

Insuffisance circulatoire : aspects fondamentaux

Circulatory system failure: fundamental aspects

© SRLF et Springer-Verlag France 2012

SPF001

Effets mitochondriaux de l'hypothermie thérapeutique dans l'arrêt cardiaque : étude expérimentale

M. Cour¹, V. Jahandiez¹, M. Abrial², J. Loufouat², R. Ferrera², M. Ovize², L. Argaud¹

¹Service de réanimation médicale, CHU de Lyon, groupement hospitalier Édouard-Herriot, Lyon, France
²Cardioprotection, Inserm U1060 Carmen, université Claude-Bernard-Lyon-I, Lyon, France

Introduction : L'hypothermie thérapeutique (HT) est le seul traitement adjuvant de la réanimation cardiopulmonaire qui a prouvé son efficacité pour limiter les conséquences de l'ischémie-reperfusion après un arrêt cardiaque (AC) réanimé. Cependant, les mécanismes cellulaires et subcellulaires de cette protection restent mal connus. L'AC est à l'origine de lésions mitochondriales susceptibles d'entraîner la mort cellulaire via l'ouverture d'un mégacanal appelé pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTP). Le but de ce travail a été d'étudier les effets mitochondriaux de l'HT dans un modèle d'AC asphyxique.

Matériels et méthodes : Des lapins NZW ont été soumis à 15 minutes d'AC hypoxique suivies d'une réanimation (massage cardiaque, reventilation et adrénaline) et de 120 minutes de reperfusion. Trois groupes d'animaux ($n = 8/\text{groupe}$) ont été étudiés (Ctrl : contrôle ; AC : AC sans autre intervention ; HT : AC avec HT 32-34°C par refroidissement externe) et les mesures suivantes réalisées : hémodynamique invasive, échocardiographie, biologie (lactate, TnI, ALAT, créatinine, NSE), mesure de la capacité de rétention calcique (CRC, marqueur de l'ouverture du PTP) et phosphorylation oxydative sur mitochondries isolées du cortex cérébral et du myocarde.

Résultats : Les caractéristiques des animaux et des AC étaient identiques dans les trois groupes expérimentaux. Tous les animaux ont survécu sauf trois dans le groupe Ctrl ($p = \text{ns}$ entre les différents groupes). La température cible était atteinte en moins de 20 minutes dans le groupe HT. La pression artérielle et la fraction de raccourcissement de surface ventriculaire gauche, altérées par l'AC, étaient améliorées par l'hypothermie comparativement au groupe Ctrl ($p < 0,05$). Les marqueurs de souffrance cellulaire étaient significativement moins augmentés dans le groupe HT comparativement aux animaux Ctrl. La CRC était significativement diminuée ($p < 0,05$) après AC dans le cerveau et le cœur. L'HT améliorait la CRC de +72 % dans le cerveau ($p < 0,05$ vs Ctrl) et de +21 % dans le myocarde ($p = \text{ns}$). La phosphorylation oxydative en présence d'ADP (état 3) était significativement diminuée par l'AC dans le cortex cérébral comme dans le myocarde ($p < 0,05$ vs Sham). L'HT n'améliorait l'état 3 que dans le cerveau ($p < 0,05$ vs Sham).

Conclusion : Dans notre modèle d'AC, l'hypothermie thérapeutique limite le syndrome post-AC. Ce traitement prévient l'ouverture du PTP et améliore les capacités de phosphorylation oxydative uniquement

au niveau cérébral. L'effet positif hémodynamique de l'hypothermie ne semble pas être lié à la préservation des fonctions mitochondriales des cardiomyocytes.

SPF002

Effets de la ciclosporine A sur l'inflammation et le stress oxydant dans le syndrome post-arrêt cardiaque

M. Cour¹, J. Loufouat², M. Ovize², L. Argaud¹

¹Service de réanimation médicale, CHU de Lyon, groupement hospitalier Édouard-Herriot, Lyon, France
²Cardioprotection, Inserm U1060 Carmen, université Claude-Bernard-Lyon-I, Lyon, France

Introduction : L'arrêt cardiaque (AC) réanimé est une modalité d'ischémie-reperfusion globale responsable d'une défaillance multiviscérale caractérisant le syndrome post-AC. Nous avons montré que l'inhibition de l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTP) par la ciclosporine A (CsA) prévenait le syndrome post-AC. Le but de ce travail a été d'étudier les effets de l'inhibition pharmacologique du PTP lors de la réanimation sur la réponse inflammatoire et le stress oxydant dans un modèle d'AC asphyxique.

Matériels et méthodes : Des lapins NZW ont été soumis à 15 minutes d'AC hypoxique suivies d'une réanimation (massage cardiaque, reventilation et adrénaline) et de 120 minutes de reperfusion. Quatre groupes expérimentaux ($n = 8/\text{groupe}$) ont été étudiés (Sham, AC sans autre intervention, CsA 5 mg/kg, NIM811 2,5 mg/kg analogue non immunosuppresseur de la CsA) et les mesures suivantes réalisées : hémodynamiques, marqueurs biologiques de souffrance cellulaire (pH, lactate, TnI, LDH, ALAT, créatinine, NSE) et mesure des taux sériques de TNF-alpha et de nitrites/nitrates (marqueur de stress oxydant) à l'état basal et à 120 minutes de reperfusion.

Résultats : Les caractéristiques des différents groupes expérimentaux étaient similaires à l'état basal. Les paramètres hémodynamiques, altérés par l'AC, étaient restaurés par la CsA et la NIM811 ($p < 0,05$ vs AC). La CsA comme la NIM811 limitaient significativement l'augmentation des marqueurs de souffrance cellulaire ($p < 0,05$ vs AC). Le TNF-alpha était indosable dans tous les groupes à l'état basal. Après 120 minutes de reperfusion, le TNF-alpha était significativement ($p < 0,05$) augmenté dans le groupe AC (64 ± 14 ng/ml) comparativement aux animaux Sham (14 ± 1), CsA (27 ± 6) et NIM811 (32 ± 4). Le taux de nitrites/nitrates était significativement augmenté ($p < 0,05$) dans tous les groupes après AC (AC : 71 ± 9 $\mu\text{mol/l}$; CsA : 84 ± 6 ; NIM811 : 76 ± 3) comparativement aux animaux Sham (42 ± 5).

Conclusion : Les effets protecteurs de l'inhibition pharmacologique du PTP par la CsA sont associés à une moindre augmentation du TNF-alpha, indépendamment de ses effets immunosuppresseurs. En revanche, le stress oxydant n'est pas prévenu par ce traitement.

SPF003

LR-12, an inhibitor of the Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1), improves myocardial function after experimental infarction

J. Lemarié¹, A. Boufenzler², F. Maskali³, N. Tran⁴, M. Derive², P.-Y. Marie⁵, S. Gibot¹

¹Service de réanimation médicale, CHU de Nancy, hôpital Central, Nancy, France

²Inserm U961, groupe TREM, faculté de médecine, université de Lorraine, Nancy, France

³Nancyclotep, Nancyclotep Experimental Imaging Platform, Nancy, France

⁴École de chirurgie, faculté de médecine, université de Lorraine, Nancy, France

⁵Service de médecine nucléaire et Nancyclotep, CHU de Nancy, hôpital Brabois, Nancy, France

Introduction: Myocardial healing after infarction is hampered by reperfusion injury and ventricular remodeling, partly mediated by detrimental inflammatory responses via Toll-like Receptors (TLRs) signaling. We hypothesized that modulation of the Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1), an amplifier of the innate inflammatory response, by the use of a small synthetic peptide, namely LR-12, could improve myocardial injury in a rat model of myocardial infarction.

Material and methods: Wistar rats underwent either permanent occlusion of the left coronary artery or transient ischemia for 60 minutes followed by reperfusion. They were randomly assigned to receive LR-12 or vehicle for 5 days. Cardiac function and dimensions were assessed at baseline through positron emission tomography (PET) imaging and 6 weeks after infarction by PET and conductance catheter.

Results: Following permanent ischemia, LR-12 treatment significantly reduced ventricular remodeling, as assessed by a lesser increase of end-diastolic volume measured by PET (273 ± 77 vs 198 ± 95 μ l; $P = 0.007$), and improved the systolic function evaluated by conductance catheter derived load-independent parameters such as the slope of the end-systolic pressure-volume relationship ESPVR (0.98 ± 0.43 vs 1.45 ± 0.49 mmHg/ μ l, $P = 0.04$) or preload recruitable stroke work PRSW (55 ± 23 vs 80 ± 34 mmHg/ μ l, $P = 0.03$). During transient ischemia, LR-12 infusion just before and for 5 days after reperfusion also improved myocardial contractility assessed by conductance catheter (PRSW : 64 ± 25 vs 96 ± 26 mmHg/ μ l, $P = 0.02$; ESPVR 1.00 ± 0.30 vs 1.61 ± 0.69 mmHg/ μ l, $P = 0.05$).

Discussion: Activation of immune response after myocardial infarction is a double-edged sword: mandatory for wound healing, but deleterious during reperfusion injury and ventricular remodeling. Experimental inhibition of inflammation is often surprisingly effective but this effectiveness has not been confirmed in the clinical area. Inhibition of TREM-1 with LR-12 does not inhibit inflammation but modulates the amplification of the inflammatory response. This approach seems promising because it affects less with the natural healing process.

Conclusion: LR-12, by inhibiting TREM-1, improves ventricular remodeling and myocardial contractility in different experimental models of myocardial infarction.

SPF004

Effet bénéfique de l'hydrogène sulfuré (H₂S) au cours du choc hémorragique retransfusé chez le rat : la mitochondrie comme cible

M. Burban¹, N. Gueguen², M. de la Bourdonnaye¹, J. Boissramé-Helms³, C. Wetterwald², P. Reynier², G. Simard², A. Mercat⁴, P. Calès¹, E. Calzia⁵, P. Radermacher⁶, N. Lerolle⁴, P. Asfar⁴

¹Upres Ea3859, Laboratoire Hifih, Angers, France

²CHU d'Angers, Inserm 694, laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, Angers, France

³CHU de Strasbourg, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

⁴Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

⁵Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Klinik für Anästhesiologie, ULM, Germany

⁶Département d'anesthésie et réanimation, Universitätsklinikum, ULM, Germany

Introduction : L'ischémie et la reperfusion entraînent une dysfonction mitochondriale qui persiste après la reperfusion. Le sulfure d'hydrogène (H₂S) présente une action protectrice qui est probablement liée à sa capacité à moduler la fonction mitochondriale et la respiration cellulaire. Nous avons donc réalisé une étude afin d'évaluer le rôle de NaHS, donneur de H₂S, sur la fonction mitochondriale à court et plus long terme au cours d'une hémorragie suivie d'une retransfusion.

Matériels et méthodes : Cinq séries de rats Wistar ont été anesthésiés, ventilés mécaniquement et instrumentés pour mesurer la pression artérielle moyenne, le débit carotidien et la fonction cardiaque par échocardiographie. Les animaux ont été saignés pendant 60 minutes à une PAM (pression artérielle moyenne) de 40 ± 2 mmHg. Dix minutes avant la retransfusion, les rats ont reçu un bolus intraveineux soit de NaCl 0,9 %, soit de NaHS (0,2 mg/kg). À la fin de la retransfusion (70 minutes après le début du choc hémorragique), deux groupes ont été sacrifiés correspondant ainsi aux groupes de récupération « court terme ». Les groupes de récupération « long terme » ont été surveillés pendant 80 minutes supplémentaires (150 minutes après le début du choc hémorragique). À la fin de l'expérience, le sang et le cœur ont été prélevés pour des analyses en oxygraphie western blot et en résonance paramagnétique électronique.

Résultats : À 70 minutes, le diamètre ventriculaire gauche en fin de phase diastolique est augmenté, et celui en fin de phase systolique est diminué chez les rats NaCl. À 150 minutes, ces diamètres sont plus élevés chez les rats NaCl en comparaison aux rats NaHS, et la fraction de raccourcissement entre les groupes NaHS et NaCl n'est pas statistiquement différente. Cependant, elle a tendance à être plus élevée et plus proche des valeurs physiologiques. Une déficience respiratoire mitochondriale est observée lors d'un choc hémorragique contrôlé chez le rat. NaHS n'a pas d'effet immédiat après la reperfusion. À « long terme », NaHS limite la diminution progressive de la respiration mitochondriale et tend à maintenir la respiration à des taux plus proches des valeurs physiologiques (respiration liée aux complexes-I + II — sans choc $172,87 \pm 103,40$ vs NaCl $123,89 \pm 15,81$ vs NaHS $162,94 \pm 85,09$ nmol/min par milligramme). Le potentiel de membrane généré par le fonctionnement de la chaîne respiratoire évolue différemment selon les groupes : la cinétique des groupes NaCl montre une réponse caractéristique d'une fuite de protons qui est partiellement corrigée par NaHS à distance de la reperfusion.

De plus, NaHS module la localisation des protéines proapoptotiques (cytochrome C, Hsp60 et pro-caspase-3). Enfin, NaHS protège contre le stress oxydant induit par les lésions d'IR par une diminution de la libération des espèces réactives de l'oxygène (O_2^- et NO). Cependant, l'ensemble de ces effets n'est médié ni par une production accrue des complexes de la chaîne respiratoire ni par le canal potassique mitochondrial dépendant de l'ATP (mK_{ATP}) dont la capacité d'ouverture est inhibée par NaHS. Enfin, dans le groupe NaHS de récupération « long terme », nos résultats montrent pour le complexe II une augmentation de la respiration mais une diminution de l'activité suggérant un fonctionnement partiel du cycle de Krebs en mode reverse.

Conclusion : NaHS joue un rôle protecteur à long terme mais pas à court terme vis-à-vis des lésions induites sur la fonction cardiaque et mitochondriale par un choc hémorragique contrôlé chez le rat suivi d'une retransfusion : amélioration de la contractilité cardiaque, amélioration de la respiration mitochondriale, récupération partielle de l'intégrité membranaire et relocalisation des protéines apoptotiques cytosoliques et antiradicalaires sont les effets produits par NaHS. H_2S aurait un rôle anti-inflammatoire, antioxydant et antiapoptotique dans les lésions d'ischémie/reperfusion.

SPF005

Protective effects of TREM-1 modulation during myocardial infarction in mouse

A. Boufenzler¹, M. Derive¹, J. Lemarié², S. Gibot²

¹Inserm U961, groupe Trem, faculté de médecine, Nancy, France

²Service de réanimation médicale, CHU de Nancy, hôpital Central, Nancy, France

Introduction: The response to injury in myocardial infarction (MI) can be parsed into multiple overlapping phases. The initial phase involves an acute inflammatory response and includes recruitment of inflammatory cells and the clearance of dead tissue. A subsequent phase involves the initial reparative response replacing the lost tissue and includes immune cells that will both terminate the initial inflammatory response and begin repair. The innate immune system has recently been shown to be important in cardiac response to MI. Nevertheless, the role of the Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (TREM-1), an amplifier of the inflammatory response expressed by immune cells, has not been described.

Material and methods: We used a mouse (male Balb/c) model of permanent MI obtained through LAD ligation. Animals were randomized to receive LR12 (a synthetic TREM-1 inhibitory peptide), LR12 scramble or anti-TREM-1 mAb (as a TREM-1 agonist) ip beginning 1 hour after MI, then daily for 5 days. Animals were sacrificed at indicated times for investigation of: myocardial TREM-1 expression, myocardial inflammatory reaction (western-blot, Elisa, qRT-PCR), and protease activity. Blood was sequentially drawn to study lymphocytic populations. Aorta were sampled to study vasoreactivity. Finally in another set of experiments, survival was monitored.

Results: We first observed that TREM-1 was expressed (gene and protein) in myocardial tissue, especially in infarcted areas, as early as 6 hours after MI, peaking at 24 hours. We next observed that LR12 administration modulated myocardial inflammatory reaction with a reduction of p38 and ERK1/2 phosphorylation, iNOS and Cox2 expression, while Akt, GSK3 β and Socs3 were up-regulated. LR12 also modulated the expression (qRT-PCR and Elisa) of many inflammatory cytokines and chemokines (IL-6, -13, -17, TNF- α , JE,

ICAM-1, MIP-2...). Using both qRT-PCR and zymography we found that LR12 administration decreased protease activity in myocardial infarcted areas (MMP9/TIMP1). Aortic vasoreactivity was severely impaired following MI (both contraction and relaxation); this was prevented by LR12 administration. LR12 was associated with an increased number of circulating non-classical monocytes (Gr1^{low}) and LT4 at 96 hours post MI. Finally, while activation of TREM-1 through anti-TREM-1 mAb administration decreased survival, LR12 showed a protective effect.

Conclusion: We show here that TREM-1 plays a role in the inflammatory reaction that follows MI. Its modulation through LR12 shifts this reaction towards repair mechanisms and improves survival.

SPF006

Macrophage migration inhibitory factor induces contractile and mitochondria dysfunction by altering cytoskeleton network in the human heart

S. Preau¹, X. Marechal², D. Moutagne², T. Modine³, G. Fayad³, M. Koussa³, M. Tardivel⁴, A. Durocher¹, F. Saulnier¹, R. Neviere²

¹Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHRU de Lille, hôpital Calmette, Lille, France

²Département de physiologie (Ea 4484), faculté de médecine, université de Lille, IFR 114 (IMPRT), Lille, France

³Département de chirurgie cardiovasculaire, CHRU de Lille, hôpital cardiologique, Lille, France

⁴Bioimaging Center Lille, faculté de médecine, université de Lille, IFR 114 (IMPRT), Lille, France

Objectif: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) has been recognized as a potent pro-inflammatory mediator that may induce myocardial dysfunction. Mechanisms by which MIF affects cardiac function are not completely elucidated, yet some macrophage migration inhibitory effects have been related to changes in cytoskeleton architecture. We hypothesized that MIF-induced myocardial dysfunction and mitochondrial respiration deficit could be related to cardiac cell microtubule dynamics alterations.

Material and methods: Human right atrial trabeculae were obtained at the time of cardiac surgery. Isometrically contracting isolated human right atrial trabeculae were exposed to MIF (100 ng/ml) for 60 minutes, in the presence or not of pretreatment with colchicine (10 μ M), a microtubule-depolymerizing agent, or paclitaxel (10 μ M) a microtubule-stabilizing agent. Maximal active isometric tension curve and developed isometric force were studied. Trabeculae were then permeabilized for mitochondrial respiration studies using high-resolution oxygraphy. Heart fiber electron microscopy and visualization of β IV-tubulin and polymerized actin by confocal microscopy were used to evaluate sarcomere and microtubule disarray.

Results: Compared with controls, MIF elicited cardiac contractile and mitochondrial dysfunction, which were largely prevented by pre-treatment with colchicine, but not by paclitaxel. Pre-treatment with colchicine prevented MIF-induced microtubule network disorganization, excessive tubulin polymerization and mitochondrial fragmentation.

Conclusion: MIF depresses human myocardial contractile function and impairs mitochondrial respiration. Changes in microtubule network likely promote MIF-induced cardiac dysfunction by: 1) altering with mitochondrial tubular assembly and outer membrane permeability for adenine nucleotides leading to energy deficit; 2) excessive tubulin polymerization that may impede cardiomyocyte viscosity and motion.

SPF007

Comparaison de l'efficacité volémique de l'hydroxyléthylamidon HEA 130/0.4 vs Ringer lactate et cinétique du vascular endothelium growth factor au cours d'un modèle de choc hémorragique contrôlé chez le porcelet anesthésié et mécaniquement ventilé

C. Roger¹, L. Muller², G. Louart¹, P. Deras¹, N. Molinari³, E. Nouvellon⁴, J.-C. Gris⁴, J.-Y. Lefrant¹

¹Division anesthésie-réanimation, douleur, urgences, CHU Carémeau, Nîmes, France

²Division anesthésie réanimation, douleur, urgences, GHU Carémeau, Nîmes, France

³Informatique médicale, CHU Saint-Éloi, Montpellier, France

⁴Laboratoire hématologie, CHU Carémeau, Nîmes, France

Introduction : L'hémorragie sévère demeure la cause principale de décès des patients traumatisés. L'administration de fluides représente la première thérapeutique mise en œuvre, mais le choix préférentiel du type de soluté à perfuser reste controversé. L'utilisation de larges volumes de fluides est associée à la survenue de fuite capillaire et d'œdèmes pouvant aggraver le pronostic. Le vascular endothelium growth factor (VEGF) semble corrélé à la fuite capillaire du sepsis sévère et pourrait donc être un outil pour optimiser l'utilisation des solutés de remplissage. Le but de notre étude était de comparer l'efficacité volémique de différents fluides (HEA 130/0.4, RL) en termes de temps et de volume de fluide nécessaires pour restaurer l'hémodynamique initiale au cours d'un choc hémorragique contrôlé chez le porcelet. L'objectif secondaire était d'étudier l'évolution des taux plasmatiques de VEGF afin d'évaluer une potentielle modification de perméabilité capillaire à la phase initiale de l'hémorragie.

Matériels et méthodes : Après prémédication, 36 porcelets ont été anesthésiés, trachéotomisés et placés sous ventilation mécanique. Les mesures hémodynamiques ont été réalisées par thermodilution transpulmonaire et analyse du contour de l'onde de pouls à l'aide d'un cathéter PiCCO®. Le choc hémorragique était induit par le retrait de sang via un désilet fémoral afin d'obtenir une pression artérielle moyenne de 40 mmHg pendant 30 minutes. Les porcelets ont ensuite été randomisés en quatre groupes : groupe Ringer lactate (RL) [$n = 14$], groupe HEA 130/0.4 ($n = 14$), groupe transfusion ($n = 4$) et groupe témoin ($n = 4$). Les animaux ont été remplis de 1 ml/kg par minute de la solution allouée jusqu'à ce que la PAM ait atteint sa valeur initiale. La PAM était maintenue pendant une heure par poursuite du remplissage

vasculaire si nécessaire. Les animaux ont ensuite été euthanasiés. Des prélèvements biologiques sanguins (ionogramme, hémoglobine, lactates, gaz du sang) ainsi que le dosage du VEGF ont été recueillis avant l'hémorragie, 30 minutes après l'hémorragie et à la fin de l'expérience. Les données sont exprimées en moyenne \pm écart-type ou en valeurs médianes avec interquartiles et ont été comparées par des tests non paramétriques (tests de Wilcoxon et de Mann-Whitney). Une régression par modèle mixte a été utilisée pour évaluer l'évolution des différents paramètres hémodynamiques et biologiques. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité.

Résultats : Les volumes de sang retirés étaient comparables entre les quatre groupes ($p = 0,55$). Le temps nécessaire pour restaurer la PAM initiale était de 41 ± 25 minutes dans le groupe RL vs 11 ± 4 minutes dans le groupe HEA vs 14 ± 8 minutes dans le groupe transfusion ($p = 0,0002$). Le volume nécessaire pour restaurer l'hémodynamique initiale était de $1\ 011 \pm 561$ ml dans le groupe RL, de 279 ± 119 ml dans le groupe HEA et de 388 ± 220 ml dans le groupe transfusion ($p = 0,0001$) correspondant respectivement à 1,2 fois, 0,3 fois et 0,5 fois le volume de l'hémorragie. Pendant la phase de stabilisation, 119 ± 124 ml d'HEA vs 541 ± 506 ml de RL (soit 4,5 fois moins de volume) ont été nécessaires pour maintenir la PAM ($p = 0,04$). Les taux plasmatiques de VEGF n'étaient pas différents significativement entre les groupes et dans le temps (p effet groupe = 0.59, p effet temps = 0,94). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes HEA et RL pour les données biologiques.

Conclusion : Dans ce modèle expérimental de choc hémorragique contrôlé, l'HEA 130/0,4 est quatre fois plus rapide et quatre fois plus efficace en termes de volume perfusé que le Ringer lactate pour restaurer et maintenir la pression artérielle à sa valeur initiale. Les taux plasmatiques de VEGF ne sont pas affectés par l'hémorragie sévère et ne sont pas influencés par le type de fluides utilisés alors même que les volumes perfusés sont très différents. Le VEGF n'apparaît donc pas comme un bon marqueur de fuite capillaire à la phase initiale du choc hémorragique contrôlé.

Bibliographie

1. Kauvar DS, Wade CE (2005) The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. Crit Care 9 Suppl 5:S1-S9
2. Pickkers P, Sprong T, Eijk L, et al (2005) Vascular endothelial growth factor is increased during the first 48 hours of human septic shock and correlates with vascular permeability. Shock 24:508-12