

## Quels objectifs hémodynamiques ? Pour quels patients ?

*K. TAZAROURTE, N. BENSALAH, A. PIEDNOIR, H. DEKADJÉVI*

### 1. Introduction

L'apparition d'un choc hémorragique va concerner principalement les patients victimes d'une hémorragie digestive, d'un traumatisme grave et les parturientes. Le choc hémorragique est une des principales causes de décès chez la femme enceinte et le traumatisé grave (1). En Irak et en Afghanistan, parmi les militaires américains blessés, 50 % des décès avant l'arrivée à l'hôpital étaient consécutifs à un choc hémorragique non contrôlé (2). Il s'agissait dans cette étude de traumatisme pénétrant pour la plupart, toutefois les données disponibles en traumatologie civile – traumatismes fermés majoritaires – retrouvaient les mêmes pourcentages : lorsqu'il y avait décès au décours d'un choc hémorragique incontrôlé, il survenait très précocement (50 % avant l'arrivée à l'hôpital, 80 % avant l'entrée au bloc opératoire) et était directement lié à l'importance de l'hypovolémie responsable d'un désamorçage de la pompe cardiaque (3). La rapidité de contrôle de l'origine du saignement (hémostase chirurgicale, endoscopique ou radiologique interventionnelle) était un élément déterminant pour la survie de ces patients. Toutefois, après hémostase de la lésion, il était rapporté 9 % de décès retardés entre les 3<sup>e</sup>-7<sup>e</sup> jours (3). Ces décès étaient liés à l'apparition d'une défaillance multiviscérale dont le risque de survenue était corrélé à la valeur de la pression artérielle au moment de la prise en charge. Le mécanisme physiopathologique incriminé était la baisse prolongée du transport artériel en O<sub>2</sub> (TaO<sub>2</sub>) responsable d'une ischémie tissulaire (4).

Correspondance : Karim Tazarourte, Pôle Urgence, SAMU 77, Réanimation, Hôpital Marc-Jacquet, 77000 Melun. E-mail : karim.tazarourte@ch-melun.fr

Peu d'études sont disponibles en dehors de la traumatologie, toutefois les mécanismes sont les mêmes et les résultats peuvent être extrapolés aux autres causes de choc hémorragique. L'analyse d'une série de 1 227 traumatisés graves montrait qu'une hypotension artérielle (pression artérielle systolique PAS < 90 mmHg) concernait 7 % des patients en préhospitalier et était prédictive d'un geste d'hémostase urgent (37 % vs 11 % de gestes chez les patients normotendus  $p < 0,004$ ) (5). Un travail français multicentrique incluant 1 400 traumatisés graves observait une PAS < 90 mmHg chez 26 % des patients et une mortalité en rapport de 46 % (6). Ces résultats confirment que la présence d'une hypotension artérielle lors d'une hémorragie sévère est un critère de gravité majeur, reflet des risques de désamorçage de la pompe cardiaque et d'ischémie tissulaire.

## 2. Hypotension artérielle : causes et conséquences

La physiopathologie du choc hémorragique est beaucoup plus complexe qu'on ne l'a longtemps cru (7). La première réponse à l'hémorragie est la réaction sympathique qui entraîne une vasoconstriction artériolo-veineuse et une tachycardie, puis survient assez rapidement (à partir de 30 à 50 % de réduction de masse sanguine) une phase sympatho-inhibitrice responsable d'une chute de la pression artérielle par vasodilatation. À un stade ultérieur, en raison de l'hypotension artérielle prolongée, le  $TaO_2$  ne couvre plus les besoins tissulaires en oxygène ( $VO_2$ ) ce qui va entraîner un métabolisme anaérobie avec production de lactates et d'ions  $H^+$ . Une atteinte irréversible (*no-reflow phenomenon*) de la microcirculation apparaît de manière concomitante à plusieurs phénomènes : libération massive de facteurs de l'inflammation, immunodépression systémique et diminution de la sensibilité des récepteurs  $\alpha_1$  (responsables de la vasoconstriction) (8). La circulation hépato-splanchnique est effondrée avec des conséquences potentiellement catastrophiques pour le risque d'infections secondaires (translocation bactérienne) (9, 10). L'ensemble de ces désordres peut se produire dans un laps de temps de quelques heures et est commun à tous les chocs hémorragiques. Le choc hémorragique traumatique s'accompagne d'altérations physiopathologiques spécifiques qui vont majorer l'hypovolémie : la présence de lésions osseuses et tissulaires va aggraver la réponse inflammatoire précoce. Dans une étude clinique, l'analyse du profil hémodynamique des traumatisés graves admis en salle de déchocage retrouvait, 3 heures après le traumatisme, un tableau de « sepsis like » (choc hyperkinétique avec des résistances artérielles effondrées) (11).

De ces données physiopathologiques, il ressort que l'hypovolémie vraie par spoliation sanguine n'est pas le seul déterminant de l'hypotension et qu'une vasodilatation artérielle multifactorielle est souvent intriquée (7).

Les conséquences d'une hypotension artérielle sont immédiates et retardées. À la phase initiale, le risque de désamorçage de la pompe cardiaque par interruption du retour veineux est majeur : ce risque est directement lié à l'importance

de l'hypovolémie. Il est démontré qu'une spoliation de 75 % de la masse sanguine sans compensation volémique entraîne une issue fatale rapide (12). Les conséquences retardées sont liées à la baisse du  $TaO_2$  et à l'hypoperfusion tissulaire engendrée. Ce risque d'aggravation secondaire a été parfaitement démontré chez le traumatisé crânien grave : dans une étude princeps en 1993, la constatation à la phase préhospitalière d'une PAS < 90 mmHg multipliait la mortalité par 3 (13). Enfin, de nombreux travaux ont démontré une relation entre un état de choc prolongé et l'apparition d'une défaillance multiviscérale compliquée ou non d'un sepsis (4). Ces travaux sont à l'origine des recommandations d'optimisation des paramètres hémodynamiques (restauration d'un  $DO_2$  normal voire supra normal par remplissage vasculaire massif et maintien d'une pression artérielle élevée) qui avaient cours au milieu des années 90.

### 3. Pression artérielle et remplissage vasculaire

Les principes de réanimation du choc hémorragique ont longtemps été basés sur un modèle animal de choc contrôlé (modèle de Wigger) (14, 15). Ce modèle permettait à l'expérimentateur de soustraire un volume déterminé de sang par une saignée intra-vasculaire et d'obtenir une hypotension artérielle transitoire qui n'était pas liée à un saignement actif. Il devenait, dès lors évident, que l'adjonction d'un remplissage vasculaire massif et la restauration d'une pression artérielle normale chez un animal qui ne saignait pas et qui ne mourait jamais de sa lésion avaient des effets bénéfiques.

La nécessité de se rapprocher des conditions réelles a conduit à la création de modèles animaux de choc hémorragiques non contrôlés. Dans ces modèles l'hémorragie, constamment fatale en l'absence d'hémostase chirurgicale, est secondaire à une lésion vasculaire ou viscérale et le volume de spoliation sanguine dépend des mécanismes compensatoires mis en jeu par l'animal (constitution d'un caillot, réactivité vasculaire,...). À cette hémorragie est associée une phase de réanimation circulatoire puis après un délai de 60 à 90 minutes selon les modèles, l'hémostase de la lésion est effectuée et la réanimation est poursuivie avec normalisation des paramètres hémodynamiques et biologiques (transfusion sanguine). Le pronostic est évalué en général à 60, 90 et 210 minutes (9, 12, 16-18).

Dans ces conditions expérimentales, les premiers travaux en 1992 ont démontré qu'il existait une relation entre le niveau de pression artérielle moyenne (PAM) avant hémostase de la lésion et la mortalité immédiate : chez des animaux réanimés selon des objectifs de PAM à 40, 60 ou 80 mmHg, la mortalité était de 11 vs 75 % entre les groupes PAM 40 et 80 mmHg ( $p < 0,04$ ). Il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre les groupe PAM 40 et PAM 60 mmHg (11 vs 22 % ns). Cette surmortalité lié à une PAM élevée était expliquée par l'importance de majoration du saignement : les volumes de saignement intra-péritonéaux étaient de  $13 \pm 14$  ml/kg à PAM 40,  $20 \pm 25$  ml/kg à PAM 60

et  $46 \pm 11$  ml/kg à PAM 80 (16, 17). Chez des cochons victimes d'une plaie de l'artère fémorale le débit de saignement variait de  $20 \pm 5$  ml/min pour une PAM à 40 mmHg à  $56 \pm 9$  ml/min pour une PAM à 80 mmHg (19). Les auteurs concluaient à la responsabilité de l'élévation de la pression hydrostatique à l'intérieur des vaisseaux qui majorait le débit de saignement et empêchait la formation du caillot hémostatique mais ils soulignaient également le rôle potentiellement délétère d'un remplissage vasculaire excessif (16, 17). Dans ces travaux, la réanimation circulatoire des animaux reposait sur l'usage exclusif de cristalloïdes et les volumes nécessaires pour atteindre les objectifs de PAM variaient du simple au centuple (de 0 à 110 ml/kg) (16, 17).

De nombreux travaux expérimentaux se sont intéressés aux effets du remplissage vasculaire dans le modèle de choc hémorragique non contrôlé et ont suggéré qu'il existait un effet délétère propre au remplissage vasculaire indépendamment de l'augmentation de la pression artérielle (12, 16-20). Les conséquences du remplissage vasculaire sur l'hémodilution des facteurs de coagulation et l'apparition d'une hypothermie, cascade aggravante d'une coagulopathie de consommation, ont été bien documentées (20). À 60 minutes d'une hémorragie létale, l'hématocrite ( $21 \pm 3$  vs  $25 \pm 2$  %) et l'hémoglobine ( $6 \pm 0,3$  vs  $8,6 \pm 0,2$  gr/l) étaient significativement plus bas dans le groupe des animaux réanimés par du sérum salé que dans le groupe qui n'avait pas reçu de remplissage vasculaire. La libération massive de facteurs de l'inflammation, l'altération de la microcirculation, en particulier intestinale, et la majoration des phénomènes d'ischémie-reperfusion tissulaire ont été démontrés pour des volumes de remplissage variant de 5 à 100 ml/kg de poids corporel (9, 18, 20-21).

Le concept de réanimation « à minima » d'un choc hémorragique découle de l'extrapolation de ces constatations expérimentales : ce concept repose sur la limitation des volumes de solutés administrés « small volume resuscitation » et le maintien d'une hypotension volontaire et contrôlée « hypotension permissive » jusqu'à obtention de l'arrêt du saignement.

#### 4. Hypotension permissive et « small volume resuscitation »

En 2003, Mapstone et al. au travers d'une méta-analyse de l'ensemble des résultats des essais expérimentaux publiés ( $n = 9$ ) concluaient au bénéfice sur la mortalité d'une stratégie de réanimation initiale basée sur l'hypotension permissive [RR 0,37 (IC 95 % 0,27-0,50)] (22). Par contre, les auteurs constataient l'impossibilité, en fonction des données disponibles (44 essais analysés), de trancher le débat sur le remplissage vasculaire avant hémostase de la lésion : celui-ci avait un effet bénéfique certain lorsque l'hémorragie était massive (100 % de mortalité dans les modèles de plaies aortiques en l'absence de remplissage vasculaire) et un effet potentiellement délétère lors d'hémorragies moins sévères (22). L'absence quasi complète de données cliniques poussaient les auteurs à recommander d'entreprendre des essais randomisés.

Le niveau d'hypotension permissive idéal et tolérable n'est pas clairement défini : une PAM  $< 64 \pm 2$  mmHg semble être associée à un risque moindre de majoration du saignement avant hémostase de la lésion (23). Par contre l'oxygénation tissulaire est dépendante d'un niveau de PAM probablement supérieur : la comparaison des paramètres d'oxygénation tissulaire (lactate, SvO<sub>2</sub>) d'animaux réanimés à deux niveaux de PAM (groupe 1 PAM 65 mmHg vs groupe 2 PAM 90 mmHg) retrouvait dans le groupe 1 un taux de lactate plus élevé (20 vs 7 mmol/l dans le groupe 2  $p < 0,004$ ) et des valeurs de SVO<sub>2</sub> plus basse (24). Ces résultats ont été confirmés dans un travail démontrant la relation entre niveau de PAM et mortalité initiale : une PAM à 80 mmHg entraînait une surmortalité précoce toutefois les survivants à 90 minutes avaient un taux de lactate plus bas que ceux du groupe PAM 40 et du groupe des animaux non réanimés ( $3,64 \pm 0,44$  vs  $4,62 \pm 0,79$  vs  $8,79 \pm 1,47$   $p < 0,04$ ) (20). Le pronostic à 240 minutes des animaux survivants était corrélé au niveau de PAM à la phase initiale du saignement mais également à la transfusion sanguine effectuée une fois la lésion hémorragique traitée (18).

Il existe une balance bénéfico-risque entre la nécessité de maintenir un niveau de PAM suffisamment bas pour limiter le saignement avant hémostase et le souci de ne pas aggraver la souffrance tissulaire avec une PAM trop basse. Récemment des études, toujours animales, se sont ré-intéressées à l'utilisation de médicaments (solutés hypertoniques, solutions d'hémoglobine recombinante..) susceptibles de procurer à la fois une expansion volémique sans hémodilution, une amélioration du DO<sub>2</sub> et un effet anti-inflammatoire (25, 26).

La transposition des données expérimentales à la pratique clinique est délicate. La prise en charge d'un choc hémorragique n'est pas toujours compatible avec le recueil de données. Très peu de travaux cliniques existent et ils sont tous consacrés au choc hémorragique traumatique. Le seul essai randomisé évaluant l'intérêt du remplissage vasculaire en préhospitalier, avait inclus des patients hypotendus (PAS  $< 90$  mmHg) à la prise en charge, victimes d'un traumatisme pénétrant du torse, et retrouvait une amélioration de la survie lorsqu'il n'y avait pas de remplissage vasculaire immédiat (70 vs 63 % de survie si remplissage  $p < 0,04$ ) (27). Cette étude a été critiquée pour de nombreux biais : beaucoup de patients n'étaient probablement pas hypovolémique (28). Une tentative d'essai randomisé comparant deux populations de traumatisés avec des objectifs de pression artérielle systolique de 70 et 100 mmHg n'avait pas permis de mettre en évidence un effet sur la mortalité, probablement en raison d'effectifs inclus trop faibles (29). Par ailleurs, le taux de survie des deux groupes (92 %) et la durée du saignement ( $2,97 \pm 1,75$  h) faisaient suspecter l'absence de choc hémorragique chez ces traumatisés. Sans surprise, une méta-analyse à la recherche de données cliniques validées sur les modalités du remplissage vasculaire et les objectifs de pression artérielle n'a pas été en mesure de conclure (30). Toutefois la plupart des auteurs s'accordaient à estimer qu'il paraissait raisonnable de proposer le concept d'hypotension permissive lors de la réanimation d'un choc hémorragique. Des essais randomisés sont en cours de préparation pour

essayer de déterminer le meilleur objectif de PAM dans ce cadre [comparaison of two level of MAP (50 et 65 mmHg) in hypotensive trauma in trauma room : clinical trials.gov : NTC 00459160].

## 5. Vasopresseurs

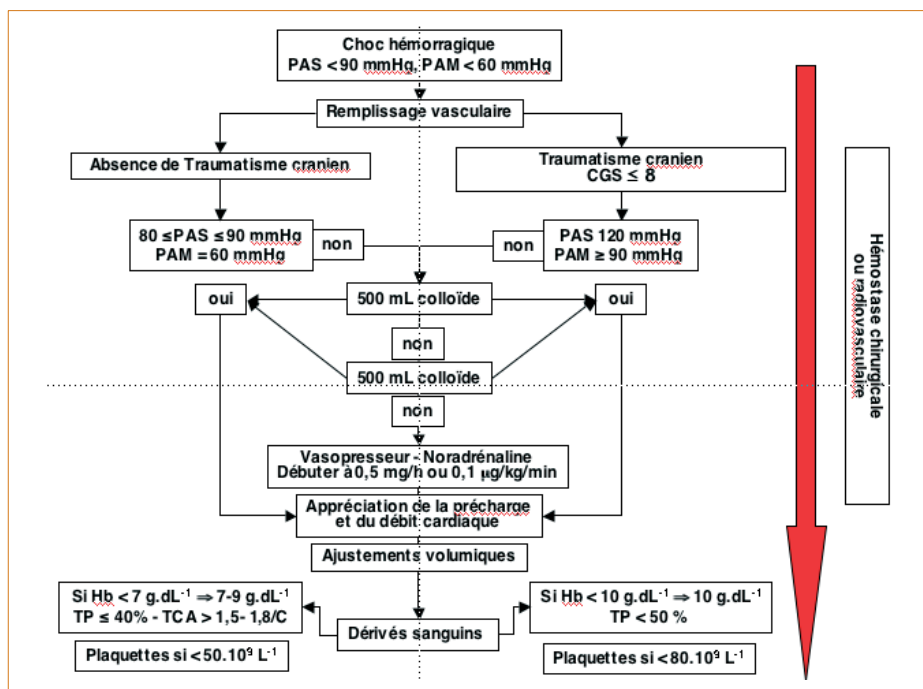
Très récemment une étude expérimentale a proposé une approche novatrice dans la réanimation du choc hémorragique (31). Dix groupes de rats, victimes d'un choc hémorragique incontrôlé (section de queue) ont été randomisés en deux groupes d'objectifs de PAM « hypotension permissive PAM > 40 mmHg » et « normotension PAM > 80 mmHg » avec pour chacun des deux groupes une subdivision en 5 sous-groupes recevant soit une abstention thérapeutique (sous groupe contrôle) soit en sus d'un remplissage vasculaire (sérum salé) des doses variables de noradrénaline, respectivement 0, 5, 50 et 500 µg/100g/h en infusion continue (NE 0, NE 5, NE 50, NE 500) pour atteindre l'objectif fixé de PAM (12). L'hémostase chirurgicale était réalisé à la 90<sup>e</sup> minute et les rats survivants recevaient une transfusion sanguine. La survie à 90 et 210 minutes dans les sous groupes remplissage vasculaire isolé (NE 0) et faibles doses de noradrénaline (NE 5) était nettement en faveur du groupe « PAM 40 ». L'usage de doses modérées de noradrénaline (50 µg/100g/h NE 50) améliorait la survie des rats des deux groupes de PAM et permettait aux rats du groupe « PAM 80 » d'avoir une survie immédiate identique à celle des rats du groupe « PAM 40 » : les pertes sanguines et le volume de remplissage vasculaire nécessaire étaient significativement diminués dans les deux sous groupes NE 50 alors que les valeurs de PAM, avant hémostase, étaient identiques entre les deux groupes à objectif de PAM (87 ± 8 mmHg dans le groupe « PAM 80 » vs 81 ± 14 mmHg dans le groupe « PAM 40 ») (12). Les doses importantes de noradrénaline (500 µg/100g/h) avaient entraîné le décès systématique et précoce de tous les rats avec des valeurs de PAM très supérieures aux objectifs ciblés (144 ± 26 mmHg) (12).

Les conclusions de ce travail sont potentiellement majeures. L'administration précoce d'un vasopresseur à doses modérées associée à un remplissage vasculaire immédiat permettrait à la fois de réduire le volume des solutés administrés, de maintenir un niveau de PAM compatible avec la survie immédiate et le maintien d'une pression de perfusion tissulaire suffisante (31). La nécessaire validation clinique de ces résultats a fait l'objet d'une demande de PHRC (projet hospitalier de recherche clinique).

## 6. En pratique : quels objectifs pour quels patients ?

L'urgence absolue est au diagnostic et au contrôle le plus rapide possible de l'origine du saignement : une hémostase chirurgicale, une artériographie -embolisation d'un bassin fracturé ou d'un utérus post gravide qui saigne, une endoscopie

**Figure 1** – D’après (39). Algorithme décisionnel de prise en charge d’un choc hémorragique à la phase initiale



pour hémorragie digestive ne doivent en aucun cas être retardés car c’est la clé de résolution des problèmes posé par le choc hémorragique. La prise en charge réanimatoire de ces patients n’en est pas moins capitale : elle a pour objectif de les amener le plus vite possible aux techniques d’hémostase en limitant au mieux les effets du choc. La prévention des troubles de l’hémostase et de l’hypothermie est un élément capital.

La prise en charge d’un patient victime d’un traumatisme crânien grave (TCG) nécessite le contrôle strict de la pression de perfusion cérébrale qui résulte de la différence entre la PAM et la pression intracrânienne (PPC = PAM – PIC). Depuis les travaux de Chesnut (13) qui ont montré que l’hypotension artérielle en pré-hospitalier (PAS < 90 mmHg) était le principal déterminant de la mortalité et en l’absence d’essais cliniques randomisés bien conduits, toutes les recommandations se contentent de proposer d’éviter une hypotension artérielle : donc un objectif de PAS > 90 mmHg (Grade 2) (13). Cet objectif est probablement trop faible car il ne permet pas d’obtenir une PPC suffisante : récemment une méta-analyse incluant 6 600 TCG retrouvait une amélioration de la survie chez les patients dont les valeurs de PAM étaient comprises entre 80 et 110 mmHg (32). Ces résultats, comparables avec toutes les données disponibles dans la littérature, doivent nous conduire à rechercher systématiquement un objectif de PAM compris entre 80 et 90 mmHg pour la prise en charge d’un TCG (33). Il faut

garder à l'esprit que malgré une PAM optimisée, 40 % de ces patients restent exposés à un haut risque d'ischémie cérébrale en raison d'une PPC trop basse (PPC < 70 mmHg) (34). Le doppler transcrânien est l'outil idéal pour estimer de manière rapide et non invasive la PPC chez ces patients et permettre une adaptation du niveau de PAM nécessaire à chacun (35).

L'introduction précoce de noradrénaline associé à un remplissage vasculaire limité est nécessaire pour compenser les effets délétères de la sédation (36).

L'association d'un TCG et d'un choc hémorragique est rare (15 % des TCG) et fréquemment catastrophique pour le pronostic (37). Dans cette situation, c'est le traitement de la lésion hémorragique qui est prioritaire car il met en jeu le pronostic vital immédiat. Les objectifs de la réanimation seront alors la recherche d'un compromis entre le niveau de PAM nécessaire pour le cerveau et ce qu'il est possible d'obtenir sans aggraver le choc hémorragique. Dans cette indication, l'usage du sérum salé hypertonique (7,5 %) a récemment démontré, chez l'animal, une amélioration de la survie et du pronostic neurologique fonctionnel (38).

Chez le traumatisé sans atteinte crânienne, les recommandations européennes proposent une stratégie d'hypotension permissive avec un objectif de PAS de l'ordre de 80 à 100 mmHg (Grade 2 C) (39). Les cristaalloïdes sont recommandés en première intention (Grade 2 C) et l'usage de noradrénaline est proposé si l'objectif de pression artérielle n'est pas atteint après la perfusion d'un litre de cristaalloïdes (40). L'administration de noradrénaline, systématiquement associée à un remplissage vasculaire, doit être prudente car elle peut exposer à des poussées hypertensives péjoratives pour le pronostic (41).

Une fois le contrôle du saignement obtenu, il est recommandé de maintenir un niveau de PAM à 80 mmHg et d'optimiser les valeurs d'hémoglobine, de plaquettes et des facteurs de la coagulation (39).

Le monitoring de la pression artérielle est rendu d'autant plus nécessaire que les objectifs hémodynamiques à atteindre sont précis. Il est démontré que la méthode de mesure automatisée non invasive par oscillométrie n'est pas suffisamment performante pour détecter et suivre des valeurs de pression artérielle basse (42). Le monitoring de la pression artérielle par voie sanglante doit être effectué dès que possible. Le monitoring de la PCO<sub>2</sub> sublinguale a été récemment proposé pour évaluer l'intensité du choc sur la perfusion tissulaire (43). La nécessité d'outils fiables et non invasifs pour apprécier l'intensité d'un choc hémorragique et guider la réanimation fait, en raison d'un regain d'activité de la traumatologie militaire, l'objet d'un effort de recherche majeur (44).

## 7. Conclusion

La rapidité de réalisation du contrôle du saignement lors d'un choc hémorragique est un déterminant majeur, mais pas exclusif, du pronostic. Il est manifeste



qu'une réanimation hémodynamique inadaptée réduit les chances de survie avant et après l'hémostase de la lésion. Les résultats expérimentaux aussi convaincants qu'ils soient manquent cruellement de validation clinique. Dans l'attente d'études cliniques randomisées, la recherche d'un objectif de PAM aux alentours de 60 mmHg avec une limitation des volumes de solutés administrés et un usage précoce des vasopresseurs est recommandée. La présence d'un traumatisme crânien grave associé au choc hémorragique est une situation heureusement rare mais terrible car les besoins sont antinomiques. Il faudra alors ajuster au cas par cas le niveau de PAM suffisant pour perfuser le cerveau et ne pas aggraver le saignement. Le sérum salé hypertonique a probablement un intérêt dans cette indication.

## Références bibliographiques

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 ; 349 : 1498-504.
2. McManus GJ, Eastridge BJ, Wade CE, Holcomb JB. Hemorrhage control research on today's battlefield: lessons applied. *J Trauma* 2007 ; 62 : S14.
3. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006 ; 60 : S3-11.
4. Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM. Targeted resuscitation strategies after injury. *Current Opinion in Critical Care* 2004 ; 10 : 529-38.
5. Lipsky AM, Gaushe-Hill M, Henneman PL, Loffredo AJ, Eckhardt PB, Cryer HG et al. Prehospital hypotension is a predictor of the need for an emergent, therapeutic operation in trauma patients with normal systolic blood pressure in the emergency department. *J Trauma* 2006 ; 61 : 1228-33.
6. Riou B, Thicoïpé M, Attain-Kouadio P et al. Comment évaluer la gravité ? in : SAMU de France, Éd. Actualités en réanimation préhospitalière : le traumatisé grave. Paris : SFEM Éditions 2002 ; 115-28.
7. Vivien B, Riou B. Physiopathologie du choc hémorragique in : Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris : Arnette 2006 ; 231-51.
8. Hoen S, Mazoit JX, Ashenoune K, Brailly-Tabard S, Benhamou D, Moine P et al. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenorecepteur stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2737-43.
9. Smail N, Wang P, Cioffo WG, Bland K, Chaudry IH. Resuscitation after uncontrolled venous hemorrhage: does increased resuscitation volume improve regional perfusion? *J Trauma* 1998 ; 44 : 701-8.
10. Hotchkiss RS, Schmiege RE, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 3207-17.
11. Smail N, Ashenoune K. Faut-il remplir les polytraumatisés ? In : MAPAR Communications scientifiques 1999, Ed MAPAR, Le Kremlin Bicêtre 1999 ; 503-9.
12. Poloujadof MP, Borron SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F et al. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 591-6.

13. The Brain Trauma Fondation. Guidelines for the management of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007 ; 24 : 1-106.
14. Carli P. Objectifs hémodynamiques du traumatisé grave. Conférences d'actualisation 2004 : 557-64. Congrès SFAR 2004.
15. Ashenoune K, Pinaud M. Actualité sur le choc hémorragique. *Réanimation* 2008 doi : 10.1016/j.reasurg.2008.03.015.
16. 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.
17. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med* 1993 ; 22 : 155-63.
18. Xia N, Wang XC, Dia YF, Liu R, Tian KL. Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock* 2004 ; 21 : 276-80.
19. Silbergleit R, Satz W, McNamara RM, Lee DC, Schoffstall JM. Effect of permissive hypotension in continuous uncontrolled intra-abdominal hemorrhage. *Acad Emerg Med* 1996 ; 3 : 922-6.
20. Lu YQ, Cai XJ, Gu LH, Huang WD, Bao DG. Experimental study of controlled fluid resuscitation in the treatment of severe and uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007 ; 63 : 798-804.
21. Watters JM, Tieu BH, Todd SR, Jackson T, Muller PJ, Malinoski D et al. Fluid resuscitation increase inflammatory gene transcription after traumatic injury. *J Trauma* 2006 ; 61 : 300-9.
22. Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials. *J Trauma* 2003 ; 55 : 571-89.
23. Sondeen JL, Coppes VG, Holcomb JB. Blood pressure at which rebleeding occurs after resuscitation in swine with aortic injury. *J Trauma* 2003 ; 5 : 110-17.
24. Vaid SU, Shah A, Michell MW, Rafie AD, Deyo DJ, Prough DS et al. Normotensive and hypotensive closed-loop resuscitation using 3.0% NaCl to treat multiple hemorrhages in sheep. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1185-92.
25. Hermann J, Corso C, Messmer KF. Resuscitation with recombinant haemoglobin rHb2.0 in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 273-80.
26. Zacharia ER, Tsakadze NL, Garrison RN. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Surgery* 2006 ; 140 : 579-87.
27. Bickell W, Wall M, Pepe P et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1105-9.
28. Carli P, de La Coussaye JE, Riou B. In response (letter). *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 682.
29. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002 ; 52 : 1141-6.
30. Kwan I, Bunn F, Roberts I, WHO pre-hospital trauma center care steering committee. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2003,3 : CDO02245.
31. Van der Linden P. Management of uncontrolled hemorrhagic shock: toward a new clinical approach? (Editorial view) *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 529-30.

32. Butcher I, Maas AIR, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Mushkudiani NA et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007 ; 24 : 294-302.
33. Henzler D, Cooper DJ, Tremayne AB, Rossaint R, Higgins A. Early modifiable factors associated with fatal outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 1027-31.
34. Vigué B, Ract C, Benayed M, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K et al. Early SvjO<sub>2</sub> monitoring in severe brain trauma. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 445-51.
35. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigué B. Transcranial doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 645-51.
36. Rouxel JMP, Tazarourte K, Le Moigno S, Ract C, Vigué B. Prise en charge préhospitalière des traumatisés crâniens. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004 ; 23 : 6-14.
37. Vanderbunder B, Tazarourte K, Dolveck F, Jost D, Aegerter P, Weiss JJ et al. Étude prospective des traumatismes crâniens graves pris en charge par les SAMU en Ile-de-France : critères prédictifs de mortalité à 48 heures. (Résumé) Congrès Urgence 2008.
38. Sell S, Avila M, Yu G, Vergera L, Prough DS, Grady JJ et al. Hypertonic resuscitation improve neuronal and behavioural outcomes after traumatic brain injury plus hemorrhage. *Anesthesiology* 2008 ; 108 : 873-81.
39. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care* 2007 ; 11 : R 17 : Doi : 10. 1186/cc5686.
40. Moore FA, McKinley BA, Moore EE, Nathens AB, West M, Shapiro MB et al. Guidelines for shock resuscitation. *J Trauma* 2006 ; 61 : 82-9.
41. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE et al. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma* 2008 ; 64 : 9-14.
42. Davis JW, Davis JC, Bennink LD, Bilello JF, Kaups KL, Parks SN. Are automated blood pressure measurements accurate in trauma patients? *J Trauma* 2003 ; 55 : 860-3.
43. Baron BJ, Dutton RP, Zehtabchi S, Spanfelner J, Stavile KL, Khodorkovsky B et al. Sublingual capnometry for rapid determination of the severity of hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007 ; 62 : 120-4.
44. Convertino VA, Ryan KL, Rickards CA, Salinas J, McManus JG, Cooke WH et al. Physiological and medical monitoring for en route care of combat casualties. *J Trauma* 2008 ; 64 : s342-53.

