Évaluation d'une solution colloïde adrénalinée dans le traitement du choc hémorragique : étude animale expérimentale

N. Cazes[a], C. Pierrou[b], C. Aglioni[c], J. Mosnier[d], W. Ménini[e], N. Taudon[c], A. Nau[f], A. Puidupin[g]

a Service médical de la Présidence de la République.
b Service de réanimation, Hôpital d'instruction des armées Laveran, BP 60149 – 13384 Marseille Cedex 13.
c Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), BP 73 – 91263 Brétigny-sur-Orge Cedex.
d Laboratoire d'anatomopathologie, Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, BP 60149 – 13384 Marseille Cedex 13.
e Fédération anesthésie-réanimation, HIA Sainte-Anne, BCRM Toulon, BP 600 – 83800 Toulon Cedex 09.
f Centre hospitalier d'Ajaccio.
g Direction centrale du Service de santé des armées, AC/OTAC, 60 boulevard du Général Martial Valin, CS 21623 – 75509 Paris Cedex 15.

Article reçu le 19 février 2015 accepté le 28 octobre 2015.

Résumé

Introduction : étude sur modèle animal de l'intérêt une solution colloïde adrénaliné pour contrôler le niveau de pression artérielle au cours du choc hémorragique en médecine de l'avant. Matériel et méthode : étude expérimentale sur 12 porcs randomisés en 3 groupes. Un groupe bénéficie de la perfusion de colloïde adrénaliné (5 mg d'adrénaline dans 500 ml de soluté colloïde), un autre de la perfusion de colloïde avec titration d'adrénaline à 0,1 mg et un dernier groupe de la perfusion de colloïde avec adrénaline administrée à la seringue électrique à 0,5 mg/ml. Pour chaque groupe, l'objectif est d'obtenir puis de maintenir une pression artérielle systolique à 85 mmHg pendant 2 heures. Résultats : la pression artérielle systolique du groupe colloïde adrénalinée est plus proche de 85 mmHg pendant la première heure que celle du groupe perfusion à la seringue électrique avec une moyenne à 82 mmHg ($p = 0,01$). La quantité de colloïde administrée est plus basse chez les porcs réanimés par colloïde adrénalinée ($p = 0,02$). La calcémie est plus élevée dans le groupe colloïde adrénaliné comparée aux autres groupes ($p < 0,01$). La saturation tissulaire en oxygène est plus basse chez les porcs réanimés par colloïde adrénaliné ($p = 0,04$) sans différence significative de lactatémie entre les groupes. Conclusion : nos résultats suggèrent l'intérêt de l'utilisation du colloïde adrénalinée à la phase initiale de la prise en charge du choc hémorragique en médecine de l'avant.

Mots-clés : Choc hémorragique. Étude expérimentale. Médecine de l'avant. Solution colloïde adrénaliné.

Abstract

EVALUATION OF A COLLOID FLUID WITH EPINEPHRINE IN THE TREATMENT OF HEMORRHAGIC SHOCK: AN EXPERIMETAL ANIMAL STUDY.

Introduction: the aim of the animal study is to assess the interest of colloid fluid with epinephrine (CA) to control the level of blood pressure during hemorrhagic shock in war medicine. Materials and Methods: the experimental study was carried out on 12 pigs randomized into 3 groups. One group received the CA infusion (5 mg epinephrine in 500 ml of colloid fluid), another colloid fluid with 0.1 mg epinephrine titration and the last group received colloid fluid with epinephrine administered to the electric syringe pump (PSE) to 0.5 mg / ml. For each group, the goal was to get and maintain a systolic blood pressure of 85 mmHg for 2 hours. Results: the systolic blood pressure of the CA group is closer to 85 mmHg in the first hour than that of the PSE group with an average of 82 mmHg ($p = 0.01$). The amount of administered colloid fluid is lower in pigs resuscitated by CA ($p = 0.02$). The serum calcium is higher in the CA group compared to the other groups ($p < 0.01$). The tissue oxygen saturation is lower in pigs resuscitated by CA ($p = 0.04$) with no significant difference in lactate between the groups. Conclusion: our results suggest the interest of the use of CA in the initial resuscitation of hemorrhagic shock in war medicine.

Keywords: Colloid fluid with epinephrine. Experimental study. Hemorrhagic shock. War medicine.

Introduction

Les conflits armés de ces dix dernières années (Afghanistan, Mali, République Centrafricaine…) ont permis l'évolution de la prise en charge du choc hémorragique dans la pratique médicale militaire (1) puis civile (2). La première cause de mort évitable au combat demeure encore aujourd'hui le choc

N. CAZES, médecin. C. PIERROU, médecin. C. AGLIONI, infirmier anesthésiste de classe supérieure. J. MOSNIER, technicien de laboratoire de classe supérieure, W. MÉNINI, infirmier anesthésiste de classe supérieure. N. TAUDON, pharmacien en chef. A. NAU, médecin anesthésiste réanimateur. A. PUIDUPIN, médecin en chef, officier traitant, autorité de coordination.

Correspondance : Monsieur le médecin des armées N. CAZES, service médical de la Présidence de la République.
E-mail : joelemorisson@free.fr

hémorragique (3). Sa difficulté de prise en charge est inhérente aux contraintes de la mission (ambiance hostile, soins sous le feu), du terrain (brancardage en zone difficile, conditions météorologiques extrêmes) et aux caractéristiques du matériel médical. Le matériel médical disponible à l'avant est en effet soumis à des contraintes de poids, de volume, et nécessite des protocoles d'utilisation simples. La perfusion d'une solution colloïde et l'utilisation d'adrénaline en titration sont ainsi souvent réalisées lors de la prise en charge d'un choc hémorragique hémodynamiquement instable sur le terrain, le temps de se retrouver dans des conditions de soins plus conventionnelles. C'est dans cette optique que nous avons voulu savoir, au moyen d'une étude expérimentale animale, si la perfusion d'un soluté colloïde adrénaliné (adrénaline mélangée à une solution colloïde) avait un intérêt dans la prise en charge initiale du choc hémorragique en médecine de l'avant.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude animale expérimentale menée sur des porcs anesthésiés, réalisée à l'Unité de chirurgie et de physiologie expérimentale (UCPE) de Marseille du 10 au 18 octobre 2011. Il s'agit de 12 porcs de race Large White croisés Landscape, sélectionnés au sein d'une même fratrie, sans distinction de sexe, avec un poids comparable d'un animal à l'autre et repartis au hasard en trois groupes.

Études d'interaction et de stabilité préalables

Nous avons étudié l'interaction du colloïde utilisé (Hydroxy Ethyl Amidon 130/0.4, Voluven® de la marque Fresenius Kabi) avec l'adrénaline sur une chaîne de Chromatographie liquide à haute performance, (CLHP, Agilent Technologies 1200 series) pilotée par un ordinateur alloué au logiciel HPChem®. Le Voluven® étant constitué d'éléments minéraux et organiques en quantité importante, nous avons injecté des échantillons dilués au 1/20e afin d'éviter d'injecter des quantités trop importantes d'éléments pouvant à terme générer des troubles analytiques tout en conservant un niveau d'adrénaline suffisant pour sa quantification.

Nous avons ensuite réalisé une étude de stabilité de la molécule d'adrénaline dans le Voluven®. Nous avons injecté 5 mg d'adrénaline dans 500 ml de Voluven® dans deux poches de Voluven® différentes. Ces poches ont été laissées respectivement à température ambiante (sur paillasse) et à +4 °C pendant 22 jours. Les injections dans le système chromatographique ont été effectuées au cours du temps et après dilution des solutions avec de l'eau ultra-pure. Les résultats obtenus à partir des solutions étudiées (aires des pics) ont été comparés aux résultats obtenus après injection de solution pure d'adrénaline préparée de manière extemporanée chaque jour.

Protocole expérimental

Chaque matin, un animal est choisi au hasard, anesthésié par 2 g de kétamine par voie intramusculaire puis pesé. Il reçoit ensuite une induction anesthésique par titration Intraveineuse (IV) de propofol et de sufentanil. Chaque animal est ensuite placé sous ventilation mécanique à 8 ml/kg avec une fréquence entre 12 et 15 cycles par minute, sans pression expiratoire positive et avec une FiO_2 à 0,21. Chaque animal est ainsi ventilé durant au moins trente minutes avant réalisation des premières mesures pour obtenir un état d'équilibre ventilatoire avant le début de la spoliation sanguine, afin de s'assurer de la correction de l'hypercapnie et de l'acidose respiratoire éventuelles causées par l'hypoventilation consécutive à l'induction anesthésique. Durant toute la durée de l'expérimentation, la narcose est entretenue par du midazolam injecté par voie intraveineuse à l'aide d'un pousse seringue électrique. L'analgésie est entretenue de la même manière par du sufentanil.

Réalisation du modèle de choc hémorragique

L'hémorragie est provoquée par spoliation sanguine via un cathéter artériel mis en place au niveau fémoral par abord chirurgical jusqu'à obtenir une Pression artérielle moyenne (PAM) à 50 mmHg. Ce temps est appelé T-30. La PAM est maintenue ensuite à 50 mmHg pendant 30 minutes avec poursuite de soustraction sanguine si nécessaire. Le volume sanguin total soustrait est mesuré. Après 30 minutes de PAM à 50 mmHg, on débute la réanimation hémodynamique (T0) avec un protocole différent selon le groupe auquel est affecté le porc. Les trois modèles de réanimation sont :

– groupe Colloïde adrénaliné (CA) : perfusion IV d'une solution colloïde adrénalinée composée de 5 mg d'adrénaline mélangés dans 500 ml de Voluven® avec débit contrôlé par la molette du perfuseur ;

– groupe Titration (T) : perfusion de 500 ml de Voluven® en 15 minutes associée à une titration IV d'adrénaline à 0,1 mg ;

– groupe Pousse seringue électrique (PSE) : perfusion de 500 ml de Voluven® en 15 minutes associée à l'administration IV d'adrénaline au PSE à la concentration de 0,5 mg/ml. Ce groupe est considéré comme le groupe de référence.

La réanimation est réalisée pour chacun des trois groupes par une même personne dédiée à ce poste pendant toute la durée de l'expérimentation. L'objectif est d'obtenir puis de maintenir une Pression artérielle systolique (PAS) à 85 mmHg pendant 2 heures. Pour chaque animal, et quel que soit le groupe auquel il appartienne, la dose d'adrénaline totale maximale administrable est de 5 mg et la quantité maximale perfusable de solution colloïde est de 500 ml pour toute la durée de la réanimation.

Monitorage et paramètres recueillis

Pour chaque animal, nous avons noté son poids, son sexe et le volume sanguin spolié. Les paramètres habituels utilisés en réanimation ont été monitorés : Fréquence cardiaque (FC), Pression artérielle systolique (PAS), Pression artérielle diastolique (PAD), Pression artérielle moyenne (PAM), Saturation transcutanée pulsée en oxygène (SpO_2), Saturation tissulaire en

oxygène (StO_2) et Température centrale (T°) par sonde rectale. La présence d'une biologie décentralisée sur le lieu de l'expérimentation a permis de recueillir des données paracliniques : gazométrie artérielle (pH, pO_2, pCO_2, HCO3-), lactatémie artérielle, ionogramme sanguin, calcémie, Hémoglobinémie (Hb) et Glycémie (Gly). Les quantités d'adrénaline (Adré) et de solution colloïde (HEA) administrées ont également été colligées.

Les données décrites ci-dessus ont été recueillies à intervalles réguliers durant toute la durée de l'expérimentation :

– recueil des données clinico-biologiques dès que la PAM atteint 50 mmHg après spoliation sanguine (T-30) et après 30 minutes de choc hémorragique correspondant au début de la réanimation (T0) ;

– recueil des données cliniques toutes les 5 min et des données biologiques toutes les 15 min pendant les 2 heures de réanimation à partir de T0.

Euthanasie des animaux et aspect éthique

Un accord du comité d'éthique animale a été sollicité avant le début de l'expérimentation. En fin de procédure, les animaux, toujours sous anesthésie générale, ont été euthanasiés.

Analyse statistique

Les variables, quantitatives, ont été exprimées sous forme de moyennes et testées en utilisant le test t de Student non paramétrique bilatéral compte tenu du faible échantillon des données analysées. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative. Les variables des groupes CA et T ont été testées isolément avec celles du groupe PSE.

Résultats

Aucun des 12 porcs n'est décédé précocement et tous ont pu être réanimés pendant 120 minutes. Il y a 10 femelles et 2 mâles. L'ensemble des paramètres (démographiques, cliniques et biologiques) a été testé entre les trois populations étudiées à T-30 et T0 afin de déterminer s'il existait une différence entre les populations avant toute réanimation. Seule la chlorémie du groupe T est statistiquement plus élevée ($p < 0,05$) par rapport au groupe de référence PSE avant tout début de réanimation à T-30 et à T0.

Nous rapportons dans le tableau I les moyennes des valeurs mesurées au cours de la première heure (T5-60) et au cours des deux heures (T5-120) de réanimation pour chaque variable clinique. Pour les variables biologiques, nous rapportons la moyenne des valeurs au cours des deux heures de réanimation (T15-120). Les premières valeurs prises en compte dans le calcul des moyennes des données, respectivement cliniques et biologiques, correspondent aux valeurs mesurées, respectivement à 5 et 15 min après le début de la réanimation. La valeur p correspond au résultat du test t de Student comparant le groupe PSE au groupe colloïde adrénaline (CA) ou titration (T).

Nous retrouvons des valeurs de PAS plus proches de 85 mmHg dans le groupe CA que dans le groupe PSE sur l'ensemble de l'étude avec une moyenne à 82 mmHg *versus* 93 mmHg pour le groupe PSE ($p = 0,06$). Cette différence est significative au cours de la première heure de réanimation (T5-60) avec une moyenne à 88 mmHg ($p = 0,01$). La StO_2 est en moyenne plus basse dans le groupe CA que dans le groupe PSE au cours de la première heure de réanimation ($p = 0,03$) et sur l'ensemble des deux heures de réanimation ($p = 0,04$). La concentration en calcium ionisé (Ca2 +) est significativement plus haute dans le groupe CA que dans le groupe PSE ($p < 0,01$) au cours de T5-120. Le volume de solution colloïde perfusé au cours des deux heures de réanimation est significativement plus faible ($p = 0,02$) dans le groupe CA que dans le groupe PSE avec une moyenne de 176 ml *versus* 500 ml dans le groupe PSE. Enfin la chlorémie du groupe T est statistiquement plus élevée ($p < 0,05$) mais non interprétable car cette différence est déjà présente avant toute réanimation.

La lactatémie artérielle (fig. 1) croît de manière importante dans les trois groupes pendant la phase de spoliation sanguine (période T-30 à T0). La lactatémie est en moyenne plus haute dans le groupe CA que dans les deux autres groupes au cours de la réanimation sans différence statistiquement significative ($p = 0,61$).

L'injection de Voluven® dilué montre qu'il n'y a pas d'interaction au temps de rétention de l'adrénaline aussi bien en ultra-violet qu'en fluorimétrie (fig. 2).

L'adrénaline se dégrade à partir du 2e jour à température ambiante et à partir du 16e jour à une température de +4 °C (fig. 3).

Discussion

Résultats principaux

Les valeurs de la PAS sont plus proches des objectifs de 85 mmHg pour le groupe réanimé par le soluté colloïde adrénaliné que pour les groupes réanimés par adrénaline au PSE ou en titration. La moyenne de la PAS du groupe CA est significativement plus basse que celle du groupe PSE (88 *versus* 104 mmHg, $p = 0,01$) au cours de la première heure de réanimation. Les dernières recommandations formalisées d'experts sur la réanimation du choc hémorragique (4) préconisent une PAS entre 80 et 90 mmHg ou une PAM entre 60 et 65 mmHg (concept d'hypotension permissive). La PAM est également en moyenne plus proche de 65 mmHg dans le groupe CA que dans le groupe PSE (68 mmHg *versus* 73 mmHg pour le groupe PSE, $p > 0,05$). La revue de la littérature ne retrouve pas d'études évaluant une solution colloïde adrénalinée dans la prise en charge du choc hémorragique.

Les valeurs de StO_2 sont significativement plus basses dans le groupe CA que dans le groupe PSE (54 % versus 66 %, $p = 0,04$). La précision des mesures est vraisemblablement altérée car les sondes ont été placées sur la peau et non directement au contact des organes, comme ce qui est fait habituellement (5, 6),

Tableau I. Description des différents paramètres étudiés pour chaque population.

Paramètre étudié	Groupe PSE	Groupe Titration (T)		Groupe colloïde adrénaliné (CA)	
	Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)	*p*	Moyenne (écart-type	*p*
Poids (kg)	34	35,1	*0,2*	36,6	*0,1*
Volume sanguin spolié (ml)	862	850	*0,46*	1000	*0,22*
FC (bpm)					
$T_{5\text{-}60}$	93	76	*0,3*	116	*0,35*
$T_{5\text{-}120}$	96	76	*0,26*	121	*0,34*
PAS (mmHg)					
$T_{5\text{-}60}$	104	101	*0,6*	88	***0,01***
$T_{5\text{-}120}$	100	98	*0,69*	88	*0,06*
PAD (mmHg)					
$T_{5\text{-}60}$	55	53	*0,44*	56	*0,83*
$T_{5\text{-}120}$	54	50	*0,66*	54	*0,92*
PAM (mmHg)					
$T_{5\text{-}60}$	76	74	*0,72*	69	*0,28*
$T_{5\text{-}120}$	73	71	*0,69*	68	*0,41*
SpO_2 (%)					
$T_{5\text{-}60}$	97	96	*0,46*	93	*0,18*
$T_{5\text{-}120}$	98	96	*0,22*	96	*0,09*
StO_2 (%)					
$T_{5\text{-}60}$	66	58	*0,13*	53	***0,02***
$T_{5\text{-}120}$	66	60	*0,28*	54	***0,04***
T (°C)					
$T_{5\text{-}60}$	37,9	38,4	*0,6*	38,6	*0,33*
$T_{5\text{-}120}$	38	38,6	*0,59*	38,9	*0,27*
pH*	7,43	7,46	*0,34*	7,36	*0,15*
pO_2* (mmHg)	250	275	*0,42*	177	*0,32*
pCO_2* (mmHg)	41	40	*0,83*	47	*0,14*
HCO_{3-}* (mmol/l)	26,4	27,6	*0,52*	26,4	*0,99*
Lactates* (mmol/l)	4,3 (3,2)	3,4 (1,3)	*0,59*	5,7 (3,8)	*0,61*
Na^+* (mmol/l)	139	138	*0,27*	137	*0,17*
K^+* (mmol/l)	3,5	4,1	*0,11*	3,7	*0,45*
Cl^-* (mmol/l)	104	103		100	*0,07*
Ca^{2+}*(mmol/l)	1,29	1,29	*0,88*	1,41	***< 0,01***
Hb* (g/dl)	7,7	7,9	*0,9*	9,2	*0,12*
Gly* (mmol/l)	10,5	9,5	*0,49*	17,9	*0,21*
Adrénaline* (mg)	0,11	0,3	*0,07*	1,7	*0,1*
HEA* (ml)	500	500	###	176	***0,02***

*** moyenne entre T_{15} et T_{120}**

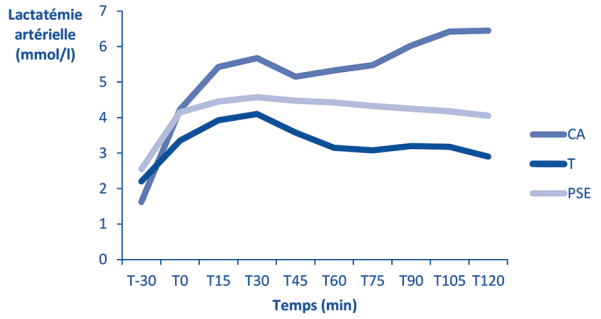


Figure 1. Évolution du taux de lactates artériels moyen au cours du temps.

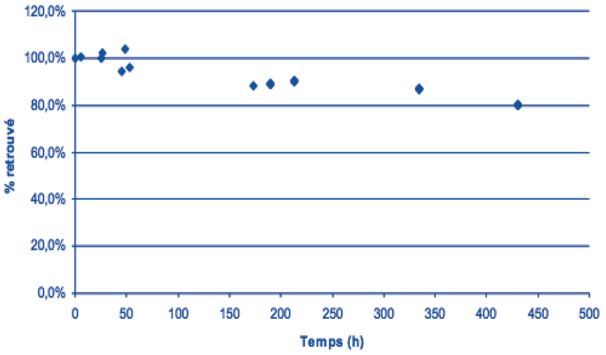


Figure 2. Dégradation de la molécule d'adrénaline dans le Voluven® à température ambiante au cours du temps.

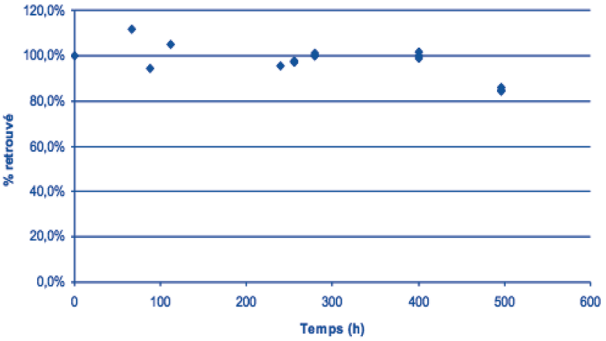


Figure 3. Dégradation de la molécule d'adrénaline dans le Voluven® à +4 °C au cours du temps.

rendant l'occultation totale de la lumière des capteurs infra-rouge difficile. La lactatémie, autre marqueur de souffrance tissulaire, est en moyenne plus élevée pour les porcs réanimés par colloïde adrénaliné que pour les deux autres groupes, sans qu'il existe cependant de différence statistiquement significative avec le groupe PSE. Les variations de la StO_2 et de la lactatémie sont probablement pour partie corrélées à la quantité d'adrénaline administrée, plus importante dans le groupe colloïde adrénaliné ($p > 0,05$), et responsable d'une vasoconstriction plus importante. La plus grande quantité d'adrénaline administrée dans le groupe CA explique aussi très vraisemblablement l'acidose retrouvée dans ce groupe (pH = 7,36 en moyenne) engendrant une élévation significative de la calcémie ionisée.

Validation du modèle animal

Les modèles animaux de grande taille sont nécessaires durant les phases précliniques d'évaluation des molécules en développement afin de prévoir au mieux leur devenir chez l'homme. Ces animaux autorisent des prélèvements itératifs ce qui est important lors d'études s'attachant à l'évolution dans le temps de marqueurs biologiques ou biochimiques. Il est alors possible d'estimer les variabilités inter- et intra-individuelles des paramètres étudiés. Actuellement, les deux modèles non rongeurs les plus couramment utilisés sont le chien et le singe. Toutefois, leur utilisation est limitée par des facteurs de coût et d'éthique.

Le porc, et particulièrement le mini-porc (35 à 100 kg adulte), suscite de par leur taille, beaucoup d'intérêt en recherche biomédicale. Actuellement, de nombreuses races de porcs miniatures sont disponibles dont certaines ont été obtenues par sélection génétique (7).

Le principal avantage du modèle suidé réside dans sa forte ressemblance à l'homme en termes d'anatomie, de physiologie, de biochimie, voire de pathologie (8). Introduit au début des années 1970 en Europe pour les travaux scientifiques, le porc est devenu un modèle reconnu dans de nombreuses spécialités médicales (9).

Validation du protocole de choc hémorragique

Il existe deux grands types de modèle expérimental de choc hémorragique : le choc hémorragique contrôlé, initialement décrit par Wigger (10), correspondant à la soustraction d'une masse sanguine au moyen d'un cathéter intravasculaire jusqu'à obtenir la valeur d'hypotension artérielle voulue et permettant de la maintenir de manière continue par le biais de prélèvements sanguins itératifs. Ce modèle est depuis une dizaine d'années largement remplacé par un modèle de choc hémorragique non contrôlé (plaie vasculaire ou viscérale), plus proche de la réalité et ayant permis de remettre en cause la théorie de remplissage vasculaire massif découlant des travaux expérimentaux de Wigger au profit d'un concept de réanimation vasculaire à petit volume (« small volume resuscitation ») et d'hypotension permissive ou « hypotensive resuscitation » (11, 12) avec introduction précoce d'amines vaso-actives (13). Nous avons toutefois pris le parti de réaliser un choc hémorragique contrôlé pour tenter de mimer au mieux la réalité du terrain : plaie hémorragique suffisamment importante pour entraîner une instabilité hémodynamique. Arrêt du saignement (correspondant à la mise en place du garrot) puis réanimation pendant 2 heures. L'objectif hémodynamique de réanimation est en accord avec les dernières recommandations formalisées d'experts françaises (4), à savoir l'obtention d'une PAS entre 80 et 90 mmHg.

Interaction et stabilité de la solution colloïde adrénalinée

Les résultats de notre étude montrent qu'il n'y a pas de modification des propriétés physico-chimiques de la molécule d'adrénaline avec le Voluven® lorsque ces deux substances sont mélangées. L'étude de stabilité de l'adrénaline dans le Voluven® met en évidence l'impact de la température sur la dégradation de cette molécule au cours du temps puisque qu'elle reste stable pendant deux jours à température ambiante mais huit fois plus longtemps à +4 °C. Ces données sont importantes si l'on regarde les derniers théâtres d'opérations extérieures (Afghanistan, Afrique sub-saharienne) qui se caractérisent en particulier par des conditions climatiques extrêmes. Il serait intéressant de réaliser des études de stabilité à des températures plus élevées. L'impact de la lumière sur la solution colloïde adrénalinée n'a pas été étudié.

Bénéfices/risques de la solution colloïde adrénalinée

Les solutés de remplissage recommandés aujourd'hui en 1re intention dans la prise en charge du choc hémorragique sont les cristalloïdes (grade 1B) (4, 14). Si les colloïdes n'ont aujourd'hui plus de place dans la réanimation du choc septique (15-17), elle reste encore très discutée dans la prise en charge du choc hémorragique (18) et ne peut pas être définitivement exclue (19). Le remplissage vasculaire est le premier traitement du choc hémorragique (20) mais doit être contrôlé (21, 22) afin de limiter la dilution des facteurs de coagulation (principe de « small volume resuscitation ») (23, 24). Les solutés colloïdes, par leur pouvoir d'expansion volémique et la durée de leur effet, sont intéressants dans cette indication. Néanmoins, leurs effets sur l'hémostase (25, 26) et la fonction rénale (27, 28) font que leur utilisation est aujourd'hui débattue dans cette indication. Nous avons choisi dans notre travail d'utiliser un soluté colloïde de bas poids moléculaire de type hydroxy éthyl amidon 130/0,4 car il correspond aux produits en dotation des médecins de l'avant. Dans notre étude, le groupe CA a bénéficié d'un remplissage vasculaire significativement moins important que le groupe PSE ($p = 0,02$) avec 176 ml administrés en moyenne *versus* 500 ml. D'autres résultats biologiques attestent de cette moindre hémodilution dans le groupe CA comme le taux d'hémoglobine en moyenne plus haut dans le groupe CA.

L'utilisation précoce de vasopressseurs est recommandée après un remplissage vasculaire initial (4). La noradrénaline est l'amine vasopressive préconisée dans la prise en charge du choc hémorragique hémodynamiquement instable (13). Son administration se fait de manière continue à débit constant. En sauvetage au combat, il est inenvisageable d'utiliser un pousse seringue électrique, même miniaturisé, et d'administrer une amine sans danger. L'administration d'adrénaline est recommandée dans l'enseignement du sauvetage au combat pour la prise en charge du choc hémorragique à l'avant (29). L'adrénaline est une catécholamine utilisée depuis longtemps et l'étant encore en situation de sauvetage, y compris en médecine d'urgence civile, lorsque l'hémodynamique est incontrôlable (30). L'adrénaline est donc dans ces situations exceptionnelles l'amine vasopressive de choix. Son administration se fait sous forme de bolus en médecine de guerre mais le gold standard est une administration au PSE tel qu'il fait en médecine d'urgence civile. Au cours de notre étude, le groupe CA a bénéficié en moyenne de la perfusion d'une quantité plus importante d'adrénaline sans différence significative avec le groupe gold standard. L'absence d'à-coups tensionnels par administration lente et continue d'adrénaline dans le groupe CA est également en prendre en compte en comparaison à l'administration sous forme de boli répétés dans le groupe T. Si ces à-coups tensionnels ne sont pas statistiquement « visibles » en raison du mode de recueil des données ils sont pourtant expérimentalement bien présents. La majoration du saignement dont ils sont responsables n'a pas non plus pu être quantifiée dans notre étude compte tenu du modèle de choc hémorragique choisi.

L'analyse statistique des paramètres étudiés ne retrouve pas de différence significative entre les groupes PSE et T. Elle met *a contrario* en évidence des différences significatives entre les groupes PSE et CA. Ces différences, maintien d'une PAS plus proches des objectifs tensionnels et moindre volume de soluté perfusé, sans différence de mortalité, sont en faveur de l'utilisation d'une solution colloïde adrénalinée dans ce modèle de choc hémorragique. Les procédures de sauvetage au combat préconisent l'administration de 250 ml de sérum salé hypertonique à 7,5 % puis 500 ml d'HEA 130/0,4 pour tout blessé hémorragique à l'avant présentant une TA imprenable et des troubles de la conscience (31). Il pourrait être intéressant d'étudier ultérieurement l'intérêt d'une solution cristalloïde hypertonique adrénalinée associant sérum salé hypertonique à 7,5 % et adrénaline pour la prise en charge du choc hémorragique en médecine de l'avant.

Conclusion

L'utilisation d'une solution colloïde adrénalinée en médecine de l'avant se fait depuis longtemps de manière empirique. Le faible effectif de notre travail et le modèle de choc hémorragique utilisé doivent inciter à la prudence, mais ses résultats ont tendance à être en faveur de l'utilisation de la solution colloïde adrénalinée dans la prise en charge initiale du choc hémorragique à l'avant. En maintenant une hypotension artérielle « permissive » proche des objectifs, sans à-coups tensionnels et en diminuant le volume perfusé, il répond aux objectifs de la prise en charge initiale du choc hémorragique. Sa facilité de préparation et d'utilisation en fait également un atout majeur pour le médecin de l'avant.

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt concernant les données présentées dans cet article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pasquier P, de Rudnicki S, Donat N, Auroy Y, Merat S. Type et épidémiologie des blessures de guerre ; à propos de deux conflits actuels : Irak et Afghanistan. Ann Fr Anesth Reanim 2011 ; 30 : 819-27.
2. Tourtier JP, Pelloux P, Dang Minh P, Dang, Marx JS, et al. Charlie Hebdo attacks : lessons from the military milieu. Am J of Emerg Med 2015 ; 33 (6) : 843.
3. Kelly JF, Ritenour AE, McLaughlin DF, Bagg KA, Apodaca AN, Mallak CT, et al. Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom : 2003 – 2004 *versus* 2006. J Trauma 2008 ; 64 (Suppl. 2) : 21-7.
4. Duranteau, et al. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. Recommandations formalisées d'experts SFAR/ SFMU, décembre 2014.
5. Beilman GJ, Groehler KE, Lazaron V, Ortner JP. Near-infrared spectroscopy measurement of regional tissue oxyhemoglobin saturation during hemorrhagic shock. Shock. 1999 Sep ; 12 (3) : 196-200.
6. Rhee P, Langdale L, Mock C, Gentilello LM. Near-infrared spectroscopy : continuous measurement of cytochrome oxidation during hemorrhagic shock. Crit Care Med. 1997 Jan ; 25 (1) : 166-70.
7. Elkhaili H, Salmon J, Jehl F, et al. Intérêt de l'utilisation du porc miniature dans les études pharmacocinétiques. J Pharm Clin 1997 ; 16:219-23.
8. Rispati G, Slaoui M, Weber D, et al. Haematological and plasma biochemical values for healthy Yucatan micro pigs. Laboratory Animals 1993 ; 27 : 368-73.
9. Swindle, Smith A, Laber-Laird K, Dungan L. Swine in Biomedical Research : Management and Models. ILAR J 1994 ; 36 (1) : 1-5.
10. Wiggers C. Experimental hemorrhagic shock, Physiology of shock. New York : Commonwealth Fund ; 1950: 121-46.
11. Marshall HP, Capone AC, Courcoulas AP, Harbrecht BG, Billiar TR, Udekwu AO, et al. Effects of hemodilution on long-term survival in an uncontrolled hemorrhagic shock model in rats. J Trauma 1997 ; 43 : 673-8.
12. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. J Trauma 1999 ; 46 : 216-23.
13. Poloujadoff MP, Borron SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F, et al. Improved survival after resuscitation with norépinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. Anesthesiology 2007 ; 107 : 591-6.
14. Rossaint et al. Management of bleeding following major trauma : an updated European guideline. Critical Care 2010 14 : R52.
15. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al : Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6 % hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9 % NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis : The Crystmas study. Crit Care 2012 ; 16 : R94.
16. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al ; 6S Trial Group ; Scandinavian Critical Care Trials Group : Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012 ; 367 : 124-34.
17. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al ; CHEST Investigators ; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group : Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012 ; 367 : 1901-11.
18. Viggiano M, Alazia M. Les solutés hypertoniques en médecine d'urgence. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2001.
19. Bouglé A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. Annals of Intensive Care 2013 3:1.
20. Hampton DA, Fabricant LJ, Differding J, Diggs B, Underwood S, De La Cruz D, et al. Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients. J Trauma Acute Care Surg 2013 ; 75 : S9-15.
21. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 1994, 331 : 1105- 9.
22. Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies : a systematic review of animal trials. J Trauma 2003, 55 : 571-89.
23. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, et al. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. Transfusion 1988 ; 28 : 406-11.
24. Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, et al. Role of hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. Anesthesiology 1998 ; 88 : 1310-7.
25. Wafaisade A, Wutzler S, Lefering R, Tjardes T, Banerjee M, Paffrath T, et al. Drivers of acute coagulopathy after severe trauma : a multivariate analysis of 1987 patients. Emerg Med J 2010, 27 : 934-9.
26. Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy – a porcine model. Br. J. Anaesth. (2006) 97 (4) : 460-7.
27. James MFM, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study : the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). Br. J. Anaesth. 2011 ; 107 (5) : 693-702.
28. Lissauer ME, Chi A, Kramer ME, Scalea TM, Johnson SB. Association of 6 % hetastarch resuscitation with adverse outcomes in critically ill trauma patients. Am J Surg 2011 ; 202 (1) : 53-8.
29. Service de santé des armées École du Val-de-Grâce. Enseignement du Sauvetage au Combat. Référentiel de formation n°0309/EVDG/ DPMO ; 2012.
30. Poloujadoff MP. Choc hémorragique : vasopresseurs d'emblée. MAPAR 2009.
31. http://citerahiadesgenettes.hautetfort.com/list/contenu-bma/ 4274660351.pdf