

Evaluation de la microcirculation en pratique clinique

Pr Marie-Reine Losser

1. CHRU Nancy, Département d'Anesthésie Réanimation, Rue du Morvan, 54511
Vandoeuvre-les-Nancy,

2. Inserm URM1116, Equipe 2, Faculté de Médecine, Université de Lorraine

9 Avenue de la Forêt de Haye - CS 50184, 54505 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex, France

Auteur correspondant : Pr Marie Reine Losser

mr.losser@chru-nancy.fr

Pas de conflits d'intérêts

Points Essentiels

- La microcirculation représente l'ensemble des vaisseaux de moins de 200 microns, comprenant des artérioles et veinules, des capillaires.
- Ses caractéristiques anatomiques et fonctionnelles la rendent très différent de la macrocirculation. Le couplage macro vs microcirculation ne va donc pas forcément de soi.
- La microcirculation est fortement influencée par son environnement avec une architecture très variable d'un organe à l'autre, ce qui conditionne des techniques d'explorations.
- Les différentes fonctions (transport d'oxygène et de CO₂, débit ...) sont explorées par des techniques souvent issues de la macrocirculation et adaptées à la microcirculation.
- L'inflammation aiguë conduit à l'activation de l'endothélium y compris des microvaisseaux, peut entraîner le « découplage » en hémodynamique systémique et microcirculation.

Introduction

Si la microcirculation est reconnue comme un élément majeur de la circulation depuis plusieurs siècles, son rôle dans la perfusion tissulaire en particulier au cours de situations inflammatoires aiguës chez l'homme est restée longtemps mystérieuse. Le développement de la connaissance sur l'endothélium, reconnu comme organe à part entière [1] et l'apparition de méthodes d'évaluation de la microcirculation ont mis en lumière l'importance de cet organe en pratique clinique [2]. La mise en évidence d'une relation complexe entre la circulation systémique et la microcirculation conduit naturellement à considérer que les paramètres classiques hémodynamiques systémiques restent essentiels pour guider la réanimation, mais ne permettent pas de garantir une microperfusion adéquate [3]. En effet, les déterminants de la microcirculation diffèrent grandement de ceux de la macro-circulation et doivent être pris en compte de façon spécifique pour assurer une perfusion tissulaire adéquate [4]. Deux approches complémentaires se développent : une évaluation microvasculaire visant à quantifier ou « imager » les anomalies de la microcirculation en situation aiguë ; une autre visant à définir et mesurer des biomarqueurs de l'atteinte de la cellule endothéliale. Cette dernière démarche est plus générale et ne concerne pas que le micro-endothélium et sort de l'objectif de cette revue.

La plupart des technologies développées restent des outils de recherche clinique [5], en attendant la démonstration dans des études larges de leur intérêt clinique. De plus, les paramètres obtenus avec ces différentes techniques doivent faire l'objet de consensus avant leur généralisation comme récemment rappelé [6]. Cette revue résume les anomalies microcirculatoires reconnues dans les situations aiguës comme l'état de choc, les techniques possibles pour les caractériser, et le potentiel qu'il y aurait à guider la thérapeutique sur la microcirculation.

Ce qui semble admis.

Inflammation-endothélium et microperfusion

Dans les situations inflammatoires aiguës, en particulier dans le choc septique, les anomalies démontrées de la microcirculation sont [7, 8] : 1- la baisse de la densité des capillaires ; 2- une augmentation du nombre de capillaires avec un flux arrêté ou très réduit ; 3- une hétérogénéité des zones de perfusion, certaines hyper perfusées, d'autres sans flux. Les mécanismes responsables de ces anomalies sont tous reliés à l'inflammation aiguë qui engendre des modifications de la coagulation, de l'immunité, et du métabolisme cellulaire. La microcirculation a de plus la particularité d'être le lieu de l'interaction entre les cellules circulantes du sang et les cellules endothéliales, ce qui rend la microcirculation particulièrement sensible à l'inflammation [9]. La nature de l'endothélium étant anatomiquement et fonctionnellement très variée selon les organes et au sein d'un organe, il y a des différences importantes en fonction de l'organe considéré [10]. Globalement, on peut constater une dysfonction de l'endothélium, avec une altération de la communication intercellulaire, du glycocalyx, une adhésion forte des leucocytes et des plaquettes, associée à une moindre déformabilité des globules rouges. On conçoit bien dès lors, que la réanimation guidée classiquement sur la macro-circulation puisse avoir des effets parfois très limités sur la microcirculation [11, 12].

La notion de cohérence hémodynamique

La définition du choc est admise comme étant un état au cours duquel la circulation sanguine ne peut assurer une délivrance adéquate d'oxygène couvrant les besoins des tissus, entraînant une dysfonction cellulaire. Cette définition concerne aussi les tissus et donc la microcirculation. Dès lors, le premier but de la réanimation hémodynamique au cours d'une

insuffisance circulatoire, est d'augmenter le débit cardiaque (DC) et/ou la pression artérielle pour améliorer la perfusion tissulaire [11, 12]. La réanimation basée sur l'apport liquidien et sur les vasopresseurs suppose que la correction hémodynamique systémique induit en même temps l'amélioration de la microcirculation et l'oxygénation tissulaire, préservant ou corrigeant en partie la dysfonction d'organe. Cette supposition fonctionne dans des conditions proches de la physiologie, avec une inflammation modeste, une régulation vasomotrice quasi intacte, et des vaisseaux perfusés de façon homogène [4]. On peut alors dire que la réanimation est efficace du fait du couplage cohérent entre circulation systémique et microcirculation. On peut alors admettre que la surveillance microcirculatoire seule pourrait permettre de guider ce type de réanimation en lieu et place de la réanimation systémique.

La cohérence entre hémodynamique systémique et microcirculation s'est avérée altérée dans bon nombre de publications sur l'étude la microcirculation, en particulier au cours du sepsis [13]. En effet, malgré l'amélioration systémique, les anomalies microcirculatoires ont persisté, suggérant la perte de cohérence entre la circulation systémique et la microcirculation. Ces anomalies ont de plus bien corrélées avec le pronostic des patients [13]. Plusieurs tableaux d'incohérence peuvent rendre compte de ces anomalies persistantes, toutes en lien direct avec les mécanismes de l'inflammation. Celle-ci interfère en effet sur les fonctions immunitaires et métaboliques cellulaires, et de coagulation, qui déterminent ensemble le rôle fondamental de la microcirculation en sus de son rôle « conducteur ». Le schéma de réanimation devient ainsi plus facile à illustrer (figure 1), et repose en grande partie sur le monitoring de la microcirculation.

Les méthodes d'évaluation de la microcirculation en clinique humaine (figure 2)

Les essais cliniques ciblant l'intérêt de conduire la réanimation sur la microcirculation sont encore peu nombreux en raison sans doute du caractère encore expérimental de certaines méthodes de monitoring. Les données obtenues semblent aussi souligner les grandes variabilités de réponse individuelle de la microcirculation d'un malade à l'autre. Ce caractère non prédictible de la réponse semble plutôt justifier le monitoring microcirculatoire au lit du malade.

Temps de recoloration capillaire [9, 14]

Le temps de recoloration capillaire (TRC) est défini comme le temps mis par les capillaires distaux (unguéaux) pour se recolorer après une forte compression les ayant blanchis. Cette méthode clinique a été introduite en 1981 comme composante d'un score de traumatologie [15]. Cette méthode est facile à appliquer en toutes circonstances et semble adéquate pour évaluer la perfusion périphérique et prédire le pronostic sombre particulièrement en pédiatrie [16]. Chez l'adulte « normal », la limite supérieure du TRC doit être $< 4,5$ sec [17]. Chez l'adulte en réanimation, un TRC $> 4,5$ a été associé à une hypoperfusion périphérique avec un pouvoir discriminant sur la survenue de défaillances d'organes sévères après 24 heures d'optimisation thérapeutique [9]. Des patients gardant un TRC $> 4,5$ semblent détériorer leur défaillance d'organe. Malgré les variations inter-observateurs, la limite de 4,5 sec semble très reproductible chez les patients de réanimation.

Laser Doppler

Le capteur est fixé à la peau au niveau souhaité par un adhésif. La lumière laser est émise perpendiculairement par une fibre Laser flexible. La fraction du faisceau qui rencontre les globules rouges en mouvement est réfléchi avec un changement de fréquence [18]. La lumière réfléchi est conduite par une 2ème fibre optique pour permettre l'analyse du changement de fréquence Laser. Ce changement est alors converti en vélocité sanguine dans le volume de mesure du faisceau incident au niveau capillaire épidermique [18]. La vélocité représente le flux microcirculatoire cutané qui peut ainsi être enregistré de façon continue, permettant d'évaluer la microcirculation de base et les modifications éventuelles engendrées par le ou les traitements effectués. Cette méthode non invasive est surtout publiée dans des travaux expérimentaux, et relativement peu dans des contextes cliniques [19]. Les limites liées à cette méthode expliquent en partie sa faible utilisation clinique : les données de débit cutané sont dans une unité peu usitée (Tissue Perfusion Unit) ; ce débit mesuré concerne le débit des globules rouges dans le volume de mesure, sans discriminer le nombre de vaisseaux concernés. Cette méthode est cependant très facile d'utilisation clinique, sans apprentissage particulier, avec peu ou pas d'artéfacts liés à la mesure elle-même, le capteur étant collé à la peau. En pédiatrie cette méthode a permis de démontrer l'efficacité de la protéine C activée en utilisant la réaction hyperémique post-occlusive et le temps de retour à la normal après occlusion chez les patients septiques [20, 21]. Dans une étude combinant le Laser Doppler associé à la NIRS chez des patients en choc septique (figure 3), les 2 méthodes montraient une altération du flux de base et de la dilatation post-ischémique [22].

Oxygénation tissulaire par la NIRS

Dans les années 2000, est arrivée sur le marché une méthode de mesure de l'oxygénation tissulaire par l'utilisation de l'absorption différenciée par l'hémoglobine de la lumière dans le domaine du proche infra-rouge. Cette méthode non-invasive, quantitative, simple à utiliser, a

produit de nombreuses preuves de l'atteinte de l'oxygénation tissulaire au cours du sepsis. Une anomalie quasi constante a été rapportée et concernait l'atteinte de la pente de reperfusion à la levée de l'ischémie de 3 minutes [22]. De plus, cette méthode a semblé adaptée à la démonstration des bénéfices thérapeutiques. Par exemple, l'administration de la protéine C activée à des patients en choc septique améliorait significativement l'oxygénation tissulaire au niveau de l'éminence thénar [23]. La standardisation de son utilisation du fait d'avoir un seul manufacturier concerné avec une méthode d'occlusion-reperfusion de 3 minutes, a conduit à comparer les résultats de différentes équipes. La disparition rapide du manufacturier a malheureusement conduit à la disparition de cette technique pour caractériser l'oxygénation tissulaire.

L'imagerie sublinguale

La technique d'imagerie optique du contenu microvasculaire (globules rouges et blancs) développée par C Ince au cours des 15 dernières années a produit plus de 400 publications essentiellement humaines. Malgré les développements technologiques constants assurant une amélioration de la qualité de l'imagerie et le développement de « software » permettant une certaine automatisation des mesures chiffrées, ce magnifique outil reste encore un outil de recherche clinique [8, 24-26]. La spectaculaire visualisation des anomalies de flux dans les microvaisseaux de diamètre inférieur à 100 microns est principalement réalisée au niveau sublingual. Elle a convaincu la communauté médicale de l'atteinte de la microcirculation au cours de l'inflammation aiguë. La non-réponse aux traitements symptomatiques de cette microcirculation imagée a été associée statistiquement au pronostic des patients les plus graves. Sa généralisation est en marche grâce à l'activisme des investigateurs et à la richesse des données publiées [27]. Des recommandations ont été récemment publiées [6] ainsi que

des études multicentriques permettent d'affirmer les troubles de la distribution du flux microcirculatoire. La standardisation de mesure aide à la comparaison des résultats. Là aussi, l'efficacité thérapeutique peut être démontrée par cette méthode : le remplissage vasculaire, les vasopresseurs, la protéine C, les colloïdes, la transfusion de globules rouges d'âge de conservation différents, les vasodilatateurs... La nécessité d'un apprentissage à l'utilisation et aux mesures de densité microcirculatoire et de qualité de flux en limite la généralisation. La représentativité de la région sublinguale pour caractériser l'ensemble de la microperfusion reste débattue.

Le gradient de CO₂

Dans les années 1990, MH Weil et son groupe développent le concept de l'augmentation de la PCO₂ tissulaire (« stagnant hypercapnia ») comme marqueur de l'atteinte micro-perfusionnelle des tissus [28, 29]. Ce concept a été validé dans de nombreux modèles animaux puis humains. Les années 90 ont été marquées par le « saga » de la tonométrie gastrique, marqueur de l'hypoperfusion tissulaire. La faillite du développement industriel de cet outil a eu raison de l'utilisation de ce matériel, mais le concept d'hypercapnie tissulaire stagnante persiste. Une autre localisation en sublingual est alors développée sous l'impulsion de Max Harry Weil [28]. La survenue d'un accident chez un malade pédiatrique a malheureusement conduit à l'arrêt de cette technique. Le concept a été repris plus récemment par la mesure de la capnométrie au niveau du lobe de l'oreille (figure 2). Le capteur placé sur le lobe de l'oreille enregistre la pression partielle en CO₂ locale, laquelle augmente quand la microperfusion est réduite. Dès lors, le gradient entre la PaCO₂ ou le « end-tidal CO₂ », normalement aux alentours de 12-14 mmHg, s'accroît. Dans un travail sur des malades septiques incluant des chocs septiques, l'augmentation progressive du gradient malgré la réanimation bien conduite était associée à un mauvais pronostic [30]. Cette méthode originale

se heurte aussi au développement industriel qui reste confidentiel, confinant cette méthode à la recherche clinique.

Discussion-conclusion

L'atteinte microcirculatoire est devenue dans les 20 dernières années un élément physiopathologique majeur au cours de l'inflammation aiguë. Longtemps freinée par l'absence de méthodes appropriées à la clinique, l'atteinte microcirculatoire est maintenant démontrée. Les méthodes utilisées pour ce faire, bien que très différentes quant à leur technologie et aux paramètres mesurées ont toutes montrées l'atteinte de la microcirculation chez l'homme, en particulier au cours du sepsis grave. Un certain nombre d'études démontrent une relation statistique entre la gravité de l'atteinte et le pronostic des patients. Son utilisation est particulièrement intéressante en pédiatrie, du fait de la nécessité de méthodes non-invasives. Les méthodes continues et numériques permettent aussi un suivi de l'état des patients et permettent de vérifier l'impact des thérapeutiques utilisées. Le monitoring est essentiel du fait de l'observation de cohérence entre la macrocirculation et la microcirculation, mais encore plus du fait de la perte de couplage entre ces deux circulations. Ce cas de découplage répond aux mécanismes de l'atteinte en cause : passive en l'absence d'inflammation systémique importante comme dans le choc hémorragique ou cardiogénique à leur début ; spécifique quand l'inflammation systémique est forte, engendrant une activation endothéliale et une coopération cellulaire avec les cellules circulantes. On ne peut que regretter à ce jour le caractère encore limité du développement de ces méthodes confinées à la

recherche clinique et non à la routine. De plus, la communauté est dans l'attente de la démonstration du bien fondé de guider la réanimation sur les données microcirculatoire.

Références

- [1] Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M, (2003) Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev* 83: 933-963
- [2] van Genderen ME, van Bommel J, Lima A, (2012) Monitoring peripheral perfusion in critically ill patients at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 18: 273-279
- [3] Ince C, Guerci P, (2016) Why and when the microcirculation becomes disassociated from the macrocirculation. *Intensive Care Med* 42: 1645-1646
- [4] Ince C, (2015) Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 19 Suppl 3: S8
- [5] Naumann DN, Lima A, (2018) Could resuscitation be based on microcirculation data? No. *Intensive Care Med* (in press)
- [6] Ince C, Boerma E. C, Cecconi M, De Backer D, Shapiro N, Duranteau J, Pinsky M R, Artigas A, Teboul J L, Reiss I K, Aldecoa C, Hutchings S D, Donati A, Maggiorini M, Taccone F S, Hernandez G, Payen D, Tibboel D, Martin D S, Zarbock A, Monnet X, Dubin, Bakker J, Vincent J L, Scheeren T W, Cardiovascular Dynamics Section of the ESICM (2018) Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 44: 281-299
- [7] Ince C, (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 Suppl 4: S13-19
- [8] Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascon GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D, Workgroup AX, (2016) The Endothelium in Sepsis. *Shock* 45: 259-270
- [9] Kiyatkin ME, Bakker J, (2017) Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock. *Curr Opin Crit Care* 23: 348-354
- [10] Herbert SP, Stainier DY, (2011) Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12: 551-564
- [11] Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, Ince C, (2013) From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pract* 2013: 892710

- [12] Dubin A, Pozo MO, Ferrara G, Murias G, Martins E, Canullan C, Canales HS, Kanoore Edul VS, Estenssoro E, Ince C, (2009) Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med* 35: 556-564
- [13] Ince C, Ertmer C, (2016) Hemodynamic coherence: Its meaning in perioperative and intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 30: 395-397
- [14] van Genderen ME, Engels N, van der Valk RJ, Lima A, Klijn E, Bakker J, van Bommel J, (2015) Early peripheral perfusion-guided fluid therapy in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 191: 477-480
- [15] Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ, (1981) Trauma score. *Crit Care Med* 9: 672-676
- [16] Pickard A, Karlen W, Ansermino JM, (2011) Capillary refill time: is it still a useful clinical sign? *Anesth Analg* 113: 120-123
- [17] Schriger DL, Baraff L, (1988) Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med* 17: 932-935
- [18] Carpenter RL, Kopacz DJ, Mackey DC, (1989) Accuracy of laser Doppler capillary flow measurements for predicting blood loss from skin incisions in pigs. *Anesth Analg* 68: 308-311
- [19] Mashimo T, Zhang P, Kamibayashi T, Inagaki Y, Ohara A, Yamatodani A, Yoshiya I, (1997) Laser Doppler skin blood flow and sympathetic nervous responses to surgical incision during halothane and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 85: 291-298
- [20] Favory R, Poissy J, Alves I, Guerry MJ, Lemyze M, Parmentier-Decrucq E, Duburcq T, Mathieu D, (2013) Activated protein C improves macrovascular and microvascular reactivity in human severe sepsis and septic shock. *Shock* 40: 512-518
- [21] Ishiguro A, Sakazaki S, Itakura R, Fujinuma S, Oka S, Motojima Y, Sobajima H, Tamura M, (2014) Peripheral blood flow monitoring in an infant with septic shock. *Pediatr Int* 56: 787-789
- [22] Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, Losser MR, (2009) Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care* 13 Suppl 5: S6
- [23] Masip J, Mesquida J, Luengo C, Gili G, Goma G, Ferrer R, Teboul JL, Payen D, Artigas A, (2013) Near-infrared spectroscopy StO₂ monitoring to assess the therapeutic effect of drotrecogin alfa (activated) on microcirculation in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care* 3: 30

- [24] Balestra GM, Bezemer R, Boerma EC, Yong ZY, Sjauw KD, Engstrom AE, Koopmans M, Ince C, (2010) Improvement of sidestream dark field imaging with an image acquisition stabilizer. *BMC Med Imaging* 10: 15
- [25] Bezemer R, Dobbe JG, Bartels SA, Boerma EC, Elbers PW, Heger M, Ince C, (2011) Rapid automatic assessment of microvascular density in sidestream dark field images. *Med Biol Eng Comput* 49: 1269-1278
- [26] Damiani E, Ince C, Scorcella C, Domizi R, Carsetti A, Mininno N, Pierantozzi S, Adrario E, Romano R, Pelaia P, Donati A, (2017) Impact of microcirculatory video quality on the evaluation of sublingual microcirculation in critically ill patients. *J Clin Monit Comput* 31: 981-988
- [27] Lima A, (2016) Current status of tissue monitoring in the management of shock. *Curr Opin Crit Care* 22: 274-278
- [28] Nakagawa Y, Weil MH, Tang W, Sun S, Yamaguchi H, Jin X, Bisera J, (1998) Sublingual capnometry for diagnosis and quantitation of circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1838-1843
- [29] Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Gazmuri RJ, Bisera J, (1994) Gastric intramural PCO₂ as monitor of perfusion failure during hemorrhagic and anaphylactic shock. *J Appl Physiol* 76: 572-577
- [30] Vallee F, Mateo J, Dubreuil G, Poussant T, Tachon G, Ouanounou I, Payen D, (2010) Cutaneous ear lobe PCO₂ at 37 degrees C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest* 138: 1062-1070

Figure 1 et 2 voir word à part

Figure 3. Evolution de la StO₂ de l'éminence thénar (NIRS, spectroscopie en proche infrarouge) et du débit par Laser doppler cutané (en TPU) au cours d'un test d'ischémie-reperfusion calibré (3 min)

