

Actualités sur le choc hémorragique

Update on hemorrhagic shock

K. Asehnoune · A. Roquilly · A. Harrois · J. Duranteau

© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le choc hémorragique est caractérisé par une diminution du volume sanguin circulant avec une baisse du retour veineux. La réponse adaptative initiale consiste en une stimulation sympathique qui a pour but de redistribuer le volume sanguin résiduel vers les organes « protégés » (cerveau et cœur) aux dépens des circulations splanchniques, musculocutanées et rénales. Le remplissage vasculaire est la première thérapeutique à entreprendre avec un objectif de pression artérielle systolique (PAS) compris entre 80 et 100 mmHg et pression de perfusion cérébrale moyenne comprise entre 65 et 70 mmHg en cas de lésion cérébrale. Le remplissage vasculaire peut être réalisé par des cristalloïdes ou par des colloïdes. Le remplissage vasculaire massif présente des effets délétères. Dans le cadre de la réanimation à « petit volume », l'emploi de sérum salé hypertonique peut être discuté. L'hypotension profonde impose un recours précoce aux catécholamines (noradrénaline). La transfusion de concentrés globulaires (CG) doit être instaurée dès que possible, l'apport d'érythrocytes est obligatoire quand l'hémoglobine est inférieure à 7 g/dl. Des plasmas frais congelés (PFC) sont perfusés afin de maintenir un taux de prothrombine supérieur à 40 %. Le ratio d'emploi des CG et des PFC doit être proche d'un CG pour un PFC. La transfusion de plaquettes est nécessaire en dessous de 50 G/l en cas de choc hémorragique et de 100 G/l en cas de lésions intracrâniennes associées. L'emploi de fibrinogène est envisagé quand sa concentration sanguine est inférieure à 1,5 g/l. Une insuffisance surrénalienne est régulièrement mise en évidence au cours du choc traumatique. L'hydrocortisone (à la dose de stress de 200 mg/j) semble diminuer la morbidité de cette insuffisance surrénalienne.

Mots clés Choc hémorragique · Remplissage vasculaire · Noradrénaline · Transfusion · Concentré globulaire · Concentré plaquettaire · Plasma frais congelé

Abstract Hemorrhagic shock is characterized by a decreased circulating blood volume that leads to an alteration of the venous return. The initial adaptative response relies on a central sympathetic activation in an attempt to distribute the residual blood volume to the protected organs (brain and heart). At the opposite, splanchnic as well as muscular and kidney vasculature beds are sacrificed during the ischemic period. Volume resuscitation is the first therapeutic measure to undertake, with a systolic arterial pressure target of 80–100 mmHg and a mean cerebral perfusion pressure of 65–70 mmHg in the case of an associated brain injury. Massive fluid resuscitation is associated with a significant morbidity. Some authors advocated the early use of vasopressors (norepinephrine) along with a controlled volume resuscitation. In the setting of moderate-volume resuscitation, the use of hypertonic saline solution is encouraged. Red blood cells should be transfused as soon as possible, especially when hemoglobinemia is < 7 g/dl. Fresh frozen plasma (FFP) should be used to maintain a prothrombin ratio > 40%. A transfusion strategy using FFP and red blood cells at a 1:1 ratio is recommended. Platelet concentrates are used to maintain a platelet count > 50 G/l and > 100 G/l when traumatic brain injuries are associated. Fibrinogen treatment should be considered and systematically administered when fibrinogen concentration is < 1.5 g/l. An adrenal insufficiency is frequent, and a stress dose of 200 mg/day of hydrocortisone decreases morbidity after a traumatic shock.

Keywords Hemorrhagic shock · Volume resuscitation · Norepinephrine · Transfusion · Red blood cell pack · Fresh frozen plasma · Platelet concentrate

Introduction

Le choc hémorragique est caractérisé par une diminution du volume sanguin circulant qui entraîne une baisse du retour

K. Asehnoune (✉) · A. Roquilly
Service d'anesthésie-réanimation, CHU de Nantes,
1, place Alexis-Ricordeau, F-44093 Nantes cedex 01, France
e-mail : karim.asehnoune@gmail.com

A. Harrois · J. Duranteau
Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale,
centre hospitalier de Bicêtre,
F-94275 Le-Kremlin-Bicêtre cedex, France

veineux. La réponse adaptative initiale consiste en une stimulation sympathique qui a pour but de redistribuer le volume sanguin restant vers les organes « nobles » (cerveau et cœur). Mais cette activation sympathique entraîne une hypoperfusion vasculaire splanchnique rénale et musculocutanée (ischémie). Cette situation est particulièrement à risque de déséquilibre entre les apports et les besoins énergétiques dans ces territoires, ce qui entraîne des altérations des fonctions cellulaires et donc des organes incriminés par cette hypoperfusion de secours. Lors de la réanimation de l'hémorragie (reperfusion), les lésions liées à l'ischémie sont aggravées par le relargage brutal de médiateurs toxiques tels que les espèces radicalaires de l'oxygène et les médiateurs de la réaction inflammatoire systémique. Les dégâts cellulaires et les défaillances d'organes seront d'autant plus importants que la durée d'ischémie aura été longue et que la reperfusion est brutale.

Physiopathologie

La vasoconstriction des territoires « sacrifiés » induite par la stimulation sympathique touche préférentiellement les circulations musculocutanées, splanchniques et rénales [1,2]. Le but est de redistribuer le débit cardiaque et le transport en oxygène vers les circulations protégées (coronaires et cérébrales). La vasoconstriction sympathique s'exerce sur les fibres musculaires lisses artérielles et veineuses. Au niveau des circulations capacitives (musculocutanée et splanchnique), la vasoconstriction veineuse entraîne une mobilisation du volume sanguin veineux participant au maintien du retour veineux [3]. Les veines sont à peu près 30 à 50 fois plus compliantes que les artères. Le système veineux capacitif représente 70 à 80 % du volume sanguin total. La vasoconstriction veineuse permet d'augmenter le retour veineux en contraignant le système veineux sanguin par diminution de la capacitance veineuse [4]. La vasoconstriction sympathique favorise également les mouvements liquidiens transcapillaires par le biais d'une diminution de la pression hydrostatique capillaire qui favorise un passage liquidien de l'interstitium vers le capillaire. Le système sympathique augmente également l'inotropisme et le chronotropisme cardiaque, ce qui associé à la vasoconstriction artérielle et veineuse permet de limiter les effets de la diminution du retour veineux consécutif à l'hémorragie. La stimulation sympathique permet également la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone qui renforce l'effet vasculaire du système sympathique et favorise la réabsorption hydrosodée.

Lorsque le volume intravasculaire est diminué de 25 % chez des volontaires sains, la réponse adrénérique et ses corollaires permettent de maintenir la pression artérielle (PA) et servent à compenser la chute du retour veineux.

Entre 25 et 50 % de baisse, la PA baisse et la tachycardie s'accroît. Pour des baisses du volume intravasculaire supérieures à 50 %, une bradycardie associée à une réduction des résistances systémiques artérielles peut apparaître. Cette phase est caractérisée par une inhibition centrale sympathique [5]. La bradycardie permettrait un meilleur remplissage diastolique et constituerait, associée à la baisse de post-charge secondaire à la sympatho-inhibition, un mécanisme ultime de protection myocardique.

Traitement du choc hémorragique

L'urgence thérapeutique est la restauration du retour veineux afin d'obtenir une PA permettant d'assurer une pression de perfusion suffisante limitant ainsi le risque de dysoxie au niveau d'un organe. Pourtant, tant que le saignement n'est pas contrôlé, la restauration de la PA peut entretenir le saignement. L'objectif initial est donc de stopper au plus vite le saignement sans essayer de normaliser la PA tant que la lésion causale n'est pas contrôlée. Il n'existe malheureusement pas de consensus à l'heure actuelle concernant le niveau optimal de PA. Tant que l'hémostase n'est pas réalisée, il apparaît raisonnable de proposer un objectif de PA systolique (PAS) compris entre 80 to 100 mmHg [6]. Chez le traumatisé crânien, l'hypotension artérielle est un facteur d'aggravation secondaire des lésions neurologiques, il convient donc d'adapter la PAM afin d'obtenir une pression de perfusion cérébrale (PIC) supérieure à 65-70 mmHg [7]. Une fois la stratégie thérapeutique débutée en se basant sur la PA, la mise en place d'un indicateur de débit cardiaque ou de précharge-dépendance doit être réalisée dès que possible afin d'ajuster la volémie. En effet, le sous-/surremplissage jouent un rôle critique dans la morbidité secondaire en réanimation.

Remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire est la première thérapeutique à entreprendre à l'aide de voies d'abord veineuses fiables. Initialement, la priorité est donnée aux voies veineuses périphériques de gros calibre (14 ou 16 G) permettant d'obtenir des débits importants. Dans les cas graves pour lesquels on anticipe la nécessité d'un remplissage vasculaire important, un cathéter veineux fémoral sera posé en complément, car sa pose est rapide avec une très faible morbidité [8]. Cette voie permet la mise en place de désilets de gros diamètre qui optimisent l'utilisation des accélérateurs-réchauffeurs de perfusion. Enfin, l'abord fémoral permet la pose par le même opérateur d'un cathéter artériel pour le monitoring de la PA. En cas de traumatisme important du bassin ou de l'abdomen, on envisagera dans un second temps la pose de voies d'abord dans le territoire cave supérieure.

Le remplissage vasculaire peut être réalisé par des cristalloïdes et par des colloïdes [9]. Une méta-analyse a repris l'ensemble des études randomisées comparant les deux types de solutions [10]. Aucune différence sur la mortalité, la survenue d'œdème pulmonaire et la durée de séjour en réanimation n'a été retrouvée. Dans le groupe des patients traumatisés, la mortalité est moindre dans le groupe cristalloïde, mais il convient de noter que les études retenues sont anciennes et utilisaient de l'albumine et des dextrans comme colloïdes. Les recommandations conjointes de la Société de réanimation de langue française (SRLF) et de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar) sur le remplissage vasculaire au cours des hypovolémies éditées en 1997 préconisent l'utilisation de colloïdes en première intention si l'hémorragie concerne plus de 25 % du volume sanguin circulant. De nombreux travaux expérimentaux montrent que le remplissage vasculaire massif présente des effets délétères en augmentant le saignement en raison de la dilution des facteurs de coagulation et de l'acidose, augmentant ainsi la mortalité [11,12]. Une étude randomisée comprenant 598 patients polytraumatisés hypotendus a montré une surmortalité et une augmentation des complications dans le groupe massivement rempli en période préhospitalière par rapport au groupe restreint [13]. Cependant, un autre travail comprenant plus de 6 000 patients a montré que seule la gravité et non le remplissage vasculaire préhospitalier influençait la mortalité [14].

Transfusion sanguine

L'emploi de concentrés érythrocytaires doit se faire dès que possible pour tenter de maintenir le transport en oxygène. Les objectifs de la transfusion en termes d'hématocrite sont variables en fonction des antécédents du patient, du type et du risque de récurrence de la lésion hémorragique. L'apport d'érythrocytes est obligatoire quand l'hémoglobine est inférieure à 7 g/dl. Chez des patients de soins intensifs, il a été démontré qu'une politique transfusionnelle ayant un objectif transfusionnel compris entre 7 et 9 g/dl d'hémoglobine est au moins aussi efficace en termes de morbi-mortalité qu'une politique visant 10–12 g/dl [15]. L'apport de plasma frais congelé (PFC) est nécessaire pour compenser le déficit en facteurs de coagulation afin de maintenir un taux de prothrombine (TP) supérieur à 40 %. La transfusion de plaquettes est nécessaire en dessous de 50 G/l. Ce seuil est porté à 100 G/l en cas de lésion intracrânienne ou toute récurrence de saignement est grevée d'un pronostic effroyable. Actuellement, il est recommandé d'administrer du fibrinogène quand sa concentration sanguine est inférieure à 1,5 g/l malgré l'apport de PFC [6]. La séquence d'administrations des produits sanguins est l'objet d'intenses débats actuellement. La littérature récente insiste fortement sur l'importance du ratio PFC/CGR (en unités), qui doit être proche de 1/1. Plusieurs

études ont en effet permis d'établir une association statistique entre le ratio PFC/CGR et la mortalité en traumatologie.

Parmi elles figure une étude largement commentée depuis sa publication en 2007 et portant sur 246 soldats américains en Irak victimes de traumatisme grave ayant nécessité une transfusion massive (plus de dix concentrés globulaires [CG] dans les 24 premières heures) [16]. Un ratio de PFC/CGR proche de 1 était associé à une réduction significative de la mortalité. Une critique faite à cette étude rétrospective portant sur la surmortalité des patients ayant reçu peu de PFC pourrait être en partie due à la gravité initiale du traumatisme responsable d'un décès très précoce, avant qu'une transfusion de PFC n'ait été possible.

Au total, 11 études rétrospectives multicentriques, portant sur un nombre total important de patients, ont évalué l'influence du ratio PFC/CGR sur la mortalité en traumatologie. Sept études ont conclu qu'il fallait viser un ratio de 1/1, deux études un ratio de 1/2, et deux études se sont avérées négatives [17]. Ainsi, même si les nombreuses études positives ne permettent finalement d'établir qu'une association probable et non un lien de causalité entre un ratio PFC/CGR élevé et une mortalité réduite, une tendance forte se dégage, soutenant une transfusion précoce de PFC avec un ratio PFC/CGR proche de 1. L'autre sujet de controverse concerne l'emploi du complexe prothrombique (PPSB) pour remplacer les PFC. Le rationnel de cette attitude repose sur la possibilité d'administrer rapidement du complexe prothrombique tout en évitant d'aggraver la dilution en limitant l'apport de PFC. Un travail récent sur une base de données multicentrique allemande et autrichienne de plus de 2 000 patients a étudié l'impact d'un usage exclusif de complexe prothrombique vs l'usage de PFC chez des polytraumatisés massivement transfusés [18]. L'usage exclusif de complexe prothrombique et de fibrinogène s'accompagnait d'une diminution du nombre de défaillances d'organes, du nombre de jours de ventilation mécanique et finalement de la durée de séjour en réanimation. Une utilisation plus large de complexe prothrombique dans le cadre du choc hémorragique traumatique doit être discutée et faire l'objet d'études prospectives [19]. Il apparaît essentiel de se donner les moyens de monitorer les troubles de l'hémostase au lit du patient. L'impératif de rapidité dans la détection et d'évaluation précise des troubles de l'hémostase accompagnant les hémorragies graves est réel. Les appareils développés pour le monitoring instantané et délocalisé de la coagulation sont susceptibles d'apporter une aide précieuse dans ce contexte. L'utilisation du facteur VII activé est mal codifiée. Actuellement, compte tenu de son coût prohibitif, de ces effets thrombogènes et du peu de données disponibles, on envisagera son utilisation devant la persistance d'un saignement accompagné d'une coagulopathie clinique et biologique après un traitement chirurgical et radiologique des lésions et correction d'une acidose, d'une hypothermie, et d'une hypocalcémie.

Mesures adjuvantes

La lutte contre l'hypothermie [20] (un des éléments de la triade létale du polytraumatisé : hypothermie, acidose, coagulopathie), la correction d'une hypocalcémie [21] sont des mesures simples qui diminuent à elles seules la morbi-mortalité attribuable au choc hémorragique traumatique. L'étude multicentrique, randomisée en double insu CRASH-2, réalisée dans 40 pays a évalué l'administration d'un antifibrinolytique, l'acide tranéxamique, chez plus de 20 000 polytraumatisés [22,23]. L'utilisation de l'acide tranéxamique est une approche séduisante du fait d'un profil bénéfice/risque très favorable et d'un coût faible. Le traitement diminuait la mortalité en réanimation lorsqu'il était administré dans les trois heures suivant le traumatisme, la mortalité en réanimation était augmentée s'il était administré plus tard. Les limites de l'étude CRASH-2 doivent être signalées. Ce travail a été réalisé dans des pays aux systèmes de soins très hétérogènes, et il est probable que les modalités de réanimation des patients étaient très différentes entre les différents centres. Par ailleurs, les blessés étaient peu graves, car 68 % d'entre eux n'étaient pas hypotendus et que le nombre moyen de culots globulaires transfusés était de 6. Logiquement, le traitement était efficace essentiellement dans le sous-groupe de patients hypotendus (PAS < 75 mmHg). Enfin, le traitement ne s'accompagnait pas d'une augmentation du nombre de thromboses vasculaires. En accord avec les résultats de CRASH-2, l'acide tranéxamique peut être probablement utilisé chez les polytraumatisés les plus sévèrement touchés (hypotendus d'emblée).

Vasopresseurs

La physiopathologie du choc traumatique est complexe et se distingue de celle du choc hémorragique isolé du fait de l'existence de traumatismes tissulaires et osseux responsables d'une dysrégulation précoce de la réponse inflammatoire accompagnée d'une immunodépression systémique [24–26]. Ces lésions traumatiques peuvent également majorer les altérations hémodynamiques secondaires à l'hémorragie. En effet, lorsqu'il existe des fractures, une diminution de 29 % du volume sanguin circulant reproduit les mêmes perturbations hémodynamiques qu'une déplétion de 40 % de la volémie sur un modèle de choc hémorragique isolé [27]. Bien que la diversité des lésions rencontrées rende toute tentative de modélisation difficile, il est actuellement évident que le choc traumatique constitue une entité physiopathologique susceptible d'associer plusieurs mécanismes de choc : hypovolémique, neurogénique, cardiogénique, obstructif, vasoplégique et dont l'importance respective varie en fonction de la nature des lésions traumatiques. Il découle naturellement de ces concepts que le traitement de l'hypotension du choc traumatique doit faire appel non seulement à un

remplissage vasculaire mais également probablement aux substances vasoactives, voire aux corticoïdes.

Dysfonction cardiaque post-traumatique

À l'heure actuelle, de nombreux arguments plaident en faveur d'une dysfonction myocardique à la phase précoce du choc traumatique pouvant majorer l'hypotension de l'hypovolémie. En effet, la fraction de raccourcissement ventriculaire gauche (FR) est initialement basse chez des polytraumatisés sévères malgré un index cardiaque élevé. La FR s'élève ensuite pour atteindre des valeurs normales 48 heures après le traumatisme [28]. L'altération réversible de la FR suggère un certain degré de dysfonction myocardique probablement couplé à une vasoplégie (index cardiaque élevé). Edouard et al. ont confirmé cette dysfonction myocardique post-traumatique en mettant en évidence une mise en circulation de troponine I à la phase initiale du traumatisme en l'absence de traumatisme thoracique et de contusion cardiaque [2].

Vasoplégie post-traumatique

L'hypotension initiale du choc traumatique a longtemps été considérée comme étant d'origine hypovolémique pure associant une diminution du retour veineux et une augmentation des résistances artérielles systémiques. Pourtant, si l'hypotension observée à la phase initiale du choc traumatique admet comme cause principale l'hémorragie et l'hypovolémie qui en découle, le remplissage prodigué en pré-hospitalier démasque rapidement un certain degré de vasoplégie qui fait la spécificité du choc traumatique par rapport au choc hémorragique isolé. En effet, Smail et al. ont mis en évidence un syndrome hémodynamique hyperkinétique ressemblant à celui observé lors d'un choc septique réanimé comprenant des résistances artérielles systémiques diminuées et un index cardiaque normal ou augmenté [28,29]. Le syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) fréquemment observé à la phase initiale post-traumatique chez les patients les plus graves est l'explication la plus probable [26].

En pratique

La place des catécholamines dans la réanimation du choc hémorragique reste un sujet controversé notamment en ce qui concerne le début du traitement, la durée de celui-ci ainsi que le type de catécholamine à privilégier. L'effet recherché est une vasoconstriction artérielle et surtout veineuse afin d'améliorer le retour veineux et donc le débit cardiaque. Actuellement, la noradrénaline semble être la catécholamine de choix dans cette indication [30]. Un travail expérimental récent montre que la noradrénaline à dose

modérée et utilisée à la phase initiale du choc hémorragique augmente significativement la survie dans une stratégie de réanimation normotensive et hypotensive en limitant le remplissage vasculaire et le saignement [31]. Le moment choisi pour administrer des catécholamines dépend de la stratégie de réanimation choisie : hypotension permissive ou stratégie normotensive. L'hypotension profonde nécessite de restaurer rapidement une pression de perfusion et impose un recours très précoce aux catécholamines. L'administration de catécholamines doit se faire de manière continue, au pousse-seringue électrique pour éviter les à-coups tensionnels. L'administration doit se faire sur une voie veineuse dédiée, centrale idéalement. La surveillance de l'efficacité du traitement est optimisée par la pose d'un cathéter artériel pour mesure de la PA.

Insuffisance surrénalienne post-traumatique

La réponse endocrine initiale à un stress aigu que celui-ci soit septique ou traumatique est bien connue. Elle comporte un relargage massif d'hormones de stress incluant notamment le cortisol, les catécholamines, la vasopressine et le glucagon. Ces hormones contribuent à la restauration de l'homéostasie du milieu intérieur et d'une hémodynamique adaptée. À une phase plus tardive, le profil hormonal se modifie pour faire place à un « profil hypotonique » qui comprend notamment des concentrations basses de vasopressine, une insuffisance thyroïdienne (*sick euthyroid syndrome*) ainsi qu'une insuffisance surrénalienne relative.

Cette insuffisance surrénalienne relative a été régulièrement mise en évidence au cours du choc traumatique avec ou sans traumatisme crânien, avec dans le même temps, une augmentation des besoins en vasopresseurs [32–34]. Enfin, une amélioration de la réponse pressive était mise en évidence chez des patients polytraumatisés en choc hémorragique à qui l'on administrait de l'hydrocortisone [33]. Ces arguments plaident en faveur d'une administration précoce d'hydrocortisone chez les patients polytraumatisés et atteints d'une insuffisance surrénalienne relative. Une étude française prospective, multicentrique, en double insu, contre placebo (étude Hypolyte) a montré que l'hydrocortisone à la dose de 200 mg/j pendant sept jours diminue l'incidence des pneumopathies nosocomiales, la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation chez les polytraumatisés atteints d'insuffisance surrénalienne relative [35].

Réanimation par un petit volume de soluté hypertonique

Les effets hémodynamiques du sérum salé hypertonique sont liés à la mobilisation liquidienne endogène : il existe un transfert de liquide à partir du secteur intracellulaire vers

le compartiment vasculaire du secteur extracellulaire. La redistribution liquidienne atténuée rapidement l'élévation de l'osmolalité extracellulaire [36]. La prolongation de l'effet bénéfique en termes de remplissage vasculaire est significative en cas d'adjonction d'un colloïde de synthèse (dextran ou hydroxyéthylamidon) au sérum salé hypertonique [37]. Cet effet semble particulièrement net chez les patients présentant une hypotension artérielle sévère, chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale d'hémostase et chez ceux victimes d'un traumatisme crânien grave. La réanimation par un petit volume de sérum salé hypertonique atténuée la reprise du processus hémorragique attribuée à la réanimation conventionnelle lorsque la perfusion est retardée par rapport au traumatisme et que la perfusion du soluté est relativement lente (4 ml/kg sur 15 minutes en pratique clinique) [38]. Finalement, un effet inotrope a été attribué au sérum salé hypertonique, accompagné d'une vasodilatation artériolaire réflexe, expliquant une possible chute transitoire de la PA en début de traitement [39].

Conclusion

L'ensemble de ces données souligne la nécessité d'un contrôle plus strict du volume de remplissage, d'une introduction précoce de vasopresseurs et peut-être d'hydrocortisone dans la prise en charge des patients polytraumatisés. Pourtant, les recommandations actuelles concernant la prise en charge du choc traumatique restent des recommandations d'experts reposant sur peu d'études cliniques. Au-delà des considérations physiopathologiques, l'emploi précoce de substances vasoconstrictrices permettrait « mécaniquement » de diminuer le volume de remplissage administré en atteignant plus rapidement les objectifs tensionnels fixés par les recommandations internationales. Par ailleurs, les pratiques transfusionnelles sont amenées à évoluer rapidement suite aux recommandations européennes édictées en 2010. L'emploi plus large et surtout plus précoce de PFC, de fibrinogène, d'acide tranexamique, voire de facteurs de coagulation concentrés constitue l'évolution de pratique la plus notable de ces dernières années concernant la réanimation du choc hémorragique.

Conflit d'intérêt : le Pr Duranteau a reçu un soutien financier des laboratoires B-Braun et LFB.

Références

- Schadt JC, Ludbrook J (1991) Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol* 260:H305–H318

2. Edouard AR, Degrémont AC, Duranteau J, et al (1994) Heterogeneous regional vascular responses to simulated transient hypovolemia in man. *Intensive Care Med* 20:414–20
3. Jacobsohn E, Chorn R, O'Connor M (1997) The role of the vasculature in regulating venous return and cardiac output: historical and graphical approach. *Can J Anaesth* 44:849–67
4. Rothe CF, Gaddis ML (1990) Autoregulation of cardiac output by passive elastic characteristics of the vascular capacitance system. *Circulation* 81:360–8
5. Abboud FM (1989) Ventricular syncope: is the heart a sensory organ? *N Engl J Med* 320:390–2
6. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al (2010) Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* R52
7. Geeraerts T, Friggeri A, Mazoit JX, et al (2008) Posttraumatic brain vulnerability to hypoxia-hypotension: the importance of the delay between brain trauma and secondary insult. *Intensive Care Med* 34:551–60
8. Mangiante EC, Hoots AV, Fabian TC (1988) The percutaneous common femoral vein catheter for volume replacement in critically injured patients. *J Trauma* 28:1644–9
9. Soreide E, Deakin CD (2005) Prehospital fluid therapy in the critically injured patient – a clinical update. *Injury* 36:1001–10
10. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ (1999) Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 27:200–10
11. Marshall HP, Capone A, Courcoulas AP, et al (1997) Effects of hemodilution on long-term survival in an uncontrolled hemorrhagic shock model in rats. *J Trauma* 43:673–9
12. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, et al (1999) Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 46:216–23
13. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, et al (1994) Immediate vs. delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 331:1105–9
14. Kaweski SM, Sise MJ, Virgilio RW (1990) The effect of prehospital fluids on survival in trauma patients. *J Trauma* 30:1215–8
15. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–17
16. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al (2007) The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 63:805–13
17. Spinella PC, Holcomb JB (2009) Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev* 23:231–40
18. Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, et al (2011) The impact of fresh frozen plasma vs. coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury* 42:697–701
19. Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, Spahn DR (2011) Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care* 15:R239
20. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, et al (1990) Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg* 160:515–8
21. Vivien BT, Langeron O, Morell E, et al (2005) Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 33:1946–52
22. CRASH-2 trial collaborators (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 376:23–32
23. The CRASH-2 collaborators (2011) The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomized controlled trial. *Lancet* 377:1096.e2–101.e2
24. Adib-Conquy M, Moine P, Asehnoune K, et al (2003) Toll-like receptor-mediated tumor necrosis factor and interleukin-10 production differ during systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 168:158–64
25. Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, et al (2000) NF-kappaB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1877–83
26. Adib-Conquy M, Asehnoune K, Moine P, Cavaillon JM (2011) Long-term-impaired expression of nuclear factor- κ B and I κ B α in peripheral blood mononuclear cells of trauma patients. *J Leukoc Biol* 70:30–8
27. Rady MY, Kirkman E, Cranley J, Little RA (1993) A comparison of the effects of skeletal muscle injury and somatic afferent nerve stimulation on the response to hemorrhage in anesthetized pigs. *J Trauma* 35:756–61
28. Smail N, Descorps-Declère A, Duranteau J, et al (1996) Left ventricular function after severe trauma. *Intensive Care Med* 22:439–42
29. Smail N, Messiah A, Edouard A, et al (1995) Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma. *Intensive Care Med* 21:813–6
30. Meier J, Pape A, Loniewska D, et al (2007) Norepinephrine increases tolerance to acute anemia. *Crit Care Med* 35:1484–92
31. Pojouladof MP, Borron SW, Amathieu R, et al (2007) Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 107:591–6
32. Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al (2005) Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 33:2358–66
33. Hoen S, Mazoit J-X, Asehnoune K, et al (2005) Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha-1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 33:2737–43
34. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, et al (2002) Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients. Influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 97:807–13
35. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, et al (2011) Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma. The randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 305:1201–9
36. Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, Intaglietta M (1988) Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 255:H629–H37
37. Walsh JC, Kramer GC (1991) Resuscitation of hypovolemic sheep with hypertonic saline/dextran: the role of dextran. *Circ Shock* 34:336–43
38. Solomonov E, Hirsh M, Yahiya A, Krausz MM (2000) The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med* 28:749–54
39. Kreimeier U, Messmer K (2002) Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:625–38