

Noradrénaline dans le choc hémorragique traumatique : entre prohibition et légitimité

Dr Tobias Gauss¹, Dr Arthur James², Dr Sophie Hamada³

1 Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon, HUPNVS, AP-HP, 100 Bld General Leclerc, 92110 Clichy

2 Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris

3 Département d'anesthésie-Réanimation, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, AP-HP, Paris, 78 Av General Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicetre

Auteur correspondant : Dr Tobias Gauss Email : tobias.gauss@aphp.fr

Aucun conflit d'intérêt

Points Essentiels

- L'utilisation d'amines vasopressives dans le contexte du choc hémorragique n'est à ce jour pas basé sur un niveau de preuve élevée.
- La noradrénaline semble présenter un intérêt tant pour le maintien de la perfusion tissulaire que dans le maintien de l'homéostasie de la paroi vasculaire.
- En cas d'usage de vasopresseur le niveau de pression artérielle idéale n'est pas connu, mais il est recommandé de respecter les recommandations en vigueur.
- L'administration de noradrénaline doit impérativement être accompagné d'une expansion volémique titrée.

I. Introduction

Le choc hémorragique reste un des défis de la prise en charge des patients traumatisés sévères. La mortalité de cette pathologie reste élevée en particulier pour les hémorragies du torse non-compressibles [1]. Pour répondre à ce défi, les vasopresseurs¹ et en particulier la Noradrénaline (NAD) sont, pour beaucoup de médecins, des éléments importants de l'arsenal thérapeutique. L'actualisation des recommandations françaises et européennes pour la gestion du choc hémorragique préconise d'utiliser la NAD en deuxième intention dans les cas où l'expansion volémique ne permet pas d'atteindre les objectifs de pression artérielle [2] [3].

L'utilisation de la NAD reste cependant dans cette indication beaucoup plus controversée que ne le laissent paraître les pratiques cliniques quotidiennes en France. L'objet de cette actualisation est de mettre en perspective cette controverse.

II. Eléments de Physiopathologie

a) La Noradrénaline

La NAD est une hormone de la classe des vasopresseurs qui est libérée par les fibres nerveuses sympathiques post-ganglionnaires. Issue de la décarboxylation de la dopamine, elle peut être stockée au sein de granules péri-synaptiques qui, lors de l'arrivée d'un influx nerveux sympathique, libèrent leur contenu dans l'espace synaptique. Au niveau de la glande médullo-surrénale, la NAD peut être méthylée en adrénaline dont elle est un précurseur.

Après libération, elle agit en périphérie sur les récepteurs post-synaptiques alpha et dans une moindre mesure bêta. Les effets de la stimulation des récepteurs alpha diffèrent en fonction de leur localisation et on retiendra ici prioritairement : 1/ un effet majeur de contraction des muscles lisses en particulier au niveau des fibres vasculaires et 2/ un effet plus marginal au niveau du myocarde où ces récepteurs ont un effet inotrope (qui favorise l'intensité de la contraction myocardique) et chronotrope (qui accélère la fréquence cardiaque). L'importance de cet effet inotrope a été bien documentée dans le contexte du choc septique [4]. Les connaissances sur le choc septique [5] sont à transférer avec prudence au choc hémorragique

¹ Un amalgame est souvent fait dans la littérature entre les différentes molécules aux propriétés vasoactives. Pour éviter la confusion, le terme vasopresseur ne sera appliqué de façon générique que pour désigner un groupe de substances vasoactives, il ne sera pas appliqué pour faire mention de la NAD. Lorsqu'il sera fait mention d'une molécule particulière, celle-ci sera spécifiée.

pour lequel les données sont moins documentées [6].

b) Le choc hémorragique

La physiologie du choc hémorragique ne se résume pas à une perte de masse sanguine et de récents travaux suggèrent que nous ne sommes qu'au début du décodage de mécanismes complexes.

Il est connu, qu'au cours du choc hémorragique, l'organisme répond initialement de manière adaptée par une vasoconstriction intense [7]. Cette réponse neuro-humorale physiologique augmente le retour veineux, la perfusion coronaire et la contractilité myocardique [8]. Cette phase dite *de compensation* peut être suivie d'une *décompensation vasodilatatrice*. Celle-ci est probablement induite par une modulation des réponses immunitaires et inflammatoires (avec activation de cascades cytokiniques (Sharma) ainsi que par des phénomènes d'ischémie-reperfusion [9,10] [6]. Ces mécanismes semblent ensuite présenter un phénomène d'auto entretien. Il a en effet été constaté que même une transfusion précoce n'est pas en mesure de restaurer un tonus vasculaire normal [11]. Une revue récente présente ces phénomènes de manière détaillée [6].

c) La Noradrénaline dans le choc hémorragique

La littérature internationale a souvent mis en avant les effets délétères que pourrait avoir la NAD chez les patients en état de choc hémorragique d'origine traumatique. Les arguments en faveur de cette position sont les suivants : 1/ l'augmentation de la pression hydrostatique secondaire à la vasoconstriction pourrait menacer la stabilité des caillots et majorer l'hémorragie [12]; 2/ l'augmentation des pressions gauches et droites serait associée à un risque de surcharge [13] [14]; 3/ l'activation des récepteurs alpha, notamment au niveau myocardique, est susceptible d'accroître la consommation d'oxygène dans un contexte d'apports faibles et 4/ la vasoconstriction générée pourrait être une menace pour la perfusion de certains organes, en particulièrement dans le territoire splanchnique, dans un contexte où ces organes subissent déjà une redistribution des débits régionaux en réponse au choc [15] [16]².

² Sur le plan méthodologique, il est important de relativiser les résultats des études expérimentales anciennes [13] [15]. Ces études évaluaient la NAD dans des modèles hémorragiques sans expansion volémique préalable ou concomitante.

Pourtant la NAD présente de nombreuses caractéristiques susceptibles de faire d'elle une candidate utile au cours de la prise en charge d'un choc hémorragique. Son administration mime en effet la réponse physiologique initiale de l'organisme au choc et ferait ainsi d'elle une thérapie substitutive face à une réponse neuro-humorale épuisée et donc inefficace (phase vasodilatatrice du choc hémorragique) [7] [17]. Cette vasoconstriction compense aussi l'effet sympatholytique des médicaments sédatifs.

De plus, dans le choc septique, l'apport de NAD avec des objectifs pression artérielle moyenne (PAM) entre 50-65mmHg ne s'accompagne pas d'augmentation de la postcharge ni de la consommation d'oxygène [4].

d) Données issues de modèles animaux

Diverses expérimentations, menées sur modèles animaux, ne confirment pas ces effets délétères supposés de la NAD. Dans un modèle de choc hémorragique sur des souris, Harrois et al attestent du fait que le maintien d'une pression de perfusion élevée grâce à la NAD préserve, à l'examen microscopique in vivo, la microcirculation intestinale [18]. Plusieurs de ces modèles objectivent même un effet positif de l'utilisation de NAD sur la survie que ce soit en comparaison à une expansion volémique isolée [19], en association avec une expansion volémique [20] ou encore en association avec de l'utilisation de vasopressine [21].

e) Le concept de l'endothéliopathie

L'ensemble de l'endothélium pourrait être considéré comme un organe majeur de l'organisme avec un poids estimé aux alentours de 1 kilogramme et une surface estimée à 5000m² [22]. L'endothélium joue un rôle primordial dans la régulation de la vasomotricité, de la perméabilité vasculaire (transports de nutriments et fluides), ainsi que dans de nombreuses interactions vasculaires, tissulaires, immunologiques et inflammatoires.

L'endothélium est, à ce titre, la cible de nombreux processus pathologiques [22]. La couche qui le recouvre est appelée *Glycocalyx*. Ce *Glycocalyx* est composé d'une couche de protéines glycosylées (les protéoglycanes) qui couvre les cellules endothéliales. Un travail récent de Woodcock et al présente l'interaction de cette couche avec l'albumine plasmatique comme le substrat de la pression oncotique [23]. L'unité fonctionnelle « Albumine-Glycocalyx » fonctionnerait donc comme une entité qui augmente le coefficient de réflexion aux protéines (Figure 1).

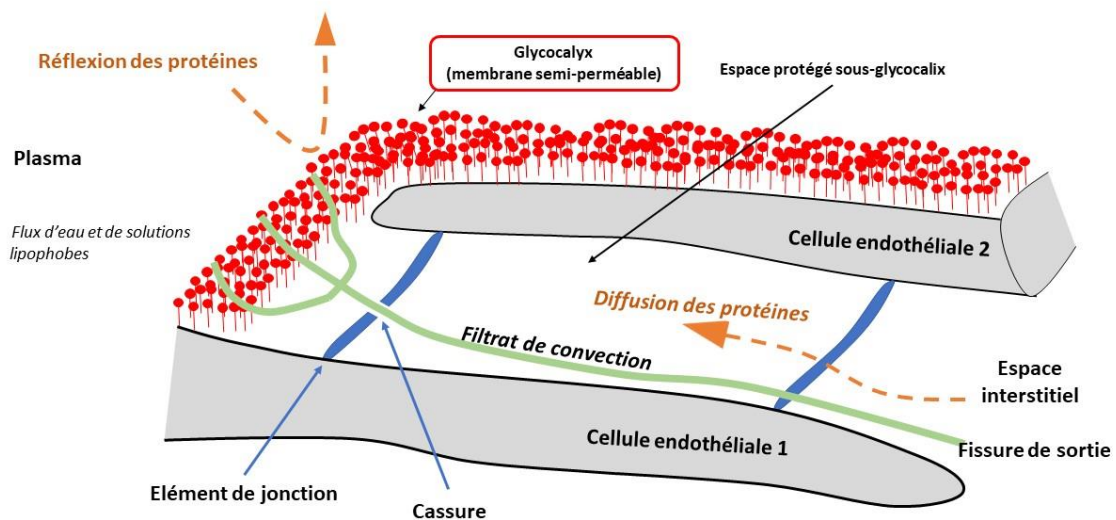


Figure 1, Schéma pour illustrer l'espace inter-endothélial couvert par le Glycocalix entre deux cellules endothéliales; la diffusion de protéines vers l'espace sous-glycocalix est inhibée par la convection filtrat en état d'équilibre; d'après Woodcock [23]

Des données émergent en faveur du concept d'*endothéliopathie induite par le choc* (SHINE – *Shock Induced Endotheliopathy*) [24]. De multiples facteurs semblent en effet conduire à la destruction de la surface endothéliale chez le traumatisés sévère en état de choc. Cette destruction pourrait être médiée par une altération du Glycocalix dans laquelle l'hypoxie, la réaction inflammatoire et l'hypotension auraient, en association, un rôle important. Cette dégradation du Glycocalix est responsable d'un accroissement de perméabilité de la surface endothéliale qui serait associée à un risque majoré de défaillances d'organes [24]. Les stigmates de cette dégradation sont mesurables dès la première l'heure qui suit l'agression par le dosage d'une molécule appelée *Syndecan-1* dont le dosage plasmatique est corrélé à la gravité du traumatisme ainsi qu'à la mortalité des traumatisés [25] [26].

Il a été mis en évidence que l'activation sympathique secondaire au choc, attestée par les variations du taux d'adrénaline plasmatique, est corrélée à la dégradation du Glycocalix [27]. Cette dégradation a elle-même été associée à l'existence de dysfonctions cellulaires et à un risque majoré de décès [28].

Il serait facile d'interpréter ces résultats comme un rationnel opposé à l'administration des vasopresseurs (et donc de NAD) dans le choc. La réalité semble pourtant plus complexe car ces effets ne sont pas reproduits par l'administration catécholamines exogènes [24]. Selon les pionniers du concept d'endothéliopathie, l'effet vasoconstricteur de la NAD pourrait même

avoir un effet bénéfique dans ce contexte en atténuant la fuite capillaire [23]. De nouvelles études seront nécessaires pour attester de l'exactitude de ces hypothèses.

III. Évidence clinique à disposition

a) L'hypotension permissive

Le concept d'hypotension permissive repose sur l'idée de tolérer une pression artérielle faible jusqu'au contrôle de l'hémostase. Plusieurs arguments invitent à ne pas adopter ce concept sans réserve :

1/ L'étude, qui continue à faire référence, pour défendre cette stratégie est celle de Bickell publiée en 1994 [29]. Cette étude monocentrique, dont les résultats n'ont jamais été répliqués, a attiré de nombreuses critiques méthodologiques [30–32] et ne concerne que des patients victimes de traumatismes pénétrants (surtout balistique). Sa validité externe paraît donc contestable. Les pratiques et stratégies ont considérablement changé depuis 1994. Le fait qu'il s'agisse de la seule étude randomisée publiée à ce jour sur le sujet conduit à ce que l'hypotension permissive figure dans une revue sur le choc hémorragique publiée en 2018 dans le NEJM [6]. L'étude de Bickell est référencée avec quatre autres par une revue systématique récente qui conclut à un bénéfice de l'hypotension permissive [33]. Ce résultat doit être interprété à la lumière du fait que ces études, toutes américaines, incluent majoritairement des traumatismes pénétrants et présentent un niveau important d'hétérogénéité. De plus, l'étude de Bickell, qui est la seule à être positive, représente de plus de 60% du poids dans l'estimation globale de l'effet traitement et elle l'influence donc très fortement.

2/ Il n'existe, à ce jour, aucune donnée de haut niveau de preuve, en faveur de cette stratégie pour les traumatismes fermés (non-pénétrant). Ce type de traumatisme, qui prédomine en Europe, a une physiopathologie différente de celle du choc hémorragique par traumatisme pénétrant.

3/ Les études publiées ont des objectifs de pression artérielle très hétérogènes dans les groupes interventionnels et les pressions ciblées dans les groupes de contrôle paraissent élevées [33] par rapport à ce qu'il est actuellement considéré comme pertinent [2,3].

4/ Le délai au bout duquel l'hypotension devient elle-même délétère n'est pas connu. Une étude expérimentale innovante incluant des cochons en état choc hémorragique à la suite d'un traumatisme non-pénétrant conclut qu'une hypotension permissive aurait, au-delà de 60 à 90 minutes, des conséquences tissulaires et métaboliques qui sont associées à une surmortalité [34]. Cette étude propose une approche *hybride* (*Hybrid Resuscitation*) qui implique de tolérer l'hypotension pendant une durée courte (qui correspondrait à la phase d'extraction) puis d'initier une réanimation à visée de perfusion d'organe. L'idée étant de minimiser les conséquences tissulaires du choc tout en évitant de viser des pressions artérielles excessives tant que l'hémostase n'est pas contrôlée. Ce résultat est particulièrement pertinent dans des contextes où les délais d'obtention de l'hémostase sont longs y compris au sein de systèmes *scoop and run* [1] et alors qu'environ 50% de patients meurent avant la première heure [35].

b) Les études observationnelles

Les études historiques ne sont pas en faveur de l'utilisation de la NAD dans le choc hémorragique [36,37]. Pourtant, le niveau de preuve qui leur est associé ne devrait pas permettre de guider la pratique clinique : absence de standardisation des molécules vasopressives utilisées, exclusion des morts des 24 premières heures (alors que plus de 90% des patients qui meurent d'un choc hémorragique décèdent au cours des premières 24h [38]), l'absence de standardisation des objectifs thérapeutiques, introduction des traitements souvent tardive et après apparition de défaillances d'organes, absence de standardisation de la prise en charge thérapeutique et absence de médicalisation préhospitalière. Une revue systématique basée sur ces études ainsi que sur des données observationnelles françaises [39,40] conclut d'ailleurs que le niveau de preuve n'est pas suffisant pour permettre de conclure [41].

Une publication récente [42], elle aussi basée sur des données observationnelles, permet une approche plus robuste de l'intérêt de l'usage de NAD chez les patients en choc hémorragique d'origine traumatique : 1/ les données sont multicentriques et issues d'un système de soins où indication et délai d'introduction de la NAD sont standardisés (précoce et en cas d'échec de l'expansion volémique) , 2/ la population n'est pas limitée aux survivants des 24 premières heures et 3/ l'usage d'un score de propension permet d'approcher une estimation de l'effet traitement indépendamment des variables qui ont conduit à l'introduction du traitement. Cette étude ne met pas en évidence de différences sur la mortalité hospitalière entre les patients qui

ont, ou pas, été traité avec de la NAD.

D'autres vasopresseurs sont actuellement l'objet d'intérêt dans le contexte du traumatisme sévère. Une étude prospective randomisée de collectif modeste datant de 2011 [43] propose par exemple l'administration de faibles doses de vasopressine (2,4 UI/h pour une durée de 5h à partir de l'arrivée au déchocage) en comparaison à un placebo chez des patients traumatisés en état de choc. Cette étude, négative sur son critère de jugement principal (mortalité à h24, groupe contrôle 23%, groupe expérimental 13%, $p = 0,28$), objective néanmoins une réduction des apports liquidiens au cours des premières 24 heures. Les résultats de l'étude européenne VITRIS qui étudie l'utilisation de la vasopressine dans le choc hémorragique sont attendus avec impatience [44].

IV. Vers une stratégie d'utilisation ?

Si la NAD est, en France, introduite précocement (que cela soit en préhospitalier ou déchocage) chez environ 50% des patients traumatisés en état de choc hémorragique (défini par la transfusion de quatre culots globulaires au plus au cours des six premières heures de prise en charge) [39,40]. Elle est, dans d'autres pays, souvent utilisée plus tard (que cela soit avant obtention de l'hémostase, au bloc opératoire ou en réanimation). Cette utilisation est mal documentée dans la littérature [45] et les données existantes sont complexes à interpréter. La définition du choc hémorragique n'y est, en effet, pas consensuelle et le choc pas toujours d'origine hémorragique chez les traumatisés sévères.

En l'attente de preuves de meilleure qualité et au vu des éléments présentés plus haut, il semble pertinent de proposer une utilisation précoce de la noradrénaline au cours de la prise en charge du choc hémorragique d'origine traumatique. Cette utilisation précoce paraît d'autant plus légitime que les délais jusqu'à obtention de l'hémostase dépassent souvent 60 à 90 minutes (à partir de l'impact) [1], que des molécules sédatives sympatholytiques sont fréquemment utilisées qu'une hypotension permissive prolongée au-delà de 60 minutes semble délétère (voir en haut).

Certains signes, évocateurs d'une réponse adaptative dépassée, pourraient inciter à l'introduction de NAD. Evoquons ici :

- Un échec de contrôle de pression artérielle après une expansion volémique de première intention.

- L'aggravation rapide des signes cliniques de choc.
- L'apparition d'anomalies du dosage de témoins d'hypoperfusion cellulaire comme lactate et le Base Excess. Un dosage délocalisé de ces paramètres semble d'abord particulièrement intéressant [46].

Il est important de préciser que l'introduction de NAD ne doit pas être considérée comme une thérapeutique substitutive à une expansion volémique titrée qui reste impérative et sera, au plus vite, constituée de produits sanguins labiles. Elle ne doit pas non plus retarder l'élément clef de la prise en charge qui est la réalisation de l'hémostase. La pose de cathéters centraux, par exemple, bien que certainement utile à l'administration et au monitoring du traitement, augmente significativement les délais de mise en condition avant départ au scanner ou au bloc opératoire y compris dans des centres experts (+ 10 à 15mn) [47]. Ces cathéters ne devront donc être envisagés que dans le cas où ils ne retardent pas l'acte d'hémostase ou abandonnés si la pose est trop chronophage. La NAD peut être administrée initialement par voie périphérique en évitant des doses élevées et la pose d'une voie centrale n'est pas indispensable à la phase aigüe [48]. Un monitoring continu par pression artérielle invasive est lui à envisager dès que possible pour la qualité et le confort du pilotage des objectifs de pression.

L'introduction de NAD doit permettre de maintenir une pression de perfusion suffisante sans pour autant être excessive. Les recommandations françaises et européennes suggèrent en effet qu'une pression artérielle systolique cible comprise en 80 et 90mmHg en l'absence de traumatisme crânien est suffisante [2]. Une « stabilisation » hémodynamique sous NAD est une forme d'instabilité et ne doit en aucun cas conduire à limiter l'intensité du processus visant à réaliser l'hémostase.

Conclusion

L'usage de vasopresseurs et en particulier de NAD, y compris de manière précoce, paraît donc légitime dans le cadre du choc hémorragique d'origine traumatique. Le maintien d'une pression de perfusion ne doit pour autant être envisagé que comme un moyen de prévenir les conséquences de l'hypovolémie. Ainsi une stabilisation du patient sous vasopresseurs ne doit en aucun cas conduire à réduire les efforts entrepris pour obtenir le contrôle le plus précoce possible de l'hémorragie. Cet élément constitue en effet la priorité absolue au cours de la prise en charge du choc hémorragique.

Références

- [1] Alarhayem AQ, Myers JG, Dent D, Liao L, Muir M, Mueller D, et al. Time is the enemy: Mortality in trauma patients with hemorrhage from torso injury occurs long before the “golden hour.” *Am J Surg* 2016;212:1101–5. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.08.018.
- [2] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation* 2015;1:62–74. doi:10.1016/j.anrea.2014.12.007.
- [3] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care Lond Engl* 2016;20:100. doi:10.1186/s13054-016-1265-x.
- [4] Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth* 2018;120:517–24. doi:10.1016/j.bja.2017.11.065.
- [5] De Backer D, Pinsky M. Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why? *Br J Anaesth* 2018;120:421–4. doi:10.1016/j.bja.2017.11.069.
- [6] Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:1852–3. doi:10.1056/NEJMc1802361.
- [7] Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol* 1991;260:H305–318. doi:10.1152/ajpheart.1991.260.2.H305.
- [8] Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care Lond Engl* 2010;14:R142. doi:10.1186/cc9207.
- [9] Gupta B, Garg N, Ramachandran R. Vasopressors: Do they have any role in hemorrhagic shock? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33:3–8. doi:10.4103/0970-9185.202185.
- [10] Shenkar R, Coulson WF, Abraham E. Hemorrhage and resuscitation induce alterations in cytokine expression and the development of acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:290–7. doi:10.1165/ajrcmb.10.3.8117448.
- [11] Dalibon N, Schlumberger S, Saada M, Fischler M, Riou B. Haemodynamic assessment of hypovolaemia under general anaesthesia in pigs submitted to graded haemorrhage and retransfusion. *Br J Anaesth* 1999;82:97–103.
- [12] Nevin DG, Brohi K. Permissive hypotension for active haemorrhage in trauma. *Anaesthesia* 2017;72:1443–8. doi:10.1111/anae.14034.
- [13] Hakstian RW, Hampson LG, Gurd FN. Pharmacological agents in experimental hemorrhagic shock. A controlled comparison of treatment with hydralazine, hydrocortisone, and levarterenol (1-norepinephrine). *Arch Surg Chic Ill* 1960 1961;83:335–47.
- [14] Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Krismer AC, Voelckel WG, Konigsrainer A, Lindner KH, et al. Vasopressin improves survival in a porcine model of abdominal vascular injury. *Crit Care Lond Engl* 2007;11:R81. doi:10.1186/cc5977.
- [15] Hershey SG, Mazzia VD, Altura BM, Gyure L. Effects of Vasopressors on the microcirculation and on survival in hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 1965;26:179–89.

- [16] Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology* 2004;100:434–9.
- [17] Myburgh J. Norepinephrine: more of a neurohormone than a vasopressor. *Crit Care Lond Engl* 2010;14:196. doi:10.1186/cc9246.
- [18] Harrois A, Baudry N, Huet O, Kato H, Dupic L, Lohez M, et al. Norepinephrine Decreases Fluid Requirements and Blood Loss While Preserving Intestinal Villi Microcirculation during Fluid Resuscitation of Uncontrolled Hemorrhagic Shock in Mice. *Anesthesiology* 2015;122:1093–102. doi:10.1097/ALN.0000000000000639.
- [19] Lee JH, Kim K, Jo YH, Kim KS, Lee CC, Kwon WY, et al. Early norepinephrine infusion delays cardiac arrest after hemorrhagic shock in rats. *J Emerg Med* 2009;37:376–82. doi:10.1016/j.jemermed.2008.07.004.
- [20] Poloujadoff M-P, 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. doi:10.1097/01.anes.0000281926.54940.6a.
- [21] Liu L, Tian K, Xue M, Zhu Y, Lan D, Peng X, et al. Small doses of arginine vasopressin in combination with norepinephrine “buy” time for definitive treatment for uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock Augusta Ga* 2013;40:398–406. doi:10.1097/SHK.0000000000000036.
- [22] Aird WC. Endothelium in health and disease. *Pharmacol Rep PR* 2008;60:139–43.
- [23] Woodcock T. Plasma volume, tissue oedema, and the steady-state Starling principle. *BJA Educ* 2017;17:74–8. doi:10.1093/bjaed/mkw035.
- [24] Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care* 2017;21. doi:10.1186/s13054-017-1605-5.
- [25] Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:503–10. doi:10.1097/MCC.0000000000000466.
- [26] Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, Peng Z, Pati S, Park PW, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PloS One* 2011;6:e23530. doi:10.1371/journal.pone.0023530.
- [27] Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:293–301. doi:10.1097/TA.0000000000001304.
- [28] Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Traumatic Endotheliopathy: A Prospective Observational Study of 424 Severely Injured Patients. *Ann Surg* 2017;265:597–603. doi:10.1097/SLA.0000000000001751.
- [29] 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. doi:10.1056/NEJM199410273311701.
- [30] Carli PA, de la Coussaye JE, Riou B. Immediate versus delayed fluid resuscitation in patients with trauma. *N Engl J Med* 1995;332:682; author reply 682–683.
- [31] Lessard MR, Brochu JG, Brisson J. Immediate versus delayed fluid resuscitation in patients with trauma. *N Engl J Med* 1995;332:682; author reply 682–683.
- [32] Siegel JH. Immediate versus delayed fluid resuscitation in patients with trauma. *N Engl J Med* 1995;332:681; author reply 682–683. doi:10.1056/NEJM199503093321013.

- [33] Tran A, Yates J, Lau A, Lampron J, Matar M. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84:802–8. doi:10.1097/TA.0000000000001816.
- [34] Garner J, Watts S, Parry C, Bird J, Cooper G, Kirkman E. Prolonged permissive hypotensive resuscitation is associated with poor outcome in primary blast injury with controlled hemorrhage. *Ann Surg* 2010;251:1131–9. doi:10.1097/SLA.0b013e3181e00fcb.
- [35] Oyeniyi BT, Fox EE, Scerbo M, Tomasek JS, Wade CE, Holcomb JB. Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. *Injury* 2017;48:5–12. doi:10.1016/j.injury.2016.10.037.
- [36] Plurad DS, Talving P, Lam L, Inaba K, Green D, Demetriades D. Early vasopressor use in critical injury is associated with mortality independent from volume status. *J Trauma* 2011;71:565–70; discussion 570-572. doi:10.1097/TA.0b013e3182213d52.
- [37] 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. doi:10.1097/TA.0b013e31815dd029.
- [38] Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:471–82. doi:10.1001/jama.2015.12.
- [39] Gauss T, Hamada S. Prehospital use of norepinephrine does not reduce total amount of prehospital fluid in hemorrhagic shock. *Intensive Care Med.*, vol. 2011, Berlin: Springer; 2011, p. S151.
- [40] Hamada S, Gauss T, Harrois A. Prehospital control of systolic arterial pressure in haemorrhagic shock. *Intensive care medicine*. *Intensive Care Med.*, vol. 2012 S26, Lisbon: Springer; n.d., p. S26.
- [41] Hylands M, Godbout M-P, Mayer SK, Fraser WD, Vanasse A, Leclair M-A, et al. Vasopressor use following traumatic injury – A single center retrospective study. *PLOS ONE* 2017;12:e0176587. doi:10.1371/journal.pone.0176587.
- [42] Gauss T, Gayat E, Harrois A, Raux M, Follin A, Daban J-L, et al. Effect of early use of noradrenaline on in-hospital mortality in haemorrhagic shock after major trauma: a propensity-score analysis. *Br J Anaesth* 2018;120:1237–44. doi:10.1016/j.bja.2018.02.032.
- [43] Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Jonas RB, Dent DL, Michalek JE. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World J Surg* 2011;35:430–9. doi:10.1007/s00268-010-0875-8.
- [44] Lienhart HG, Wenzel V, Braun J, Dörge V, Dünser M, Gries A, et al. [Vasopressin for therapy of persistent traumatic hemorrhagic shock: The VITRIS.at study]. *Anaesthesist* 2007;56:145–8, 150. doi:10.1007/s00101-006-1114-4.
- [45] Hamada SR, Gauss T, Pann J, Dünser M, Leone M, Duranteau J. European trauma guideline compliance assessment: the ETRAUSS study. *Crit Care Lond Engl* 2015;19:423. doi:10.1186/s13054-015-1092-5.
- [46] Raux M, Le Manach Y, Gauss T, Baumgarten R, Hamada S, Harrois A, et al. Comparison of the Prognostic Significance of Initial Blood Lactate and Base Deficit in Trauma Patients. *Anesthesiology* 2017;126:522–33. doi:10.1097/ALN.0000000000001490.

- [47] Hamada SR, Fromentin M, Ronot M, Gauss T, Harrois A, Duranteau J, et al. Femoral arterial and central venous catheters in the trauma resuscitation room. *Injury* 2018;49:927–32. doi:10.1016/j.injury.2018.03.026.
- [48] Ricard J-D, Salomon L, Boyer A, Thiery G, Meybeck A, Roy C, et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013;41:2108–15. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a42c5.