



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Conséquences systémiques des brûlures étendues

Systemic consequences of extensive burns

L. Bargues*, T. Leclerc, N. Donat, P. Jault

Centre de traitement des brûlés, hôpital d'instruction des armées Percy, 101,
avenue Henri-Barbusse, 92141 Clamart, France

Reçu le 22 septembre 2009 ; accepté le 25 septembre 2009
Disponible sur Internet le 30 octobre 2009

MOTS CLÉS

Brûlures ;
Physiopathologie ;
Inflammation ;
Inhalation de fumées

KEYWORDS

Burns;
Physiopathology;
Inflammation;
Inhalation injury

Résumé Les brûlures étendues provoquent de nombreuses dysfonctions d'organe. Le point commun essentiel en physiopathologie est l'intense et prolongé syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) après brûlure. Cette constatation repose sur de nombreuses études expérimentales et cliniques. Les protocoles de réanimation hydroélectrolytique sont issus des connaissances récentes des mécanismes du choc chez le brûlé. Les modifications vasculaires avec une hyperperméabilité capillaire et l'effet des médiateurs de l'inflammation conduisent à l'état de choc. Les nombreux composants toxiques des fumées expliquent les lésions respiratoires complexes après inhalation. Différentes stratégies visant à modifier la réponse métabolique après brûlure ont vu le jour. L'objectif de la prise en charge des brûlés graves est de maintenir les grandes fonctions vitales et d'obtenir une couverture cutanée précoce.
© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Extensive burns induce many organ dysfunctions. The essential pathophysiologic event is an intense and prolonged systemic inflammatory response syndrome (SIRS). This evidence is based largely on experimental and clinical studies. Modern fluid resuscitation therapies are based on recent knowledge in the mechanisms of burn shock. Post-burn vascular changes with increased capillary permeability and inflammatory mediators lead to the shock. The toxic components of fire smoke explain the complex pulmonary injuries related to inhalation. Different strategies for attenuating post-burn hypermetabolism state have been recently developed. Goals in acute management of burns are to maintain vital organ function and to obtain early skin coverage.
© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les brûlures cutanées étendues, définies comme supérieures à 20% de la surface corporelle totale (SCT), s'accompagnent de perturbations majeures des grandes fonctions vitales. Ces perturbations sont observées à distance de la peau et s'expliquent en grande partie par

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : bargol@aol.com (L. Bargues).

le syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) secondaire à l'agression thermique. Nous décrivons les mécanismes physiopathologiques au niveau des différents organes et les particularités cliniques.

Conséquences inflammatoires

La réponse inflammatoire après brûlure est particulièrement intense et prolongée. Le syndrome inflammatoire présente une composante cellulaire et humorale.

Réponse cellulaire

La destruction thermique des cellules va être suivie par un afflux massif de polynucléaires dans les tissus brûlés. Des chemokines comme l'interleukine 8 (IL8), permettent la migration des polynucléaires, aussi bien au niveau de l'alvéole après brûlure respiratoire [1] qu'au niveau dermique après brûlure cutanée [2]. Les monocytes activés et les macrophages vont produire après une brûlure des cytokines et médiateurs de l'inflammation. Cette hyperactivité s'accompagne d'une diminution des fonctions immunitaires de ces cellules et ainsi d'une immunodépression chez les brûlés graves [3].

Réponse humorale

La brûlure grave est responsable d'une libération massive dans le sang de médiateurs issus des tissus brûlés et sécrétés par les monocytes/macrophages ou les lymphocytes T [4]. Ces médiateurs sont responsables au niveau cutané et viscéral de perturbations. Les médiateurs sont pro-inflammatoires (IL6, IL2, IL4, *tumor necrosis factor alpha* [TNF α], *interféron gamma* [IFN γ]) ou anti-inflammatoires (IL10, IL13) [5]. Après brûlure, les concentrations les plus élevées sont observées pour l'IL6, avec des valeurs très supérieures à celles de pathologies comme les méningites bactériennes [2]. Les pics d'IL6 sont comparables en valeur absolue aux taux observés dans l'état de choc hémorragique post-traumatique, mais la production se prolonge chez le brûlé pendant plusieurs semaines et jusqu'à excision complète et cicatrisation des brûlures [6]. L'IL6 entretient le SIRS en stimulant la production hépatique de protéines de l'inflammation comme la C-réactive protéine (CRP) qui reste élevée dans le plasma [2] et dans les biopsies des brûlures [7] pendant plusieurs semaines, même en l'absence de complication infectieuse. Le TNF α et l'IFN γ stimulent la production des diverses cytokines et vont aussi agir directement sur des organes cibles comme le myocarde (effet inotrope négatif), les vaisseaux (vasodilatation) ou le muscle (catabolisme) [8]. Le TNF α plasmatique augmente après brûlure et atteint des taux très élevés en cas de complication infectieuse [9]. Les cytokines anti-inflammatoires comme l'IL10 [9] ou l'IL13 [2] agissent en diminuant la production des autres cytokines et du TNF α [10]. Cette contre-régulation met aussi en jeu des protéines comme l'ubiquitine, produite après traumatisme ou brûlure et visant à limiter l'action des cytokines pro-inflammatoires [11]. Le profil inflammatoire du brûlé évolue selon l'importance de ces deux processus antagonistes, pro- et anti-inflammatoires

[8]. La prépondérance des mécanismes anti-inflammatoires entraîne une baisse de l'immunité et favorise les infections chez le traumatisé ou le brûlé grave [12].

À l'image de la prédisposition génétique à développer un sepsis grave, il existerait une modification particulière sur l'ADN (gène régulant la production du TNF α sur le chromosome 6) des victimes décédant après des brûlures étendues [13].

Conséquences cardiovasculaires

Choc hypovolémique

Physiopathologie

Deux mécanismes vont apparaître dans les premières minutes après la brûlure : l'hyperperméabilité capillaire (en zone brûlée et non brûlée) et l'hypoprotidémie. Les conséquences de ces deux perturbations seront, d'une part, l'hypovolémie et, d'autre part, l'apparition précoce d'un syndrome œdémateux. L'hyperperméabilité est une conséquence directe des médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, la bradykinine, la *platelet activating factor* (PAF) [14]. Les radicaux libres issus de l'ischémie-reperfusion tissulaire participent à l'hyperperméabilité et les antioxydants comme la vitamine C ont même été évalués cliniquement pour réduire l'œdème post-brûlure [15]. La fuite de plasma (pendant 48 à 72 heures après la brûlure) et de protéines (surtout les huit à 12 premières heures) du secteur intravasculaire vers le tissu interstitiel est modifiée par une vasoconstriction adrénergique initiale dans toute la microcirculation qui limite la surface d'échange, mais a pour effet indésirable d'augmenter la pression hydrostatique intracapillaire [16]. La fuite des protéines dans l'espace interstitiel a deux conséquences : une hypoprotidémie avec baisse de la pression oncotique plasmatique, une augmentation de la pression oncotique interstitielle qui entretient la fuite liquidienne. Lund et al. ont identifié une force mécanique d'aspiration, du capillaire vers le tissu brûlé dénaturé par la destruction de sa structure en protéoglycane, suite à la négativation de la pression hydrostatique interstitielle [16]. Les changements des forces transcapillaires et l'œdème qui en résulte sont plus importants dans les brûlures dermiques profondes (troisième degré) [17]. Le drainage lymphatique à faible débit ne permet pas une résorption rapide de l'œdème tissulaire, qui persiste et compromet la cicatrisation.

Conséquences cliniques

Le choc initial du brûlé grave (brûlures supérieures à 20% de la SCT) est cliniquement un choc hypovolémique par plasmorragie interne dans tous les tissus et par plasmorragie extériorisée (exsudation des brûlures). Il se définit à partir des mesures hémodynamiques habituelles : tachycardie (> 120 bat/min), hypotension (pression artérielle moyenne inférieure à 70 mmHg), baisse des pressions de remplissage des cavités cardiaques (pression veineuse centrale inférieure à 8–10 cmH₂O ; pression capillaire pulmonaire inférieure à 10–12 cmH₂O), index cardiaque diminué (< 3 L/min/m²) et résistances vasculaires systémiques indexées élevées (> 800 dyn s/cm²), baisse de la saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO₂ < 65%) [18].

On dispose d'une bonne connaissance de ce choc suite aux diverses explorations chez le brûlé par thermodilution transpulmonaire [19], doppler œsophagien ou cathétérisme cardiaque droit [20], échographie cardiaque transœsophagienne [21].

Choc cardiogénique

Physiopathologie

Une dépression myocardique accompagne la phase hypovolémique du choc chez le brûlé. Cette dysfonction s'apparente à celle connue lors des périodes aiguës inflammatoires des pathologies graves en réanimation [22]. Le mécanisme de cette dysfonction ventriculaire est inconnu. On évoque chez le brûlé un mécanisme ischémique ou un processus inflammatoire atteignant la fibre myocardique [23].

Conséquences cliniques

La dépression ventriculaire gauche, habituellement focale en échocardiographie trans-œsophagienne (ETO), est difficile à isoler dans ce contexte hémodynamique perturbé par l'hypovolémie et la réaction adrénérergique importante [23].

Choc hyperkinétique

Physiopathologie

À la soixante-douzième heure, le choc hypovolémique, traité par les protocoles habituels de remplissage vasculaire fait place à un choc hyperkinétique [24]. Ce dernier est lié à une vasoplégie d'origine inflammatoire (SIRS) et à une réaction adrénérergique qui se prolonge plusieurs semaines après la brûlure. Les médiateurs impliqués sont l'IL6 [25] et le monoxyde d'azote (NO) qui induit une vasoplégie dans la microcirculation en zone saine et brûlée [26].

Conséquences cliniques

Le choc hyperkinétique se caractérise quelle que soit la méthode d'exploration employée par les paramètres suivants : tachycardie (> 120 bat/min), hypotension (pression artérielle moyenne inférieure à 70 mmHg), index cardiaque élevé (> 3 L/min/m²) et résistances vasculaires systémiques indexées effondrées (< 800 dyn s/cm²) [25]. L'hémodynamique suite à la réaction adrénérergique est mieux connue depuis l'utilisation prolongée en pratique courante des bêtabloquants chez le brûlé afin de réduire l'hypermétabolisme et d'améliorer l'état nutritionnel [27].

Conséquences respiratoires

Après inhalation de fumées

Physiopathologie

Atteinte des voies aériennes. Toutes les voies aériennes (supérieures, trachée, bronches) sont atteintes par les composants des fumées. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'atteinte de l'arbre respiratoire.

Voies aériennes supérieures (VAS). Les VAS ont pour but d'absorber la chaleur de l'air inhalé et de protéger ainsi les voies aériennes pulmonaires. Ces capacités d'humidification

et de tamponnement thermique peuvent être dépassées [28]. L'effet thermique direct sur les muqueuses respiratoires est suivi d'un œdème. L'apparition de l'œdème est aussi liée à l'hyperperméabilité capillaire d'origine inflammatoire comme dans les tissus brûlés ou non brûlés [14].

Trachée. La trachée est atteinte essentiellement par les agents chimiques issus de la combustion des matériaux. Ces caustiques (acides, aldéhydes, dérivés chlorés et soufrés) se déposent avec les suies sur la muqueuse humide et détruisent l'épithélium respiratoire [29].

Bronches. L'inhalation chimique se complique de bronchospasme [30]. Un état inflammatoire avec hyperhémie de la muqueuse bronchique s'installe après l'inhalation de toxiques. Cet hyperdébit sanguin dans la circulation bronchique véhicule les cellules et les médiateurs de l'inflammation [31]. L'obstruction des bronches distales (par l'œdème, les nécroses et hémorragies, les suies) entraîne des microatélectasies et des inégalités du rapport ventilation/perfusion [32]. La production de NO lors de la cascade inflammatoire conduit à l'hypoxie en inhibant la vasoconstriction hypoxique et en aggravant les inhomogénéités entre ventilation et perfusion [33].

Atteinte de l'alvéole. Après exposition aux fumées, l'alvéole est le siège d'une réaction inflammatoire locale intense [1]. L'afflux de polynucléaires neutrophiles est suivi d'une production locale de cytokines, d'une hyperperméabilité capillaire pulmonaire et d'exsudation intra-alvéolaire. L'analyse du liquide de lavage bronchoalvéolaire chez des victimes avec brûlures respiratoires montre une élévation de marqueurs comme l'IL8 [34]. La destruction du surfactant par ces mécanismes inflammatoires et toxiques conduit au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec un collapsus alvéolaire et une baisse de la compliance pulmonaire [35].

Atteinte systémique. Les fumées contiennent des gaz comme le monoxyde de carbone (CO) et les cyanures (CN) qui ont une toxicité systémique responsable d'hypoxie cellulaire sur les organes nobles comme le système nerveux central ou le myocarde [36]. L'hypoxie se fait par défaut de transport (CO fixé sur l'hémoglobine) ou d'utilisation cellulaire (CN bloquant le métabolisme mitochondrial) [37]. L'intoxication aux CN induit une acidose lactique : le taux de lactates plasmatiques est corrélé aux taux de CN plasmatiques [38].

Conséquences cliniques

L'incidence des inhalations de fumées d'incendie augmente avec la surface cutanée brûlée (exprimée en pourcentage de SCT). Si moins d'un quart des brûlés légers (brûlures inférieures à 20 % SCT) ont une atteinte respiratoire associée, la majorité des brûlés graves (brûlures supérieures à 50 % SCT) ont inhalé des fumées [39]. Les lésions muqueuses des VAS et de la trachée sont visibles précocement en fibroscopie, dans les heures suivant l'inhalation de fumées [40].

La détresse respiratoire après inhalation de fumées peut être précoce par œdème des VAS ou retardée de quelques heures par atteinte chimique de la trachée et des bronches [41]. Les signes cliniques orientent vers une atteinte respiratoire haute (dysphonie, bradypnée inspiratoire avec cornage) et/ou basse (toux, encombrement, expectorations noirâtres, sibillances, dyspnée expiratoire) [40].

Sans inhalation de fumées

Physiopathologie

Les brûlures du troisième degré du tronc (thorax et/ou abdomen) se rétractent, diminuent la compliance pariétale thoracique et créent un syndrome restrictif [42].

Conséquences cliniques

Les brûlures circulaires du tronc au troisième degré (brûlures sèches, carbonnées, insensibles, brunes, sans vitropression) compriment la cage thoracique qui est immobile et rigide. La ventilation spontanée ou mécanique sous respirateur devient impossible. Des incisions de décharge thoraciques permettent de rétablir une mécanique ventilatoire normale [43].

Conséquences métaboliques

Physiopathologie

Hypermétabolisme

La sécrétion intense et prolongée de catécholamines endogènes est le mécanisme principal de l'hypermétabolisme chez le brûlé [27]. Cet état d'éréthisme cardiaque et de catabolisme se prolonge plusieurs semaines [44]. Les médiateurs de l'inflammation participent au dérèglement métabolique. Les taux des cytokines sont corrélés à l'élévation du métabolisme basal et de la température centrale [45].

Métabolisme protéique et lipidique

Le catabolisme musculaire et la protéolyse sont liés aux effets des hormones du stress (cortisol, glucagon) et des catécholamines. La production hépatique de protéines est orientée vers les protéines de l'inflammation (C-réactive protéine, haptoglobine, α_2 macroglobuline) au détriment des autres protéines comme l'albumine. Le turn-over protéique (production et destruction) est accéléré et déséquilibré vers le catabolisme [46]. L'intensité de la réponse adrénergique conditionne aussi la lipolyse [47].

Hyperglycémie

Une hyperglycémie apparaît sous l'effet des hormones de l'agression et du stress [48]. L'hyperglycémie est associée comme chez le patient agressé à une élévation des taux d'insuline et une résistance tissulaire à l'insuline [49].

Conséquences cliniques

La réponse inflammatoire systémique (SIRS) s'accompagne d'une élévation de la température centrale du brûlé à la phase aiguë (température constamment supérieure à 38,5 °C même en l'absence de pathologie infectieuse associée). Cette hyperthermie rend plus difficile au quotidien le diagnostic d'infection.

L'hypermétabolisme expose le brûlé grave au risque de dénutrition et de perte de poids importante. La conduite de la nutrition artificielle est bien définie dans des recommandations [50]. L'objectif de cette

nutrition (entérale, précoce, agressive et prolongée) est d'éviter les complications de la dénutrition que sont l'immunodépression, la susceptibilité aux infections nosocomiales et le retard de cicatrisation des greffes cutanées [51]. La grande innovation dans la prise en charge nutritionnelle a été la modulation de la réponse adrénergique après brûlure par les bêtabloquants [27].

Conséquences digestives et hépatiques

Une atteinte intra-abdominale aiguë et chirurgicale complique environ 6 % des patients admis en centre des brûlés [52]. Deux pathologies sont majoritairement retrouvées : le syndrome compartimental abdominal (SCA) et l'ischémie aiguë mésentérique.

Physiopathologie

Intestins

Dans l'état de choc hypovolémique du brûlé ou lors de l'emploi de vasopresseurs dans le choc septique, une vasoconstriction splanchnique délétère apparaît. Cette ischémie splanchnique compromet l'intégrité de la muqueuse digestive qui ne protège plus l'organisme de la translocation et de la diffusion des entérobactéries et des endotoxines. Le tube digestif devient une source de production de cellules activées et de médiateurs de l'inflammation [53].

L'ischémie mésentérique (évoluant vers la perforation digestive et la péritonite) est une complication des grands états de choc avec ischémie de la muqueuse digestive sous l'effet des vasopresseurs. Le SCA est une complication définie par une élévation de la pression intra-abdominale suite à une constriction pariétale par des brûlures du troisième degré et/ou à un remplissage vasculaire massif à la phase aiguë. Ce risque augmente avec les cristalloïdes et diminue avec les macromolécules qui permettent de réduire les volumes perfusés [54]. L'hyperpression est responsable d'une insuffisance respiratoire par diminution de la compliance, d'une ischémie splanchnique avec risque d'infarctus mésentérique, d'insuffisance rénale anurique et d'une baisse du débit cardiaque [42].

Foie et voies biliaires

Le brûlé peut développer, comme tout malade de réanimation, une cholécystite alithiasique. Le risque serait élevé en raison des facteurs de risque accumulés (déshydratation, morphiniques à fortes doses, sepsis) [55].

Au niveau hépatique, les perturbations essentielles sont métaboliques et concernent la production de protéines de l'inflammation. Une atteinte hépatique non spécifique est retrouvée dans le syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) du brûlé [56].

Conséquences cliniques

Le SCA est défini par une mesure de la pression vésicale supérieure à 30 cmH₂O associée à une défaillance digestive, rénale, hémodynamique ou respiratoire [42]. La présentation clinique initiale la plus fréquente chez le brûlé est la

persistance d'une oligurie non expliquée par une volémie normalisée après un protocole de remplissage bien suivi.

La prise en charge des cholécystites doit tenir compte des brûlures abdominales qui peuvent rendre difficiles les échographies et compliquer le drainage percutané, voire l'abord chirurgical.

Conséquences neurologiques

Physiopathologie

La douleur liée aux brûlures comporte plusieurs composantes. À la phase initiale, les voies habituelles nociceptives sont mises en action. À la phase tardive, après répétitions des pansements et des chirurgies interviennent des phénomènes d'hyperalgésie secondaire et de douleurs neuropathiques par atteinte thermique directe des terminaisons nerveuses [57]. La brûlure cutanée ne perturbe pas, en dehors des intoxications, le système nerveux central.

Conséquences cliniques

L'intensité des douleurs diminue avec la profondeur des brûlures : les lésions du deuxième degré profond ou du troisième degré entraînent moins de douleur que les lésions du deuxième degré superficiel qui respectent l'intégrité des terminaisons nerveuses dermiques.

Le brûlé grave doit avoir un état de conscience normal à la prise en charge. Toute altération de la conscience doit faire rechercher un traumatisme crânien associé ou une intoxication par psychotropes, alcool, CO ou CN [43].

Conséquences rénales

Physiopathologie

Quatre circonstances de survenue d'insuffisance rénale aiguë sont classiquement retrouvées : l'hypovolémie à la phase aiguë compliquée de nécrose tubulaire aiguë, l'ischémie splanchnique sur un SCA, la rhabdomyolyse après brûlure électrique, le sepsis et la néphrotoxicité des antibiotiques [58]. La myoglobulinurie après électrisation précipite dans les tubules rénaux en l'absence de débit urinaire suffisant et d'alcalinisation.

Conséquences cliniques

Les conditions de l'accident électrique et la présentation clinique (oligurie avec urines sombres couleur porto, portes d'entrée cutanée du courant) orientent d'emblée vers un traitement préventif de l'insuffisance rénale. Le dépistage du SCA par mesure systématique de la pression intravasculaire permet de limiter la survenue d'insuffisance rénale [58]. En cas de nécrose tubulaire aiguë, le patient présente une hypovolémie et un syndrome œdémateux secondaire au remplissage vasculaire et à l'hyperperméabilité capillaire. L'hémodiafiltration veino-veineuse continue trouve ici une place de choix pour dialyser et soustraire de grands volumes [59].

Conséquences hématologiques

Physiopathologie

Les trois lignées sanguines et la coagulation subissent des perturbations majeures au cours de l'évolution du brûlé grave [60].

Érythrocytes

L'hémococoncentration des premières heures avec polyglobulie fait vite place à un état d'anémie chronique. Celle-ci est secondaire à une hémolyse thermique dans les tissus brûlés, aux saignements périopératoires, à la baisse de production médullaire par inhibition de l'érythropoïèse liée à l'inflammation systémique, et ce malgré des taux élevés d'érythropoïétine [61].

Plaquettes

Une thrombopénie apparaît initialement par hémodilution et consommation locale dans les microthromboses des brûlures. Une thrombocytose s'installe à partir de la troisième semaine dans un contexte inflammatoire chronique [62].

Leucocytes

Une leucopénie toxique complique l'utilisation locale de silver sulfadiazine (agent antibactérien argentique et antibiotique sulfamide) appliquée lors des pansements des brûlures. Comme détaillé précédemment, les leucocytes sont les éléments clefs de la réponse inflammatoire et du SIRS.

Coagulation

Après une période initiale d'hémodilution avec baisse des facteurs de la coagulation, un état d'hypercoagulabilité s'installe durablement avec élévation des facteurs (normalisation du temps de prothrombine) et diminution des protéines antithrombotiques (antithrombine III, protéines S et C) [63]. Cet état peut décompenser vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) à l'occasion d'un sepsis ou d'un SDMV [64].

Conséquences cliniques

Ces perturbations entraînent une consommation importante de produits sanguins chez le brûlé [61]. La phase précoce après brûlure est dominée par une baisse de toutes les lignées du sang avec leurs conséquences cliniques (anémie, saignement par thrombopénie, hypocoagulabilité). La phase secondaire est marquée par une hypercoagulabilité avec un risque thromboembolique élevé.

Conclusion

La brûlure étendue se caractérise par un processus local complexe de cicatrisation, mais aussi par des manifestations systémiques intéressantes tous les organes. Le point commun entre toutes les altérations des grandes fonctions est la réponse inflammatoire systémique chez le brûlé qui se distingue des autres pathologies de réanimation par son intensité et sa durée. L'atteinte respiratoire reste la plus

complexe sur le plan physiopathologique en raison des effets multiples induits par l'inhalation de fumées d'incendie. Le concept le plus récent est le contrôle thérapeutique de l'hypermétabolisme du brûlé par des agents comme les bêtabloquants.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Wright MJ, Murphy JT. Smoke inhalation enhances early alveolar leukocyte responsiveness to endotoxin. *J Trauma* 2005;56:64–70.
- [2] Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Müling J, Dietrich F, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following burn injury. *Burns* 2002;28:535–42.
- [3] Schwacha MG. Macrophages and postburn immune dysfunction. *Burns* 2003;29:1–14.
- [4] Allgöwer M, Schoenenberger GA, Sparkes BG. Pernicious effectors in burns. *Burns* 2008;34:51–55.
- [5] Kowal-Vern A, Webster SD, Rasmusubban S, Casey L, Bauer K, Latenser BA, et al. Circulating endothelial cell levels correlate with pro inflammatory cytokine increase in the acute phase of thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:422–9.
- [6] Jastrow KM, Gonzalez EA, McGuire MF, Suliburk JW, Kozar RA, Iyengar A, et al. Early cytokine production risk Stratifies trauma patients for multiple organ failure. *J Am Coll Surg* 2009;3:320–31.
- [7] Van de Goot F, Krijnen PAJ, Begieneman MPV, Ulrich MMW, Middelkoop E, Niessen HWM. Acute inflammation is persistent locally in burn wounds: A pivotal role for complement and C-reactive protein. *J Burn Care Res* 2009;30:274–80.
- [8] Sherwood ER, Traber DL. The systemic inflammatory response syndrome. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier Ed; 2007. p. 292–309, chap 22.
- [9] Yamada Y, Endo S, Inada K, Nakae H, Nasu W, Taniguchi S, et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis receptor I, II levels in patients with severe burns. *Burns* 2000;26:239–44.
- [10] Yeh FL, Lin WL, Shen HD. Changes in circulating levels of an inflammatory cytokine interleukin 10 in burned patients. *Burns* 2000;26:454–9.
- [11] Majetschak M, Zetler S, Hostmann A, Sorell LT, Patel MB, Novar LT, et al. Systemic Ubiquitin release after blunt trauma and burns: association with injury severity, post traumatic complications, and survival. *J Trauma* 2008;64:586–98.
- [12] Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann Surg* 1997;226:450–60.
- [13] Shalhub S, Pham TN, Gibran NS, O'Keefe GE. Tumor necrosis factor gene variation and the risk of mortality after burn injury: a cohort study. *J Burn Care Res* 2009;30:105–11.
- [14] Demling RH. The burn edema process: Current concepts. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:207–27.
- [15] Horton JW. Free radicals and lipid peroxydation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology* 2003;189:75–88.
- [16] Lund T, Onarheim H, Reed RK. Pathogenesis of oedema formation in burn injuries. *World J Surg* 1992;16:2–9.
- [17] Shimzu S, Tanaka H, Sakaki S, Yukiokita T, Matsuda H, Shimazaki S. Burn depth affects dermal interstitial fluid pressure, free radical production and serum histamine levels in rats. *J Trauma* 2002;52:683–7.
- [18] Chung KK, Blackbourne LH, Wolf SE, White CE, Renz EM, Cancio LC, et al. Evolution of burn resuscitation in Operation Iraqi Freedom. *J Burn Care Res* 2006;27:606–11.
- [19] Holm C, Mayr M, Tegeler J, Hörbrandt F, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, et al. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns* 2004;30:798–807.
- [20] Kim K, Kwok I, Chang H, Han T. Comparison of cardiac outputs of major burn patients undergoing extensive early escharectomy: esophageal Doppler monitor versus thermodilution pulmonary artery catheter. *J Trauma* 2004;57:1013–7.
- [21] Wang GY, Ma B, Tang HT, Zhu SH, Lu J, Wei W, et al. Esophageal echo-doppler monitoring in burn shock resuscitation: are hemodynamic variables the critical standard guiding fluid therapy? *J Trauma* 2008;65:1396–401.
- [22] Bailen MR. Reversible myocardial dysfunction in critically ill: a review. *Crit Care Med* 2002;30:1280–90.
- [23] Bak Z, Sjöberg F, Eriksson O, Steinvall I, Janerot-Sjöberg B. Cardiac dysfunction after burns. *Burns* 2008;34:603–9.
- [24] Tricklebank S. Modern trends in fluid therapy for burns. *Burns* 2009;35:757–67.
- [25] Gueugniaud PY, Berthin-Maghit M, Hirschauer C, Bouchard C, Vilasco B, Petit P. In the early stage of major burns there a correlation between survival, interleukin-6 levels, and oxygen delivery and consumption? *Burns* 1997;23:426–31.
- [26] Rawlingson A. Nitric oxide, inflammation and acute burn injury. *Burns* 2003;29:631–40.
- [27] Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001;345:1223–9.
- [28] Lv YG, Liu J, Zhang J. Theoretical evaluation of burns to the human respiratory tract due to inhalation of hot gas in the early stage of fires. *Burns* 2006;32:436–46.
- [29] McCall JE, Cahill TJ. Respiratory care of the burn patient. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:200–6.
- [30] Palmieri T. Use of β -agonists in inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:156–9.
- [31] Traber DL, Hawkins HK, Enkhbaatar P, Cox RA, Schmalstieg FC, Zwischenberger JB, et al. The role of bronchial circulation in the acute lung injury resulting from burns and inhalation injury. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:163–6.
- [32] Cancio LC, Batchinsky AI, Dubick MA, Park MS, Black IH, Gomez R, et al. Inhalation injury: pathophysiology and clinical care. Proceedings of a symposium conducted at the trauma institute of San Antonio, San Antonio, TX, USA on 28 March 2006. *Burns* 2007;33:681–92.
- [33] Sheridan RL, Hess D. Inhaled nitric oxide in inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:162–4.
- [34] Kurzius-Spencer M, Foster K, Littau S, Richey KJ, Clark BM, Sherrill D, et al. Tracheobronchial markers of lung injury in smoke inhalation victims. *J Burn Care Res* 2008;29:311–8.
- [35] Batchinsky AI, Martini DK, Jordan BS, Dick EJ, Fudge J, Baird CA, et al. Acute respiratory distress syndrome secondary to inhalation of chlorine gas in sheep. *J Trauma* 2006;60:944–57.
- [36] Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339:1603–8.
- [37] Kales SN, Christiani DC. Acute chemical emergencies. *N Engl J Med* 2004;350:800–8.
- [38] Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B, Trout B, Lapostolle F, Vicaut E, et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med* 2002;30:2044–50.
- [39] Suzuki M, Aikawa N, Kobayashi K, Higuchi R. Prognostic implications of inhalation injury in burn patients in Tokyo. *Burns* 2005;31:331–6.

- [40] Kawecki M, Wroblewski P, Sakiel S, Gawel S, Glick J, Nowak M, et al. Fiberoptic bronchoscopy in routine clinical practice in confirming the diagnosis and treatment of inhalation injury. *Burns* 2007;33:554–60.
- [41] Sheridan RL. *Burns. Crit Care Med* 2002;(30):S500–14.
- [42] Oda J, Ueyama M, Yamashita K, Inoue T, Harunari N, Ode Y, et al. Effects of escharotomy as abdominal decompression on cardiopulmonary function and visceral perfusion in abdominal compartment syndrome with burn patients. *J Trauma* 2005;59:368–73.
- [43] Grunwald TB, Garner WL. Acute burns. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:311e–9e.
- [44] Khorram-Sefat R, Behrendt W, Heiden A, Hettich R. Long-term measurements of energy expenditure in severe burn injury. *World J Surg* 1999;23:115–22.
- [45] De Bandt JP, Chollet-Martin S, Hervann A, Lioret N, du Roure LD, Lim SK, et al. Cytokine response to burn injury: relationship with protein metabolism. *J Trauma* 1994;36:624–8.
- [46] Hart DW, Wolf SE, Mlcak RP, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery* 2000;128:312–9.
- [47] Herndon DN, Nguyen T, Wolfe R. Lipolysis in burned patients is stimulated by β_2 receptor of catecholamines. *Arch Surg* 1994;129:1301–8.
- [48] Gore DC, Chinkes DL, Hart DW, Wolf SE, Herndon DN. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Crit Care Med* 2002;30:2438–42.
- [49] Duffy SL, Lagrone L, Herndon DN, Mileski WJ. Resistin and post burn insulin dysfunction. *J Trauma* 2009;66:250–4.
- [50] Prelack K, Dylewski M, Sheridan DL. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. *Burns* 2007;33:14–24.
- [51] Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:S42–58.
- [52] Markell KW, Renz EM, White CE, Albrecht ME, Blackburne LH, Park MS, et al. Abdominal complications after severe burns. *J Am Coll Surg* 2009;208:940–9.
- [53] Magnotti LJ, Deltch EA. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:383–91.
- [54] O'Mara MS, Slater H, Goldfarb W, Caushaj PF. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressure with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma* 2005;58:1011–8.
- [55] Arnoldo BD, Hunt JL, Purdue GF. Acute cholecystitis in burn patients. *J Burn Care Res* 2006;27:170–3.
- [56] Nguyen LN, Nguyen TG. Characteristics and outcomes of multiple organ dysfunction syndrome among severe-burn patients. *Burns* 2009;35:937–41.
- [57] Latarjet J. La douleur du brûlé. *Pathol Biol* 2002;50:127–33.
- [58] Steinvall I, Bak Z, Sjöberg F. Acute kidney injury is common, parallels organ dysfunction or failure, and carries appreciable mortality in patients with major burns: a prospective exploratory cohort study. *Crit Care* 2008;12(5):124.
- [59] Chung KK, Lundy JB, Matson JJ, Renz EM, White CE, King BT, et al. Continuous venovenous hemofiltration in severely burned patients with acute kidney injury: a cohort study. *Crit Care* 2009;13(3):R62.
- [60] Lawrence C, Atac B. Hematologic changes in massive burn injury. *Crit Care Med* 1992;20:1284–8.
- [61] Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, Cairns BA, Peck MD, Gamelli RL, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:1602–7.
- [62] Park MJ, Salinas J, Wade CE, Wang J, Martini W, Pusateri AE, et al. Combining early coagulation and inflammatory status improves prediction of mortality in burned and non burned trauma patients. *J Trauma* 2008;64:S188–94.
- [63] Niedermayr N, Schramm W, Kamolz L, Andel D, Römer W, Hoerauf K, et al. Antithrombin deficiency and its relationship to severe burns. *Burns* 2007;33:173–8.
- [64] Barret JP, Gomez PA. Disseminated intravascular coagulation: a rare entity in burn injury. *Burns* 2005;31:354–7.