusion of erythrocyte substitutes: products, indications, alternatives. General methods and recommendations]. *Transfus Clin Biol* 2002;9:333-56.
101. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med* 2005;33:1104-8.
102. Ausset S, Meaudre E, Kaiser E, Sailliol A, Hugard L, Jeandel P. [Acute traumatic haemorrhagic shock and transfusion: the French army policy]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:707-9.
103. Ozier Y, Nguyen L. Les risques de la transfusion en 2007. *JEPU* 2007:1-34.
104. Poloujadoff MP, Borron SW, Amathieu R, et al. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2007;107:591-6.
105. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22.
106. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, et al. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma* 2008;64:9-14.
107. Bellec F. Intérêt des indices dynamiques au cours de la réanimation du choc hémorragique. Etude animale. . Thèse pour le doctorat en médecine Limoges : Université de Limoges 2008.
108. Piehl MD, Manning JE, McCurdy SL, et al. Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1189-95.
109. Wiggers HC, Goldberg H, Roemhild F, Ingraham RC. Impending hemorrhagic shock and the course of events following administration of dibenamine. *Circulation* 1950;2:179-85.
110. Gross D, Landau EH, Klin B, Krausz MM. Quantitative measurement of bleeding following hypertonic saline therapy in 'uncontrolled' hemorrhagic shock. *J Trauma* 1989;29:79-83.
111. Solomonov E, Hirsh M, Yahiya A, Krausz MM. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med* 2000;28:749-54.
112. Capone AC, Safar P, Stezoski W, Tisherman S, Peitzman AB. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 1995;180:49-56.
113. Kowalenko T, Stern S, Dronen S, Wang X. Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. *J Trauma* 1992;33:349-53; discussion 61-2.
114. Wang W, Smail N, Wang P, Chaudry IH. Increased gut permeability after hemorrhage is associated with upregulation of local and systemic IL-6. *J Surg Res* 1998;79:39-46.
115. Asehnoune K, Fitting C, Edouard AR, et al. Influence of resuscitation volume on blood cells TNF production in a murine model of haemorrhage. *Resuscitation* 2006;68:127-33.
116. Krantz T, Warberg J, Secher NH. Venous oxygen saturation during normovolaemic haemodilution in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1149-56.
117. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 1987;67:498-502.

118. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 1989;15:368-71.
119. Dalibon N, Schlumberger S, Saada M, Fischler M, Riou B. Haemodynamic assessment of hypovolaemia under general anaesthesia in pigs submitted to graded haemorrhage and retransfusion. *Br J Anaesth* 1999;82:97-103.
120. Bérenguer D. Le monitoring des variations des indices dynamiques pour détecter précocement les variations de la volémie. Etude animale. Thèse pour le doctorat en médecine Limoges: Université de Limoges 2007.
121. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30:1686-92.
122. Ferreira EL, Terzi RG, Silva WA, de Moraes AC. Early colloid replacement therapy in a near-fatal model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2005;101:1785-91.
123. Knotzer H, Pajk W, Maier S, et al. Comparison of lactated Ringer's, gelatine and blood resuscitation on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension in hemorrhagic shock. *Br J Anaesth* 2006;97:509-16.
124. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, et al. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 2009;110:496-504.
125. Persson J, Grande PO. Volume expansion of albumin, gelatin, hydroxyethyl starch, saline and erythrocytes after haemorrhage in the rat. *Intensive Care Med* 2005;31:296-301.
126. Friedman Z, Berkenstadt H, Preisman S, Perel A. A comparison of lactated ringer's solution to hydroxyethyl starch 6% in a model of severe hemorrhagic shock and continuous bleeding in dogs. *Anesth Analg* 2003;96:39-45, table of contents.
127. Sengès P. Effets de l'aide inspiratoire sur la mécanique et la commande ventilatoire lors de l'entretien de l'anesthésie au sévoflurane. Etude animale. . Thèse pour le doctorat en médecine Limoges : Université de Limoges 2007.
128. Martini L, Fini M, Giavaresi G, Faenza S, Petrini F, Giardino R. Haemodynamic and volumetric monitoring during haemorrhagic shock in swine. *Resuscitation* 2001;51:69-76.
129. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Resuscitation from hemorrhagic shock with hydroxyethyl starch and coagulation changes. *Shock* 2007;28:461-7.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
GENERALITES.....	21
I Solutés de remplissage vasculaire.....	22
1. Rappels physiologiques.....	22
2. Choix d'un soluté de remplissage vasculaire.....	23
3. Colloïdes.....	27
4. Cristalloïdes.....	52
II Remplissage vasculaire.....	56
1. Rappels sur la volémie.....	56
2. Hypovolémie : définitions.....	57
3. Conséquences physiopathologiques de l'hypovolémie.....	58
4. Objectifs du remplissage vasculaire.....	59
5. Critères prédictifs de l'efficacité du remplissage.....	60
III Choc hémorragique.....	66
1. Physiopathologie du choc hémorragique.....	66
2. Diagnostic du choc hémorragique.....	74
3. Réanimation du choc hémorragique.....	75
MATERIEL ET METHODES.....	94
1. Objectifs et critères d'évaluation.....	94
1.1. Objectif principal.....	94
1.2. Objectif secondaire.....	94
2. Protocole d'intervention.....	94
2.1. Intérêt du modèle animal.....	94
2.2. Préparation de l'animal.....	95
2.3. Anesthésie.....	95
2.4. Monitoring.....	96
2.5. Déroulement du protocole.....	96
3. Cahier d'observation.....	99
4. Analyse statistique.....	101
5. Considérations éthiques.....	101
RESULTATS.....	102
1. Données générales.....	102
2. Comparaison des taux de restitution nécessaires entre les deux groupes.....	105
3. Comparaison de la variation des indices dynamiques entre les deux groupes.....	108
4. Comparaison de la variation des indices statiques et cliniques.....	111
5. Comparaison de la variation des indices biologiques.....	118
DISCUSSION.....	122
1. Les modèles expérimentaux.....	122
1.1. Présentation des modèles expérimentaux.....	122
1.2. Limites de l'expérimentation animale.....	124
2. Analyse critique de nos principaux résultats.....	124
2.1. Modèle de choc hémorragique.....	124
2.2. Objectif principal.....	125

2.3. Objectif secondaire	126
3. Comparaisons à la littérature.....	127
3.1. Paramètres hémodynamiques et biologiques chez le porc.....	127
3.2. Utilisation des indices dynamiques.....	128
3.3. Réanimation du choc hémorragique.....	129
4. Intérêts et limites de l'étude	130
4.1. Etude expérimentale	130
4.2. Intérêt du modèle animal	131
4.3. Un travail expérimental adapté à la clinique	131
4.4. Deux populations non comparables dès le départ	132
4.5. Sources d'erreur.....	133
5. Implications cliniques	135
CONCLUSION	136
BIBLIOGRAPHIE.....	138

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3143

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Nom : BELCOUR

Prénom : Dominique

COMPARAISON HEA 6% 130/0.4 VERSUS SANG TOTAL BASEE SUR LA VARIABILITE DES INDICES HEMODYNAMIQUES. ETUDE EXPERIMENTALE ANIMALE AU COURS DE LA REANIMATION DU CHOC HEMORRAGIQUE.

Limoges, le 12 octobre 2009

RESUME

Le choc hémorragique est caractérisé par la réduction de la volémie.

L'optimisation volémique initiale peut être obtenue par l'administration de solutés de remplissage vasculaire, dans l'attente de la transfusion. Des divergences existent sur le soluté à utiliser. Les HEA sont controversés du fait de leurs effets secondaires sur le rein et l'hémostase. Pourtant, leurs propriétés pharmacodynamiques ont été améliorées et leurs effets indésirables réduits. Leur utilisation à la phase aiguë du choc hémorragique est plébiscitée par certaines équipes.

L'étude expérimentale a été conduite chez 20 cochons. Après anesthésie générale et mise sous ventilation mécanique, un protocole de spoliation sanguine débutait, afin de créer un état de choc hémorragique à pression artérielle moyenne prédéterminée. Un monitoring hémodynamique invasif et des analyses biologiques étaient effectués. Le premier groupe de 10 cochons était transfusé graduellement jusqu'à normalisation des indices dynamiques, le deuxième recevait un remplissage vasculaire par HEA 6% 130/0,4. L'objectif principal était de comparer l'évolution des paramètres hémodynamiques lors de la réanimation par HEA et par transfusion sanguine, le critère principal d'évaluation étant le volume restitué nécessaire pour normaliser les indices dynamiques.

Les paramètres hémodynamiques au cours de la réanimation du choc hémorragique se normalisent pour des volumes perfusés d'HEA supérieurs à ceux de la transfusion sanguine. La stabilité hémodynamique est inférieure avec les HEA.

L'emploi de solutés de remplissage vasculaire constitue une alternative non équivalente à la transfusion lorsque les produits sanguins labiles ne sont pas disponibles.

Comparison between HES 6% 130/0,4 versus blood transfusion for resuscitation based on hemodynamic index variability. An experimental study of hemorrhagic shock in pigs.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES :

Choc hémorragique, indices dynamiques, hydroxyéthyl-amidon, transfusion sanguine
Keys words : hemorrhagic shock , dynamic index, hydroxyethyl-starch, blood transfusion

UNIVERSITE DE LIMOGES – FACULTE DE MEDECINE

2, rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES