



Effet comparatif de la vasopressine et de la noradrénaline sur la perfusion rénale évaluée par échographie de contraste dans un modèle de choc hémorragique murin

Otilie Trocheris-Fumery

► To cite this version:

Otilie Trocheris-Fumery. Effet comparatif de la vasopressine et de la noradrénaline sur la perfusion rénale évaluée par échographie de contraste dans un modèle de choc hémorragique murin. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02088116

HAL Id: dumas-02088116

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088116>

Submitted on 2 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2018

N°2018 - 110

**EFFET COMPARATIF DE LA VASOPRESSINE ET DE LA NORADRENALINE
SUR LA PERFUSION RENALE EVALUEE PAR ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE
DANS UN MODELE DE CHOC HEMORRAGIQUE MURIN**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITÉ ANESTHESIE – REANIMATION

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 20 SEPTEMBRE 2018

PAR
MADAME OTILIE TROCHERIS - FUMERY

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé Dupont

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Emmanuel Lorne
Monsieur le Professeur Denis Chatelain
Monsieur le Professeur Yazine Mahjoub

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Jacques Duranteau

A mon maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Anesthésie-Réanimation)

Vice-Doyen et Assesseur du 2ème cycle

Chef du service de Réanimation Polyvalente

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement dont j'ai pu bénéficier durant ces années d'externat et d'internat.

Veillez trouver par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître et Directeur,

Monsieur le Professeur Jacques DURANTEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Chef du service de Réanimation chirurgicale de l'hôpital de Bicêtre (Université Paris-Sud, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris).

Président de la Commission Médicale des Hôpitaux Universitaires de Paris-Sud (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris)

Vous m'avez fait l'honneur de me diriger pour ce travail.

Merci pour la justesse de votre encadrement et pour votre confiance. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe, à la fois au laboratoire mais aussi dans le service de réanimation chirurgicale du Kremlin Bicêtre. Merci pour votre soutien lors des moments de doute.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Anesthésie-réanimation)
Chef du Service d’Anesthésie
Co-Chef du pôle bloc opératoire

Tu me fais l’honneur de juger ce travail.

Merci de m’avoir guidée et accompagnée dans ma volonté de découvrir la recherche expérimentale.

Merci pour tes conseils et ton soutien dans mes choix professionnels.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maitre,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Le souhait de devenir anesthésiste réanimateur a commencé après mon stage d'externe en réanimation polyvalente, suite à l'enseignement que toi et l'ensemble de l'équipe (Mélanie, Nacim, Norair et Mr Tinturier) m'avez prodigué.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Remerciements

A Yves,

Nous avons récemment uni nos vies, sache que c'est la chose dont je suis la plus fière. Merci pour ton soutien indéfectible tout au long de mon internat. Je t'aime.

A mes parents,

Vous êtes formidables et serez toujours un exemple pour moi. Merci de m'avoir toujours soutenue et d'avoir toujours accepter mes choix. Maman, je ne peux que réitérer mon admiration de la vie de femme, de mère et de professionnel de santé que tu as menée. Papa, merci de m'avoir montré ce que c'était d'être un médecin passionné et humain. Je garde un souvenir incroyable de ces vendredi soir dans la cuisine à te raconter mes premières expériences hospitalières. J'espère prendre aussi bien soin de vous que vous prenez soin de moi. Merci pour votre bienveillance et vos conseils.

A Domitille, Mathurin, et Océan,

Nous nous sommes souvent chamaillés, disputés, bagarrés, mais nous avons su, en grandissant ensemble, rester soudés et proches. Etre à vos côtés est un privilège, notre famille sera toujours une priorité.

A Aliette et David,

Vous m'avez accueillie à bras ouvert dans votre famille. Venir à Gouvieux sera toujours un bonheur immense. Merci pour votre soutien et vos conseils avisés.

A Morgane B., Morgane D., et Gontran,

Merci de contribuer au bonheur de notre famille, et surtout celui de mes frères et sœurs,

A Caribou et Bambi,

Bienvenus dans la famille, on espère qu'elle s'agrandira encore,

A Perrine, Frédéric, Sixtine, Baudouin et Eudes,

Le mariage a rendu officiel ce que vous êtes pour moi depuis longtemps : ma seconde famille.

A Patrick et Michèle,

Merci d'avoir toujours été présents et d'avoir toujours pris à cœur votre rôle de parrain et marraine. Votre soutien m'a permise d'en arriver là.

A Victoria,

Ton amitié est précieuse. Ne doute pas que tu es forte et courageuse, admirable et épatante. La médecine nous a beaucoup pris : du temps, de l'énergie, des larmes mais elle nous a permise aussi de nous lier. Je ne pourrai jamais assez la remercier pour ça. Je te souhaite le meilleur avec Vincent, vous le méritez tous les deux.

A Florent,

Nos chemins se sont croisés à l'occasion d'un cours d'anatomie improvisé. Je suis fière d'être ton amie et de réussir à voir ce que certains ne perçoivent pas : ta loyauté, ta bienveillance, ton altruisme et ta sensibilité. Tu vas devenir un très grand médecin, si tu ne l'es pas déjà.

A Pauline,

Il paraît que la perfection n'existe pas. Celui qui a dit ça ne te connaît pas. Je ne pourrai énumérer tes qualités sans rajouter une dizaine de pages à ce document. J'admire le mélange subtil de force et de douceur qui font ta personnalité. Merci d'être depuis toujours une merveilleuse amie.

*A Emilie, Sophie, Suzanne et Catherine,
Vous êtes chacune unique ! J'adore l'équipe de folie que nous sommes ! Vous êtes mes piliers.
J'espère que notre amitié durera pour toujours.*

*Aux copains Xavier, Baptiste T, Baptiste D et Fanou,
Parce que même si le temps passe, que la distance se met entre nous, à chaque fois que l'on se
retrouve c'est comme ci on ne s'était pas quittés ! Vous me manquez.*

*A Lina,
Merci pour ton soutien, ta bonté et ta douceur. Tu es l'une des plus belles personnes que j'ai
rencontrées pendant mes études. Travailler avec toi m'apprends toujours beaucoup.*

*A Julien et Arnaud,
A mes deux compères, que nul ne sait apprécier à votre juste valeur. Vous êtes des amis chers, que
la distance et le temps ont un peu éloignés. J'espère que nous saurons trouver le temps de nous
retrouver.*

*A Cécile, Chloé, Lucie, Marie-Anaïs, Romain, Anne- Sophie, Pierre Yves, Mathieu, et tous les co
internes,
Travailler avec vous a été une chance, je retiens de belles rencontres enrichissantes tant sur le plan
professionnel que personnel.*

*A Liliya, Anh Dao, Laura, Benoit, Laurent, Simon, Florian et Robin,
Parce que vous êtes la meilleure équipe de co-internes que j'ai eue. J'ai passé mon meilleur stage
d'interne grâce à vous. Ne changez pas. J'espère que nous resterons amis longtemps.*

*A l'équipe médicale du centre hospitalier de Beauvais, Madame Guérin, Faiza, Amélie, Nathalie,
Romain, Jack, Danielle,
Merci, Beauvais est devenu ma maison et mon refuge grâce à vous. J'y ai beaucoup appris tant sur
mon métier que sur moi même.*

*Aux équipes paramédicales du bloc opératoire et de la réanimation du centre hospitalier de
Beauvais,
Merci pour votre patience quand je suis arrivée comme interne dans le service, merci pour votre
soutien lors des gardes de sénior. Vous êtes une équipe incroyable qui m'a beaucoup appris.*

*Aux anesthésistes réanimateurs du CHU, Mathieu M, Marie, Jérémie, Bruno, Osama, Mathieu G,
Elie, Mona, Patricia, Stéphane, Rachid, Volker, Abdel, Céline, Alexandre, Vincent, Marine,
Sébastien, Adel, Amandine, Youssef, Philippe, Edouard, Ghada.
Merci pour vos enseignements, tant au bloc opératoire qu'en réanimation, je suis très heureuse de
vous rejoindre dans l'équipe.*

*A tous ceux que je ne peux citer, chefs des services de Creil, Compiègne, IADEs, infirmier de réa
ou de SMUR, chirurgiens... Merci beaucoup d'être passé par là.*

Table des Matières

Abréviations	16
Introduction	17
Matériel & Méthode	19
1. Préparation des animaux	19
2. Choc, réanimation et transfusion.....	20
3. Réalisation et mesure échographique	22
4. Analyse biologique	23
5. Analyse histologique	24
6. Analyse Statistique	24
Résultats	25
1. Spoliation sanguine et remplissage vasculaire	26
2. Hémodynamique.....	26
3. Mesure échographiques rénales.....	28
4. Biologie.....	32
5. Histologie.....	33
Discussion	34
Conclusion	37
Bibliographie.....	38
Résumés	40

Abréviations

ARA : Agression rénale aigue
IRA : Insuffisance rénale aigue
EER : Épuration extra rénale
RV : Remplissage vasculaire
NA : Noradrénaline
AVP : Vasopressine
PAM : Pression Artérielle Moyenne
CEUS: Contrast-enhanced ultrasound
MTT: Mean time transit – Temps de transit moyen
IP: Intensity peak – Pic d'intensité
ROI : Region of interest
FeNA : Fraction excrétée en sodium
HES : Hématoxyline et de l'éosine-safran
PAS : Periodic acid Schiff
NTA : Nécrose tubulaire aigue

Introduction

Le choc hémorragique est un choc hypovolémique par déplétion sanguine (hypovolémie réelle ou vraie) dont les étiologies les plus fréquentes sont les traumatismes, la chirurgie lourde et les hémorragies digestives ou obstétricales. Le défaut de perfusion d'organe et l'hypoxie tissulaire induits par le choc hémorragique entraînent des dysfonctions d'organes, voire une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès du patient.

Il s'agit d'une pathologie grave au cours de laquelle le pronostic vital est rapidement engagé et dont la rapidité de la prise en charge est un facteur pronostique fondamental. Cependant la mortalité dans les 48 premières heures du choc hémorragique d'origine traumatique a diminué de 15%¹ ces 15 dernières années grâce à l'amélioration des protocoles de prise en charge ainsi que l'émergence des « trauma center » (centres spécialisés en traumatologie). Toutefois, cette amélioration de la survie a mis en évidence des pathologies secondaires induites par le choc hémorragique : le sepsis et les défaillances d'organes telle que l'insuffisance rénale aiguë¹.

La survenue d'une agression rénale aiguë (ARA) et d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) est un événement fréquent en réanimation et constitue un événement grave dans l'évolution des patients de soins intensifs: selon les études, une IRA serait retrouvée chez 35 à 65 % des patients de réanimation². L'IRA est un facteur indépendant de mortalité (45 à 55 %) et est associée à une morbidité non négligeable (épuration extra-rénale (EER), allongement des durées de séjour, surinfection,...)³⁻⁵.

La prise en charge du choc hémorragique repose sur l'expansion volumique réalisée par des solutés de remplissage vasculaire dans l'attente de la disponibilité des produits sanguins labiles. Cependant l'administration de solutés doit être monitorée afin d'éviter les effets délétères potentiels d'une surcharge de liquides. En effet, une administration excessive de soluté est associée à un nombre important de complications^{6,7}. La réanimation "agressive" a soulevé des problèmes de sécurité, car il a été prouvé qu'elle augmentait le volume de saignement, l'inflammation, les lésions organiques⁸, et la mortalité^{1,9}.

La place des vasopresseurs dans la prise en charge du choc hémorragique fait encore l'objet de débat. Certaines études faisant état de l'effet délétère des médicaments vasoactifs¹⁰ par rapport au remplissage vasculaire. Par conséquent, leur utilisation n'est pas recommandée par les sociétés savantes américaines et notamment « l'Advanced Trauma Life Support® ». Cependant l'administration précoce des vasopresseurs est couramment utilisée dans les centres

européens de traumatologie. Des études expérimentales ont montré un avantage de l'utilisation précoce de vasopresseurs purs par rapport à l'expansion volémique seule¹¹. Certaines études cliniques ont également montré l'effet positif des médicaments vasoactifs¹².

Deux médicaments vasoactifs principaux sont utilisés dans le monde entier : la noradrénaline et la vasopressine. Concernant la noradrénaline, une étude animale a montré que son utilisation était associée à une diminution du volume de remplissage nécessaire pour atteindre une pression artérielle cible, ainsi qu'une diminution de la perte¹³. De plus, notre équipe a démontré que la noradrénaline diminuait les besoins en solutés de remplissage et les pertes sanguines tout en préservant la microcirculation des villosités intestinales lors de la réanimation liquidienne d'un choc hémorragique incontrôlé chez la souris¹⁴. D'autre part, un déficit en vasopressine a été constaté lors des états de choc et plusieurs études ont tenté de démontrer les avantages de l'administration de vasopressine. Un examen du rôle de la vasopressine dans le choc hémorragique fait état d'une amélioration du tonus vasculaire et du transport d'oxygène aux organes¹⁵. Dans ces études, l'administration précoce de vasopressine semblait être associée à une réduction des saignements¹⁶. Enfin, certaines études animales suggèrent que la vasopressine est capable d'augmenter le débit sanguin rénal à faible dose¹⁷, et une étude humaine rapporte une augmentation du débit urinaire avec l'utilisation de la vasopressine à faible dose dans un état de choc hémorragique non contrôlé¹⁸.

L'objectif de notre étude était de comparer les effets du remplissage vasculaire sans et avec la noradrénaline ou de la vasopressine sur l'hémodynamique rénale, la fonction rénale et les lésions histologiques rénales dans un modèle de choc hémorragique réanimé chez le rat.

Matériel & Méthode

1. Préparation des animaux

Toutes les procédures ont été approuvées par le comité de soins aux animaux de l'établissement : "Comité d'éthique en expérimentation animale Lariboisière-Villemin", Paris, France. Tous les animaux étaient des rats Wistar adultes mâles âgés de 8 à 10 semaines. L'anesthésie a été réalisée et maintenue tout au long de l'expérience par inhalation d'isoflurane. Les gaz ont été administrés par le système Harvard®. Pendant la chirurgie, l'isoflurane a été administré à une concentration de 3 % dans un mélange d'oxygène à 20 % et d'azote à 80 %. Pendant le reste de l'expérience la concentration a été réduite à 1%. Une injection sous-cutanée de 50 µg/kg de buprénorphine a été associée. La ventilation spontanée a été préservée. Les animaux étaient allongés sur une couverture chauffante, et la température était surveillée en permanence et maintenue à 37°C. L'artère fémorale a été canulée avec un cathéter en polyéthylène et reliée à un transducteur de pression relié à un système d'acquisition (MP-30 Biopack Systems, Goleta, CA) avec surveillance en temps réel de la pression artérielle en continu. L'artère carotide droite a été canulée pour les prélèvements sanguins et pour effectuer l'hémorragie à pression contrôlée entre T0 et T90. La veine jugulaire interne droite a été canulée pour la perfusion de vasopresseurs et la transfusion. La veine fémorale droite a été canulée pour administrer les solutés de remplissage (ringer lactate) et le produit de contraste. La diurèse a été surveillée par cathétérisme vésical permettant une collecte continue de l'urine. Une approche chirurgicale par lombotomie gauche a ensuite été réalisée. L'aorte est abordée afin de positionner une bague doppler bidimensionnelle permettant la mesure du débit sanguin dans l'aorte abdominale. Le rein a ensuite été extrait de la cavité rétro péritonéale et placé sur un support en position fixe pour une analyse échographique reproductible au cours de l'expérience.

Après la chirurgie, une échographie avec injection de contraste est réalisée afin de calibrer les paramètres d'acquisition de l'image échographique puis une période de stabilisation de 30 minutes est respectée.

La photographie 1 montre l'animal après la fin de la chirurgie.



Photographie 1 : Installation des rats dans le cadre chirurgical (fin de chirurgie) ; KT : cathéter, F : fémorale

2. Choc, réanimation et transfusion

Après l'intervention chirurgicale, une période de stabilisation de 30 minutes a été réalisée.

A T0, défini comme niveau de base, nous avons prélevé 600 μ L de sang artériel à partir du cathéter carotidien afin de doser le lactate et la glycémie, d'analyser les gaz du sang puis le reste du prélèvement est centrifugé pour récupérer le plasma. Ce dernier a été conservé à -30°C pour analyse ultérieure (ionogramme, urée et créatinine plasmatique). Les urines sont recueillies et congelées pour analyse concomitante au plasma (urée, créatinurie, ionogramme urinaire). Enfin nous réalisons une échographie de contraste, une mesure Doppler aortique et une mesure Doppler sur trois vaisseaux rénaux (artères interlobaires).

Le protocole expérimental (Figure 1) a ensuite été divisé en trois phases. La première phase (période hémorragique, de T0 à T90) consistait en une hémorragie contrôlée à objectif de pression : la spoliation sanguine était débutée à 3ml/kg/mn jusqu'à obtenir une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 40 mmHg et qui sera maintenue entre 35 et 40 mmHg pendant toute la phase hémorragique. Le sang récolté était stocké dans des seringues héparinisées et a ensuite été utilisé pour la transfusion. Au cours de la deuxième phase (phase de réanimation, de T90 à T180), les rats ont été réanimés avec un soluté de remplissage (Ringer

Lactate) sans vasopresseur, un soluté avec de la noradrénaline ou un soluté avec de la vasopressine pour cibler une PAM de 60 mmHg.

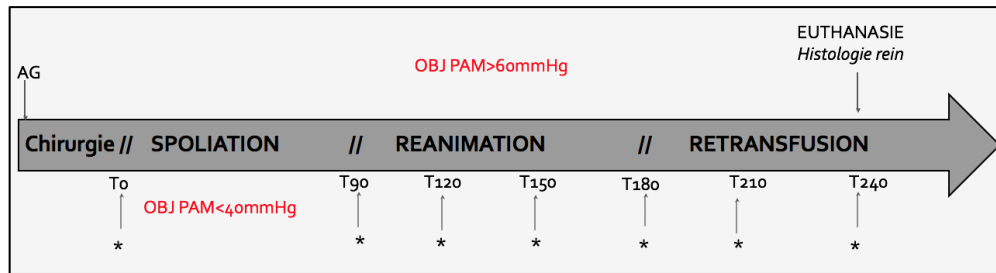


Fig. 1 : Protocole expérimental (* : réalisation de l'échographie de contraste, mesure doppler aortique et artères rénales, dosages sanguins et urinaires)

Les rats ont été répartis en quatre groupes (n = 10 par groupe) selon la stratégie de réanimation assignée au hasard à laquelle ils ont été soumis :

- Un groupe remplissage vasculaire (RV) : avec choc hémorragique et remplissage vasculaire sans vasopresseur.
- Un groupe noradrénaline (NA) : avec choc hémorragique et remplissage vasculaire avec perfusion de NA (3 µg/kg/min)
- Un groupe vasopressine arginine (AVP) : avec choc hémorragique et remplissage vasculaire avec perfusion d'AVP (0,02 UI/kg/min).
- Un groupe contrôle (SHAM) : chirurgie sans choc hémorragique.

Les doses de vasopresseur sont fixes, seul le remplissage vasculaire est modulé afin d'obtenir une PAM à 60 mmHg (le pousse seringue est stoppé lorsque la PAM est >65mmHg puis repris lorsqu'elle devient inférieure à 60mmHg) pendant toute la phase de réanimation qui dure 90 minutes. Pendant cette période, toutes les 30 minutes, sont réalisées les mesures échographiques et sanguines comme décrites à T₀.

La retransfusion du sang prélevé est réalisée à la suite de la phase de réanimation à 3ml/kg/mn. Cette phase est ensuite observée pendant 60 minutes et toutes les 30 minutes les mesures et prélèvements précédemment décrits sont réalisés. Au cours de la retransfusion, si la PAM devenait supérieure à 100mmHg la perfusion de catécholamines était interrompue. Elle était reprise et associée au remplissage vasculaire si elle chutait à moins de 60mmHg.

A la fin de la phase « Retransfusion » l'animal reçoit une dose létale de penthotal. Les reins droit et gauche sont prélevés. Les reins sont sectionnés longitudinalement. Un fragment de chaque rein est placé dans du formol pour analyse anatomopathologique.

3. Réalisation et mesure échographique

Des analyses échographiques ont été effectuées sur tous les rats, y compris les groupes SHAM, à l'aide de l'échographe Toshiba® Aplio 400 avec une sonde linéaire PLT-120BT de 7 à 18 MHz. Ces mesures ont inclus des mesures Doppler pulsé et des mesures échographiques de contraste (CEUS - Contrast-enhanced ultrasound). Ces paramètres Doppler permettent une appréciation de la macrocirculation rénale alors que l'échographie de contraste permet une évaluation de la microvascularisation de cet organe.

Le mode Doppler pulsé permettait d'obtenir les vitesses systoliques, diastoliques et moyennes de trois artères rénales interlobaires. Après la chirurgie, une échographie avec injection de contraste est réalisée pour calibrer les paramètres d'acquisition de l'image ultrasonore puis la période de stabilisation de 30 minutes était réalisée. L'agent utilisé était des microbulles d'hexafluorure de soufre (Sonovue®) de 1 à 10 μm à la concentration de 8 $\mu\text{l/ml}$. Un bolus de 1 ml/kg était administré en 8 secondes par une pompe Bracco® VueJect à travers le cathéter fémoral droit. L'ensemble de ces mesures ont été répété au cours de l'expérience comme indiqué sur le schéma expérimental (Figure 1).

A partir de la mesure échographique, il est possible de déterminer la variation de la quantité de produit de contraste dans le volume étudié et d'obtenir l'aire de cette variation, le temps moyen de transit (MTT pour *mean time transit*), l'intensité du pic (PI pour *pic intensity*) et le temps jusqu'au pic (TTP pour *time to peak*). La perfusion rénale était évaluée en mode contraste en réalisant les aires sous courbe des intensités de contraste de plusieurs régions d'intérêt (ROI pour *region of interest*) : une dans le cortex, deux dans la médulla, et une sur l'ensemble du rein (Figure 2). L'échographe enregistre la perfusion des bulles dans le rein pendant deux minutes. En différé, à partir des vidéos enregistrées, plusieurs ROI sont définies, le logiciel d'analyse échographique génère une courbe de perfusion et permettait le calcul de la surface, TTP, MTT et PI qui sont corrélés à la perfusion de la zone d'intérêt.

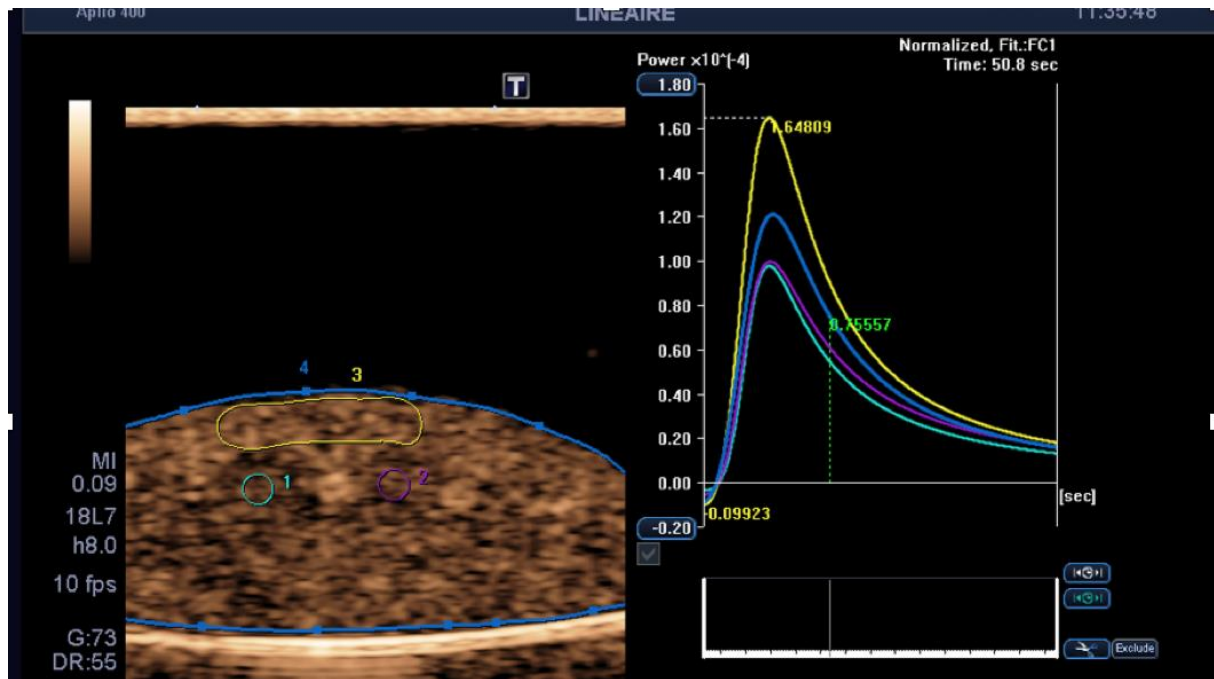


Figure 2. Imagerie rénale obtenue en échographie de contraste après positionnement des ROI (ROI : region of interest)

4. Analyse biologique

Les prélèvements plasmatiques sont décongelés et centrifugés. La créatinine, l'urée, la natrémie, la kaliémie, la chlorémie et la calcémie sont mesurés par automates. Les prélèvements urinaires sont décongelés et centrifugés. L'urée et la créatinine sont mesurées par automates. Avec les résultats obtenus nous calculons le rapport UV/P (U=créatinurie, V=volume des urines, P=créatininémie) permettant une évaluation de la clairance de la créatinine ainsi que la fraction excrétée de sodium ($FENa = (natriurie \times créatininémie) / (natrémie \times créatinurie)$), permettant de distinguer les insuffisances rénales organiques et fonctionnelles.

5. Analyse histologique

Les deux reins ont été conservés immédiatement après euthanasie de l'animal dans le formol et ce pendant un maximum de 48h. Le tissu rénal a été ensuite inclus dans des blocs de paraffine et des coupes de 3 μ m ont été réalisées pour les deux reins au laboratoire d'anatomopathologie du Kremlin Bicêtre en collaboration avec le Dr Sophie Ferlicot. Plusieurs colorations ont été réalisées avec de l'hématoxyline et de l'éosine-safran (HES), de l'acide périodique de « Schiff » (PAS) et du trichrome de Masson. Le degré de la nécrose tubulaire aigüe a été déterminé par une échelle de notation semi-quantitative : 1 = 0%, 2 = 25% ; 3 = 25 à 50% ; 4 = 50 à 75% ; et 5 = >75%. Les lésions histologiques ont été évaluées en aveugle quant à l'affectation des groupes.

6. Analyse Statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (version R 3.1.3 GUI 1.65 Snow Léopard build). Les tests réalisés sont non paramétriques. Les résultats sont présentés en médiane (Q1-Q3). Les paramètres dont les mesures sont répétées (pression artérielle, doppler, perfusion rénale, données biologiques) ont fait l'objet d'une analyse de variances à mesures répétées avec la bibliothèque nparLD qui a permis l'analyse globale et les comparaisons deux par deux. Le risque de première espèce a été fixé à $p < 0,05$ sauf pour les analyses deux par deux où il a été effectué un ajustement de Bonferroni ($p < 0,003$).

Résultats

Trente rats ont été inclus dans l'étude. Le poids des rats ne variait pas entre les groupes (372 [351-392] g). Dix rats étaient initialement prévus dans chaque groupe et 7 rats étaient prévus dans le groupe SHAM. Un rat dans le groupe vasopressine, et deux rats dans le groupe noradrénaline ont été exclus pour des problèmes techniques (ablation accidentelle de cathéter, embolie gazeuse accidentelle et anomalies anatomiques rénales). La figure 3 montre la répartition du nombre de rats entre les groupes. Quatre rats sont morts avant la fin de l'expérience (un dans le groupe remplissage vasculaire, un dans le groupe noradrénaline et deux dans le groupe vasopressine).

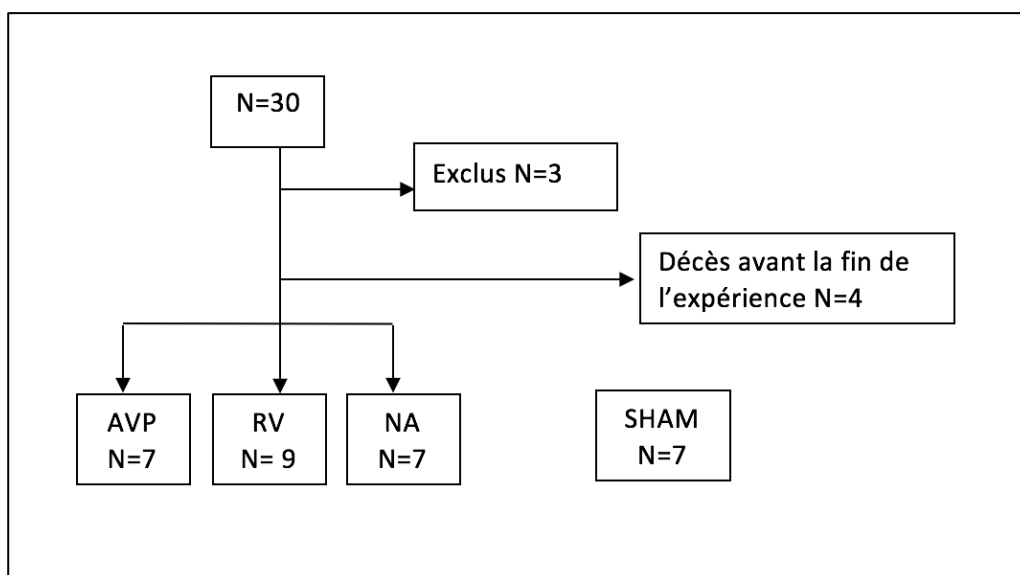


Figure 3. Répartition des rats dans les différents groupes
(RV = remplissage vasculaire, AVP=vasopressine, NA=noradrénaline)

Les poids étaient similaires entre les groupes (tableau 1).

	n	Médiane	[Q1 ;Q3]
RV	9	378	[366 ; 394]
NA	7	348	[343 ; 382]
SHAM	7	380	[371 ; 408]
AVP	7	372	[354 ; 390]

Tableau 1. Poids des rats dans chaque groupe
(RV = remplissage vasculaire, AVP : vasopressine, NA=noradrénaline)

1. Spoliation sanguine et remplissage vasculaire

Le volume de spoliation sanguine nécessaire pour atteindre notre objectif de PAM (PAM<40 mmHg) n'était pas différent entre les groupes. Le volume de remplissage requis pour atteindre notre objectif de PAM de 60 mmHg était significativement plus faible dans le groupe NA par rapport aux groupe RV et AVP ($p<0,01$) (Tableau 2).

	n	Volume de spoliation	Volume de remplissage
RV	9	19.3 [17.9 -21.6]	109.3 [98.2 - 137]
NA	7	21.7 [19.6 -23.5]	75.3 [70.6 – 84.6]*
AVP	7	21.6 [21.3 – 25.6]	87.1 [71.2 – 97.4]

Tableau 2 : Volume de spoliation et volume de remplissage vasculaire en mL/Kg
(RV = remplissage vasculaire, AVP=vasopressine, NA=noradrénaline)

2. Hémodynamique

Pression artérielle moyenne – A T0, la PAM n'était comparable entre les groupes ((101 [99 – 102] dans le groupe RV, 106 [101 – 112] dans le groupe NA, 95 [88 – 101] dans le groupe AVP et 96 [97 – 105] dans le groupe SHAM. A partir des objectifs définis, une PAM < ou inférieure ou égale ? 40 mmHg a été obtenue à T90 dans tous les groupes hémorragiques (36 [34- 41], 39 [38-42] et 37 [33-37] mmHg dans les groupes RV, AVP et NA respectivement). A partir des objectifs définis, une PAM > 60 mmHg a été obtenue pendant la phase de réanimation dans tous les groupes hémorragiques (63 [62- 66], 64 [63-67] et 64 [63-68] mmHg dans les groupes RV, AVP et NA respectivement). Pendant la phase de transfusion, une augmentation de la PAM jusqu'aux mêmes niveaux que dans le groupe SHAM a pu être observée dans tous les groupes hémorragiques (figure 4).

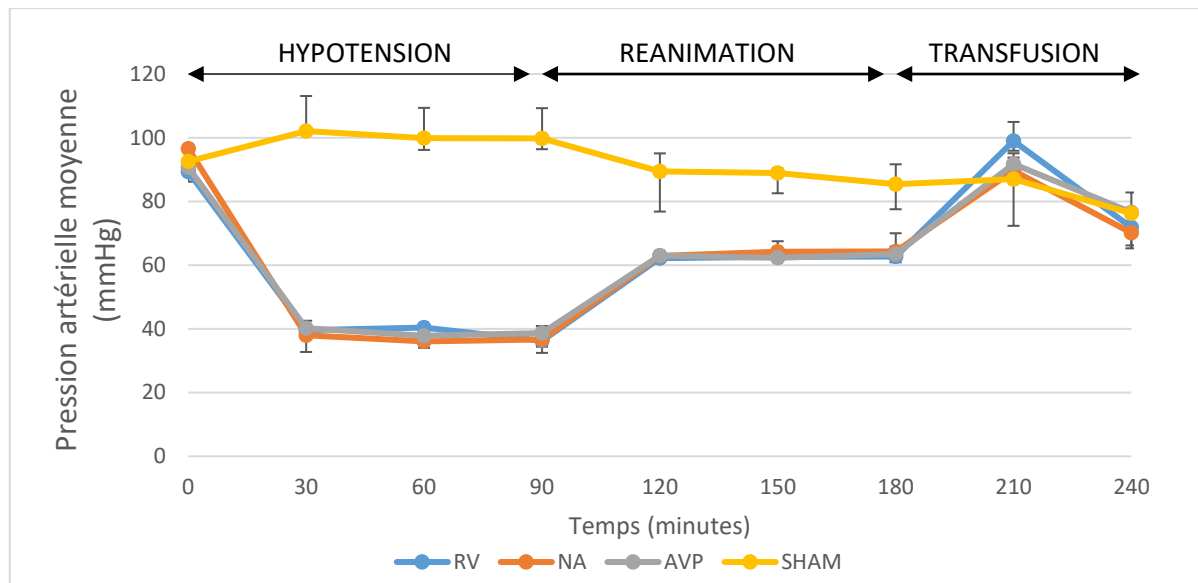


Figure 4. Variation de la Pression artérielle dans le temps. (RV : remplissage vasculaire ; NA : noradrénaline ; AVP : vasopressine)

Débit sanguin aortique (DA) - Le choc hémorragique a entraîné une réduction similaire du débit sanguin aortique (DA) dans tous les groupes. En partant d'un DA médian de 18,1[14,8-23,7] mL/min pour tous les groupes, nous avons obtenu à T30 un DA médian de 5,70[4,54-6,51] mL/min. Une augmentation du DA pendant la phase de réanimation a été observée dans tous les groupes hémorragiques. Les variations du DA étaient différentes dans tous les groupes hémorragiques par rapport au SHAM sur l'ensemble de l'expérience (FT vs. SHAM ; $p < 0,0001$) (Figure 5).

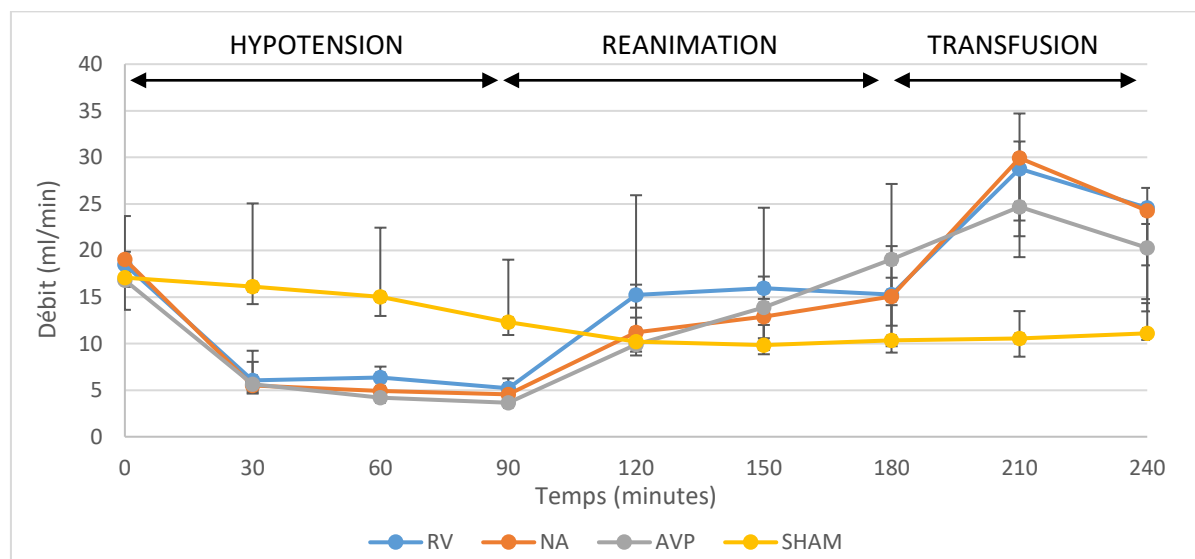


Figure 5. Débit aortique en fonction du temps (RV : remplissage vasculaire ; NA : noradrénaline ; AVP : vasopressine)

3. Mesure échographiques rénales

Vélocités rénales - Le choc hémorragique a conduit à une réduction similaire de la vitesse maximale des globules rouges mesurée au niveau des artères interlobaires (V_{max}) et de la vitesse à la fin de la diastole (V_{ed}) (figure 6 et 7). Il n'y avait pas de différence entre les groupes. Cette diminution a été suivie par une augmentation similaire de V_{max} et V_{ed} pendant la phase de réanimation dans tous les groupes hémorragiques. A la fin de l'expérience il n'y avait pas de différence entre les groupes. On a observé une différence significative au cours du temps, sur l'ensemble de l'expérience, entre le groupe SHAM et les groupes hémorragiques ($p < 0,0033$).

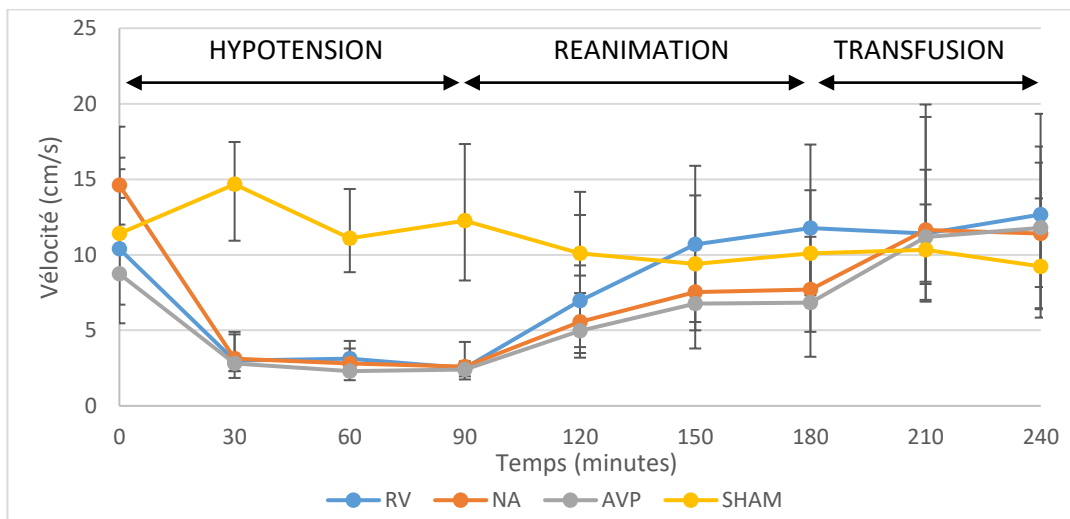


Figure 6. Vitesse maximale mesurée en doppler au cours du temps (RV : remplissage vasculaire ; NA : noradrénaline ; AVP : vasopressine)

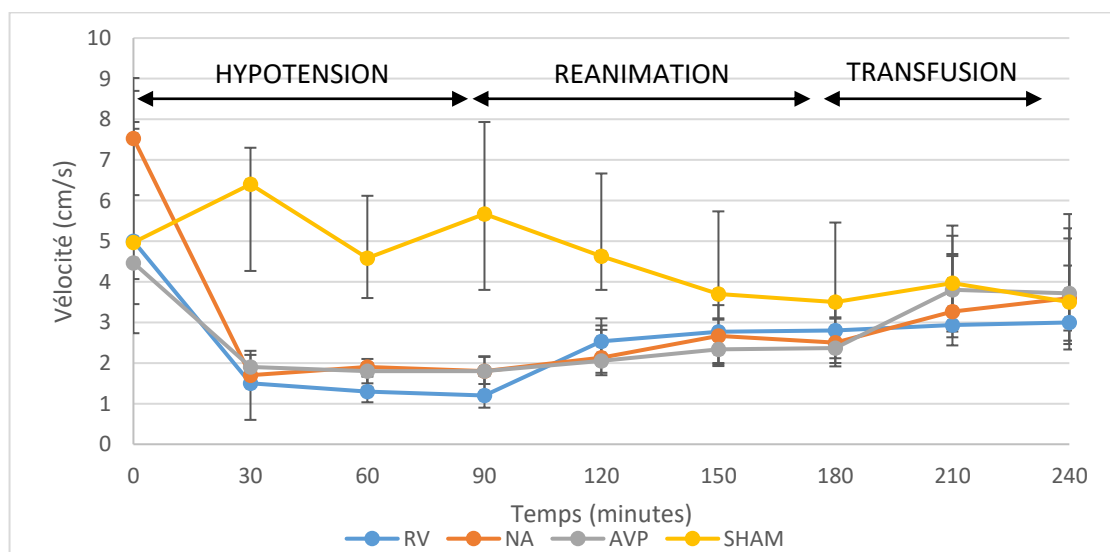


Figure 7. Vitesse en fin de diastole mesurée en doppler au cours du temps (RV : remplissage vasculaire ; NA : noradrénaline ; AVP : vasopressine)

Echographie de contraste – Aire sous la courbe - La perfusion médullaire (Figure 8) évaluée par l'aire sous la courbe différait significativement sur l'ensemble de l'expérience, entre le groupe SHAM et les groupes hémorragiques ($p<0,003$). Il n'y avait pas de différence significative entre les différents traitements. Pendant la phase d'hémorragie, la perfusion médullaire était significativement altérée par rapport au groupe SHAM ($p<0,001$). Pendant la phase de réanimation, la perfusion médullaire différait significativement entre le groupe SHAM et les autres groupes ($p<0,003$), mais les groupes hémorragiques ne différaient pas entre eux. Il n'y avait plus de différence à la fin de la phase retransfusion.

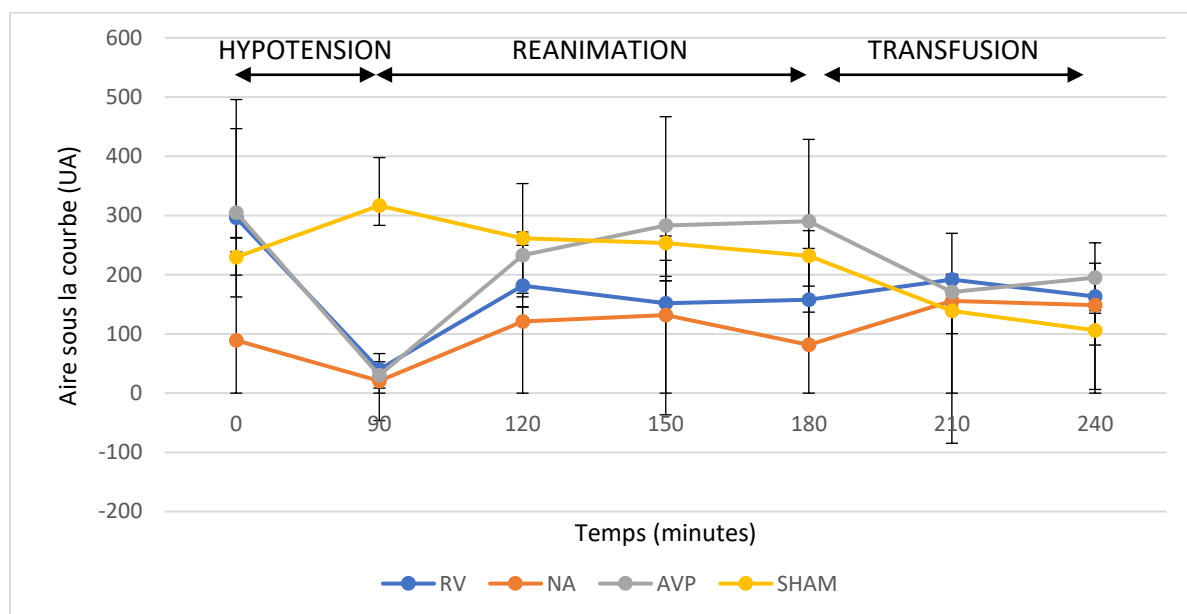


Figure 8. Perfusion médullaire rénale (Aire) au cours du temps (RV = remplissage vasculaire, AVP=vasopressine, NA=noradrénaline)

La perfusion corticale (Figure 9) évaluée par l'aire sous la courbe différait significativement sur l'ensemble de l'expérience, entre le groupe SHAM et les autres groupes ($p<0,003$). Pendant la phase hémorragique, la perfusion corticale était significativement altérée par rapport au groupe SHAM ($p<0,001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les différents traitements. Pendant la phase réanimation la perfusion corticale différait significativement entre le groupe SHAM et les autres groupes ($p<0,003$), mais les groupes avec traitements ne différaient pas entre eux. Il n'y avait plus de différence à la fin de la phase retransfusion.

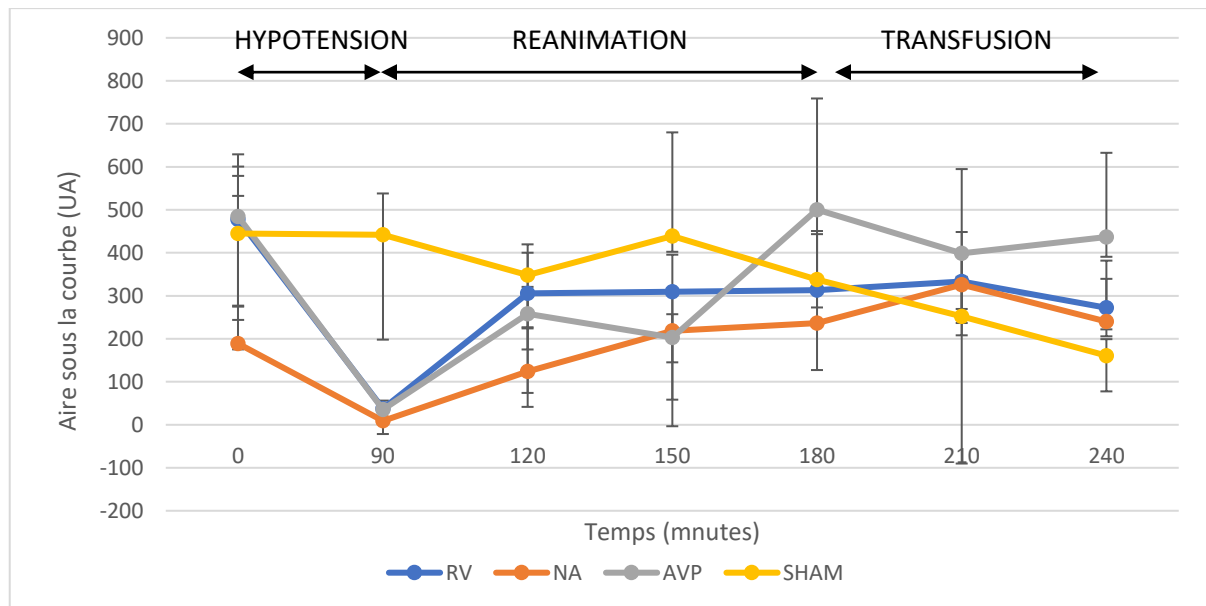


Figure 9. Perfusion corticale rénale (Aire) au cours du temps (RV = remplissage vasculaire, AVP=vasopressine, NA=noradrénaline)

Echographie de contraste – Temps de transit moyen : la variation du TTM entre T0 et T240 a été plus importante dans le groupe RV par rapport au groupe noradrénaline. C'est à dire que le TTM a été plus allongé dans le groupe RV témoignant d'une altération de la perfusion par rapport au groupe NA. Il n'y avait pas de différence entre la noradrénaline et la vasopressine (Figure 10).

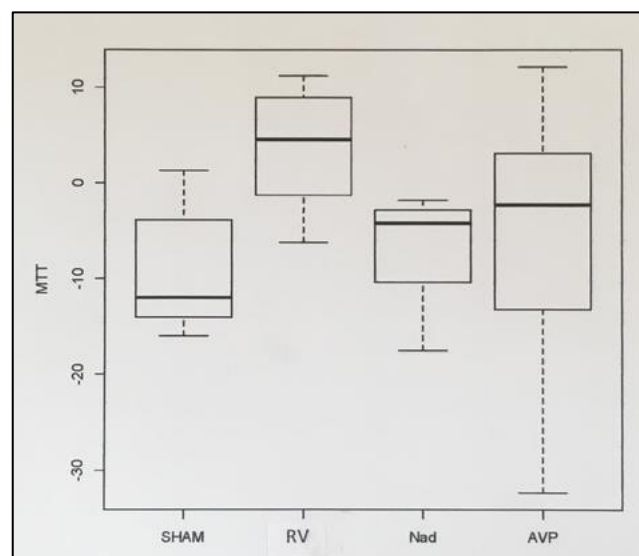


Fig. 10 : Variation du temps de transit moyen entre T0 et T240 (AVP : vasopressine, RV : remplissage vasculaire group, NA : noradrénaline)

Échographie de contraste - Pic d'intensité : A la fin de l'expérience, la restauration du pic d'intensité était significativement meilleure dans le groupe noradrénaline versus le groupe remplissage vasculaire seul ($p < 0,03$). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe NA et AVP (Figure 11).

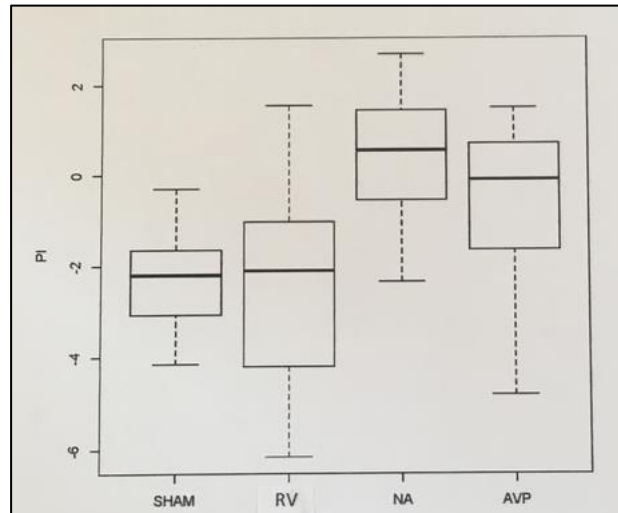


Fig. 11 : Variation du pic d'intensité entre T0 et T240 (AVP : vasopressine, RV : remplissage vasculaire group, NA : noradrénaline)

4. Biologie

Lactates - A T0, le taux de lactate n'était pas différent entre les groupes (15 [14-17], 16 [13-18], 10 [7-15] et 13 [11-15] mg/dL dans les groupes RV, NA, AVP et SHAM respectivement). Nos résultats ont montré une augmentation du taux de lactate au cours de la phase état de choc (à T90, 21 [20-21] mg/dL versus 116 [76-124] mg/dL respectivement dans les groupes SHAM et RV, $p < 0.001$). Cette augmentation ne différait pas entre les groupes hémorragiques (81 [79 – 114] mg/dL dans le groupe AVP, 116 [76- 124] mg/dL dans le groupe RV, 90 [83 – 151] mg/dL dans le groupe NA – $p > 0,001$) (Figure 12).

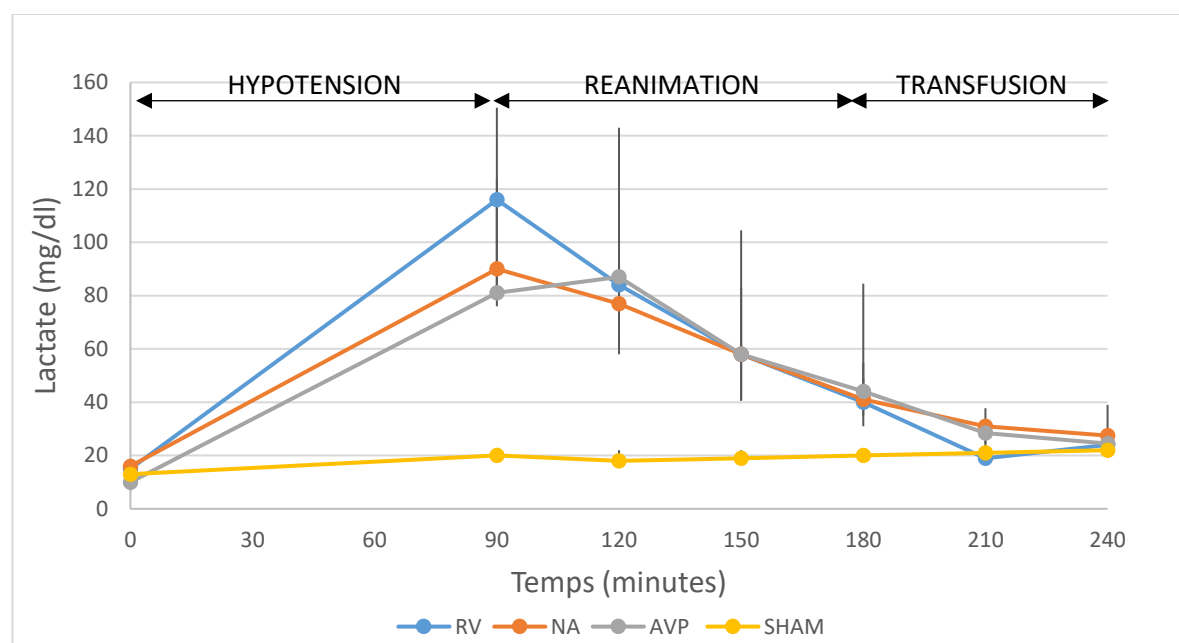


Figure 12 : Variation du lactate en fonction du temps (RV : remplissage vasculaire ; NA : noradrénaline, AVP : Vasopressine)

Fonction rénale - Au cours de l'expérience on observe une majoration des taux d'urée et de créatinine plasmatique dans tous les groupes. Il n'y avait pas de différence entre les groupes. A la fin de l'expérience nous avons constaté une augmentation significative de la fraction d'excrétion en sodium dans l'ensemble des groupes hémorragiques. Il n'y avait de différence significative de la clairance de la créatinine (tableau 3).

	Fraction excrétée en Sodium	Clairance de la créatinine
NA	13.5 [7.93 -27.9] (7)	0.44 [0.17 - 0.55] (6)
RV	34.1 [6.40 -49.1] (8)	0.40 [0.21 - 0.52] (8)
SHAM	1.29 [0.76 - 1.71] (6)*	0.77 [0.54 – 1.12] (5)
AVP	5.29 [3.03 - 15.6] (7)	0.30 [0.22 - 0.44] (7)

Tableau 3. Fraction excrétée en Sodium (%) et Clairance de la créatinine ($\mu\text{L}/\text{min}$) à T240 (NA : noradrénaline, RV : remplissage vasculaire, AVP : vasopressine)

5. Histologie

Dans les groupes « hémorragique », l'hypovolémie a induit des lésions histologiques de nécrose tubulaire aigüe (NTA) dans les deux reins ($p < 0,0001$ vs. SHAM). Il n'y avait pas de différence entre les différentes stratégies de réanimation (score médian histologique 4,04 [2,8 – 4,5] pour le groupe RV, 4,5 [3,55 – 4,2] pour le groupe NA, 4,04 [3,58 – 4,3] pour le groupe AVP, et 2,8 [2,55 – 3,3] pour les SHAM. La figure 13 montre la répartition des lésions tubulaires dans tous les groupes.

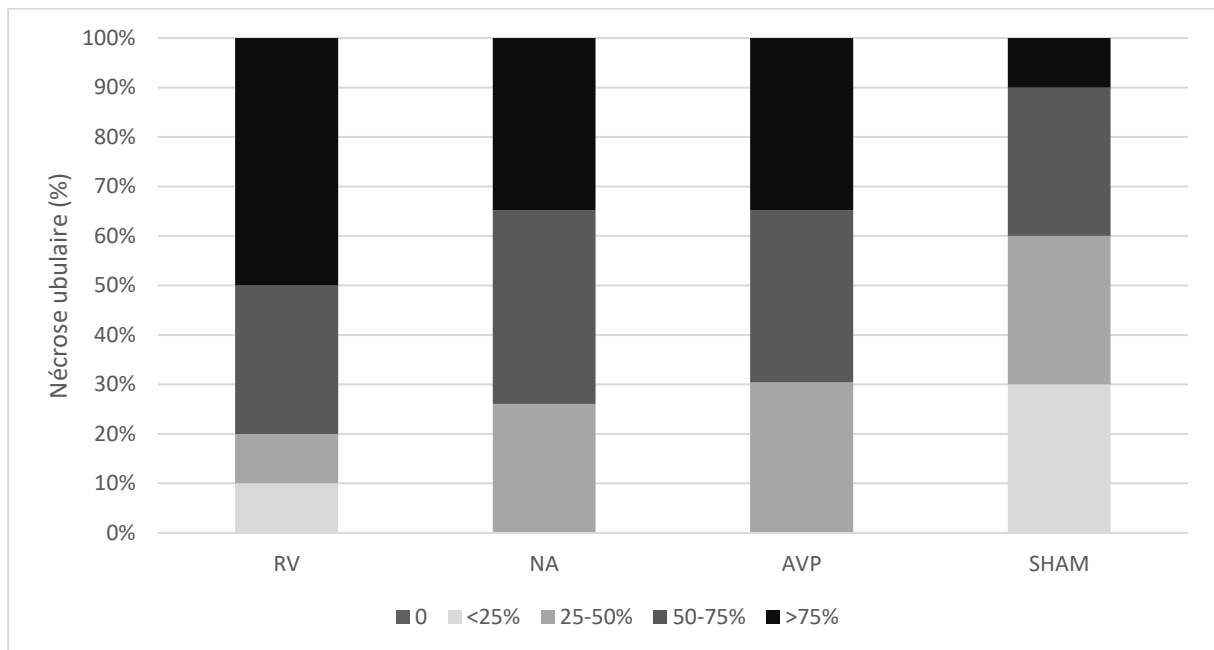


Figure 13 : Pourcentage de distribution de nécrose tubulaire dans chaque groupe.

Discussion

L'hypovolémie induite par la spoliation sanguine a conduit à une altération des paramètres hémodynamiques systémiques (pression artérielle, débit aortique et lactate) ainsi que des paramètres hémodynamiques rénaux (vélocités rénales et paramètres fournis par l'échographie de contraste) à l'origine d'une agression rénale aiguë avec nécrose tubulaire histologique. Lors de la réanimation, pour un but de PAM > 60 mmHg, les restaurations du débit aortique et du taux de lactate ont été comparables dans les trois groupes ayant eu un choc hémorragique. L'utilisation de noradrénaline a permis une réduction de la quantité de soluté de remplissage nécessaire pour restaurer la PAM aux objectifs définis par l'étude. La perfusion rénale, évaluée par les vélocités rénales et l'aire sous la courbe en échographie de contraste, n'était pas différente entre les groupes. Seul deux paramètres, le temps de transit moyen et le pic d'intensité en échographie de contraste étaient mieux restaurés lors de l'utilisation de NA par rapport au remplissage vasculaire seul. Les données biologiques mettent en évidence une augmentation de l'urée et de la créatinine dans l'ensemble des groupes sans différence significative. L'analyse histologique met en évidence des lésions de nécrose tubulaire aiguë dans les groupes hémorragiques, sans différence significative entre les différents groupes « hémorragiques ».

Notre travail a permis la mise en place au laboratoire d'un nouveau modèle d'insuffisance rénale aiguë secondaire à un choc hémorragique. Mayeur & al. ont montré en 2011 qu'une hypovolémie (PAM < 35mmhg) prolongée pendant deux heures suffisait à induire une agression rénale aiguë¹⁹. Comme dans notre étude, le choc hémorragique était réalisé de façon contrôlé par réalisation d'une spoliation sanguine. Dans notre travail la durée choisie d'hypotension (90 minutes) ainsi que sa profondeur du niveau d'hypotension a permis de générer un état de choc sévère. En effet l'hyperlactatémie (entre 8 fois et 14 fois la valeur de base selon les groupes) au cours de la phase « hypotension » témoigne d'un métabolisme anaérobie sous-jacent et donc d'une souffrance tissulaire par défaut d'oxygénation. Pendant cette phase hypotensive, l'ensemble des paramètres hémodynamiques systémiques (pression artérielle, débit aortique et lactate) ainsi que des paramètres hémodynamiques rénaux (vélocités rénales et paramètres fournis par l'échographie de contraste) étaient sévèrement altérés. Par ailleurs, il a été suggéré que l'hypotension grave et prolongée chez le rat n'induit généralement pas de lésions rénales graves et ne convient donc pas pour une utilisation en tant que modèle animal²⁵. Cependant notre travail, ainsi que celui de Wang & al. réalisé chez la souris, ont mis en évidence des lésions histologiques rénales significatives²¹.

Il est à noter que d'autres études, avec une durée d'hypovolémie plus courte (45minutes) avaient montré des lésions histologiques rénales sans majoration des taux d'urée et de créatinine plasmatique ²⁰. Dans notre travail la durée et la profondeur de l'hypovolémie a induit une majoration significative de la fraction excrétée en sodium, sans majoration significative de la créatinémie ou de l'urée plasmatique par rapport au groupe SHAM. Il est possible que l'évaluation de la fonction biologique rénale soit trop précoce pour être significativement altérée. En effet dans certain travaux, la majoration de l'urée et de la créatinine plasmatique ainsi que la baisse du débit de filtration glomérulaire n'étaient observées qu'à partir de 24 heures après le choc hémorragique²¹. L'évaluation de la fraction excrétée en sodium permet de définir si une insuffisance rénale aiguë est pré rénale ou organique. Ainsi les variations observées peuvent nous indiquer des mécanismes différents. En effet les fractions excrétées élevées mesurées dans les groupes « hémorragique » témoignent d'une incapacité du rein à réabsorber l'ion sodium et ainsi d'une probable atteinte organique.

Au cours de la réanimation, l'ensemble des stratégies thérapeutiques a permis une augmentation du débit aortique et des doppler rénaux ainsi que de la perfusion rénale. Il n'y avait pas de différence entre les traitements. Donc, au cours de la réanimation du choc hémorragique, nous n'avons pas observé d'effets délétères des drogues vasoactives sur les paramètres micro et macrocirculatoires rénaux. De plus, dans le groupe noradrénaline, l'amélioration des paramètres hémodynamiques systémiques (pression artérielle, débit aortique et lactate) ainsi que des paramètres hémodynamiques rénaux a été obtenue avec un volume de remplissage vasculaire moindre que dans le groupe remplissage vasculaire seul. Cette observation est intéressante car un remplissage vasculaire excessif peut être associé à des complications ^{6,7,22}. En effet, un remplissage vasculaire important peut augmenter le saignement, l'inflammation, les lésions organiques ⁸, et la mortalité ^{1,9}. Limiter le remplissage vasculaire peut se révéler adéquat pour maintenir le niveau suffisant de perfusion d'organe nécessaire pour prévenir une dysfonction organique secondaire²³ tout en prévenant les effets délétères d'un apport excessif en soluté de remplissage vasculaire. Cependant, il y a peu d'informations disponibles concernant cette hypothèse. Legrand et al. ont montré que l'augmentation du volume de remplissage vasculaire n'améliorait pas l'oxygénation tissulaire dans un modèle de choc hémorragique contrôlé murin ²⁴. Dans notre travail, l'utilisation précoce de noradrénaline a permis de limiter le remplissage vasculaire sans altérer les paramètres macrocirculatoires et microcirculatoires rénaux par rapport au groupe remplissage vasculaire seul. L'utilisation de noradrénaline semble même, sur deux paramètres

échographiques (TTM, PI), plus efficace que l'expansion volémique seul. Ces données devront être confirmées par d'autres travaux.

Ainsi, notre travail a mis en évidence que l'utilisation précoce des vasopresseurs n'était pas associée à une altération des paramètres macro et micro circulatoires rénaux. L'utilisation des vasopresseurs n'étaient pas non plus associée à une majoration des lésions histologiques. En effet dans notre modèle, on a constaté des lésions de nécrose tubulaire dans l'ensemble des groupes « hémorragiques ». L'intensité des lésions n'était pas supérieure dans les groupes avec vasopresseurs.

Notre travail n'a pas montré de supériorité de la vasopressine sur la perfusion rénale par rapport à l'utilisation de la noradrénaline seule. En particulier nous n'avons pas observé d'amélioration de la perfusion médullaire en échographie de contraste ni d'épargne supplémentaire en volume de remplissage. Les doses de catécholamines choisies reposent sur les données de la littérature et sur notre expérience au laboratoire¹⁴. Concernant la vasopressine, le choix a été fait d'une perfusion continue. Les propriétés tachyphylaxiques de cette hormone peuvent rendre ce choix discutable, cependant la littérature est très hétérogène à ce sujet. Une méta-analyse reprenant quinze essais contrôlés randomisés étudiant la vasopressine dans le choc hémorragique rapporte des modes d'administration très divers²⁶. Certaines équipes associent un bolus suivi d'une dose continue mais aucune dose n'était identique. D'autres utilisent la perfusion continue seule, avec des doses allant de 0.1 à 2U/kg/h. Choisir de réaliser un bolus nécessiterait un travail important préalable sur la vasopressine permettant de définir la dose, le moment où l'injecter et les modalités d'une éventuelle réinjection. Concernant le groupe vasopressine le choix de la posologie repose sur les données de la littérature associée aux résultats d'un travail réalisé au laboratoire. En effet, dans le cadre d'un autre projet encore en cours au laboratoire, des doses-réponse ont permis de déterminer la dose de vasopressine permettant une élévation de la pression artérielle.

Dans l'avenir, il serait intéressant de poursuivre ce travail en le complétant avec la mesure d'autres paramètres. En effet, confronter des données échographiques à des mesures de PO₂ tissulaire rénale (médulla et cortex) nous apporterait des données complémentaires sur l'évolution de l'extraction en oxygène au cours de l'état de choc, de la réanimation et de la transfusion. Il serait juste également de comparer les effets de nos thérapies selon les modalités de l'état de choc hypovolémique. En effet, les études qui rapportent les effets positifs de la vasopressine concernent majoritairement des modèles animaux de choc hémorragique non contrôlés. Enfin, la littérature conseillant une utilisation judicieuse des vasopresseurs dans la

réanimation du choc hémorragique, il conviendra de définir au mieux l'utilisation dite « précoce », et d'uniformiser nos travaux dans la recherche du meilleur traitement, débuté au meilleur moment et à la meilleure dose.

Conclusion

Dans un modèle de choc hémorragique murin, l'utilisation de la NA ou de l'AVP en complément d'un remplissage vasculaire n'a pas eu d'effets délétères sur la restauration du débit aortique, du taux de lactate et sur l'hémodynamique rénale. De même, ces deux vasopresseurs n'ont pas aggravé les lésions histologiques rénales. Ces résultats, avec les limites des modèles expérimentaux, suggèrent que l'utilisation précoce de ces deux vasopresseurs en complément de l'expansion volémique dans la réanimation du choc hémorragique ne serait pas responsable d'une aggravation des lésions rénales.

Bibliographie

1. Di Saverio, S. *et al.* Changes in the outcomes of severe trauma patients from 15-year experience in a Western European trauma ICU of Emilia Romagna region (1996–2010). A population cross-sectional survey study. *Langenbecks Arch. Surg.* **399**, 109–126 (2014).
2. Dennen, P., Douglas, I. S. & Anderson, R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit. Care Med.* **38**, 261–275 (2010).
3. Bellomo, R., Kellum, J. A. & Ronco, C. Acute kidney injury. *The Lancet* **380**, 756–766 (2012).
4. Bagshaw, S. M., George, C., Dinu, I. & Bellomo, R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1203–1210 (2008).
5. Hoste, E. A. *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care* **10**, R73 (2006).
6. Malbrain, M. L. N. G. *et al.* Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* **46**, 361–380 (2014).
7. Payen, D. *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care Lond. Engl.* **12**, R74 (2008).
8. Crimi, E. *et al.* Ischemia and reperfusion increases susceptibility to ventilator-induced lung injury in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 178–186 (2006).
9. Santibanez-Gallerani, A. S., Barber, A. E., Williams, S. J., Zhao B S, Y. & Shires, G. T. Improved survival with early fluid resuscitation following hemorrhagic shock. *World J. Surg.* **25**, 592–597 (2001).
10. Sperry, J. L. *et al.* Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J. Trauma* **64**, 9–14 (2008).
11. Meier, J. *et al.* Norepinephrine increases tolerance to acute anemia. *Crit. Care Med.* **35**, 1484–1492 (2007).
12. Voelckel, W. G. *et al.* Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Crit. Care Med.* **31**, 1160–1165 (2003).
13. Poloujadoff, M.-P. *et al.* Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology* **107**, 591–596 (2007).
14. Harrois, A. *et al.* Norepinephrine Decreases Fluid Requirements and Blood Loss While Preserving Intestinal Villi Microcirculation during Fluid Resuscitation of Uncontrolled Hemorrhagic Shock in Mice. *Anesthesiology* **122**, 1093–1102 (2015).
15. Cossu, A. P. *et al.* Vasopressin in hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized animal trials. *BioMed Res. Int.* **2014**, 421291 (2014).
16. Feinstein, A. J. *et al.* Early vasopressin improves short-term survival after pulmonary contusion. *J. Trauma - Inj. Infect. Crit. Care* **59**, 876–883 (2005).
17. Tamaki, T. *et al.* Vasodilation induced by vasopressin V2 receptor stimulation in afferent arterioles. *Kidney Int.* **49**, 722–729 (1996).
18. Tsuneyoshi, I., Onomoto, M., Yonetani, A. & Kanmura, Y. Low-dose vasopressin infusion in patients with severe vasodilatory hypotension after prolonged hemorrhage during general anesthesia. *J. Anesth.* **19**, 170–173 (2005).
19. Mayeur, N. *et al.* Morphologic and functional renal impact of acute kidney injury after prolonged hemorrhagic shock in mice. *Crit. Care Med.* **39**, 2131–2138 (2011).
20. Stringham, J. R. *et al.* Mesenteric lymph diversion abrogates 5-lipoxygenase activation in the kidney following trauma and hemorrhagic shock. *J. Trauma Acute Care Surg.* **76**, 1214–1221 (2014).

21. Wang, L. *et al.* A new mouse model of hemorrhagic shock-induced acute kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **312**, F134–F142 (2017).
22. Grams, M. E. *et al.* Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **6**, 966–973 (2011).
23. Stern, S. A. Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? *Curr. Opin. Crit. Care* **7**, 422–430 (2001).
24. Legrand, M. *et al.* Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology* **112**, 119–127 (2010).
25. Yap, S. C. & Lee, H. T. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* **116**, 1139–1148 (2012).
26. Cossu, A. P. *et al.* Vasopressin in hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized animal trials. *BioMed Res. Int.* **2014**, 421291 (2014).

Résumés

Résumé

Introduction - La survenue d'une insuffisance rénale aigüe dans les suites d'un état de choc hémorragique est un facteur indépendant de mortalité. L'objectif principal de notre étude était de comparer les effets du remplissage vasculaire sans et avec la noradrénaline ou la vasopressine sur l'hémodynamique rénale, la fonction rénale et les lésions histologiques rénales dans un modèle de choc hémorragique réanimé chez le rat.

Méthode – Trente rats Wistar males ont été répartis dans trois groupes : 1/ remplissage vasculaire (2ml/kg/mn) sans vasopresseur. 2/ remplissage vasculaire et noradrénaline (NA) (3 µg/kg/mn) et 3/ remplissage vasculaire et vasopressine (AVP) (0,02 UI/kg/mn). Le choc hémorragique était réalisé par spoliation sanguine jusqu'à obtenir une pression artérielle moyenne <40mmHg pendant 90 minutes. La réanimation était réalisée pendant 90 minutes. Enfin, après retransfusion, le rat était surveillé 60 minutes. Des mesures répétées ont été réalisées à chaque étape par Doppler aortique, Doppler rénaux, fonction biologique rénale, gaz du sang et échographie de contraste.

Résultats – Notre travail a permis d'établir un modèle de choc hémorragique induisant des lésions tubulaires rénales. L'hémorragie a induit une altération significative des paramètres hémodynamiques systémiques (pression artérielle moyenne, Doppler aortique, lactate) et rénaux (Doppler rénaux et échographie de contraste rénale). La restauration de ces paramètres ne différait pas selon les différentes stratégies de réanimation. Les perfusions corticale et médullaire ne différaient pas entre les différents traitements. Nous avons observé une diminution significative ($p < 0,003$) du volume de remplissage vasculaire dans le groupe NA (75,3 [70,5-84,5]) par rapport au groupe remplissage vasculaire seul (109,3 [98,2-137,1] en ml/kg).

Discussion – L'utilisation de vasopresseur en complément d'une expansion volémique n'est pas délétère pour la récupération de l'hémodynamique systémique et rénale. Au niveau rénal, l'utilisation d'un vasopresseur ne majore pas les lésions histologiques rénales.

Conclusion – Dans un modèle de choc hémorragique murin, l'utilisation de la NA ou de l'AVP en complément d'un remplissage vasculaire n'a eu d'effets délétères sur la restauration du débit aortique, du taux de lactate et sur l'hémodynamique rénale. De même, ces deux vasopresseurs n'ont pas aggravé les lésions histologiques rénales. Ces résultats, avec les limites des modèles expérimentaux, suggèrent que l'utilisation précoce de ces deux vasopresseurs en complément de l'expansion volémique dans la réanimation du choc hémorragique ne serait pas responsable d'une aggravation des lésions rénales.

Mots Clefs : Choc hémorragique – Insuffisance rénale aigüe – Catécholamines – Remplissage vasculaire – Nécrose tubulaire aigüe

Abstract

Introduction - Acute kidney injury is an independent risk factor for mortality in haemorrhagic shock. The primary objective of our study was to compare the effects of fluid therapy without and with norepinephrine or vasopressin on renal hemodynamic, renal function, and renal histologic lesions in a resuscitated rat model of haemorrhagic shock.

Method – Thirty male Wistar rats were assigned to three groups: 1/ only fluid resuscitation (2ml/kg/mn), 2/ fluid resuscitation with norepinephrine (NA) (3 µg/kg/mn) and 3/ fluid resuscitation with vasopressin (AVP) (0,02 UI/kg/mn). Blood was withdrawn through the carotid arterial line until the mean arterial blood pressure decreased to 40 mmHg for 90 minutes. Resuscitation was performed during 90 minutes. Finally, after blood transfusion rats were monitored for 60 minutes. Repeated measures were performed at each stage: aortic Doppler, renal Doppler, renal function, blood gas and contrast enhanced ultrasound.

Results: In a model of hemorrhagic shock with renal tubular lesions, hemorrhage induced significant alteration of systemic hemodynamic (mean arterial pressure, aortic Doppler, lactate) and renal hemodynamic (renal Doppler and contrast enhanced ultrasound). The restoration of these parameters did not differ according to the resuscitation strategies. We observed a significant decrease ($p < 0.003$) in the fluid resuscitation volume in the NA group (75.27 ml/kg [70.6-84.5]) compared to the fluid resuscitation group (109.3 ml/kg [98.2-137,1]).

Discussion - The use of vasopressors in addition to fluid is not deleterious for systemic hemodynamic recovery, particularly for renal flow, and allows a similar correction of the lactate level. In kidney, hemodynamic parameters and histological injuries are unaffected by the use of a vasopressor.

Conclusion - In a murine haemorrhagic shock model, the use of NA or AVP in addition to fluid has no deleterious effects on the restoration of aortic flow, lactate levels, and renal hemodynamics. Similarly, these two vasopressors did not increase kidney histologic lesions. These results, with the limitations of the experimental models, suggest that early use of these two vasopressors in addition to volume expansion in resuscitation of hemorrhagic shock would not be responsible for worsening renal lesions.

Key Word: Haemorrhagic shock – Acute kidney injury – Catecholamine – Fluid therapy – Kidney tubular necrosis