



HAL
open science

Dissociation structure-fonction microvasculaires : étude et implications péri-opératoires. : Cohorte prospective MONS : microcirculation en chirurgie cardiaque

Stanislas Abrard

► To cite this version:

Stanislas Abrard. Dissociation structure-fonction microvasculaires : étude et implications péri-opératoires. : Cohorte prospective MONS : microcirculation en chirurgie cardiaque. Médecine humaine et pathologie. Université d'Angers, 2023. Français. NNT : 2023ANGE0035 . tel-04506155

HAL Id: tel-04506155

<https://theses.hal.science/tel-04506155>

Submitted on 15 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT

DE
L'UNIVERSITÉ D'ANGERS

SOUS LE SCEAU DE
LA COMUE ANGERS – LE MANS

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale

Par

Stanislas ABRARD

**Dissociation structure-fonction microvasculaires :
Étude et implications péri-opératoires.**

Cohorte prospective MONS : Microcirculation en chirurgie cardiaque.

Thèse présentée et soutenue à l'Université d'Angers – Site Amsler, le 12 décembre 2023.

Unité de recherche :

Institut MitoVasc – UMR INSERM 1083 CNRS 6015

Bâtiment IRIS 2, 3 rue Roger Amsler CS 30007, 49055 Angers cedex 2, FRANCE

Rapporteurs avant soutenance :

Pr Claire ROGER

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU de Nîmes

Pr Marie-Reine LOSSER

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU de Nancy

Composition du Jury :

Président : Pr Sigismond LASOCKI

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU d'Angers

Examineurs : Pr Claire ROGER

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU de Nîmes

Pr Marie-Reine LOSSER

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU de Nancy

Pr Anne-Claire LUKASZEWICZ

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Hospices Civils de
Lyon, Membre du CNU 48.01

Pr Vincent PIRIOU

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Hospices Civils de
Lyon, Président de la CME

Dir. de thèse : Pr Samir HENNI

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU d'Angers

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



REMERCIEMENTS

Au Professeur LASOCKI, merci d'avoir accepté de présider ce Jury ! Il y a presque 10 ans maintenant, en novembre 2014, j'arrivais à Angers. Vous m'avez accompagné tout au long de ces années, je vous en suis très reconnaissant !

Aux Professeures LOSSER et ROGER, je vous remercie d'avoir immédiatement accepté de juger et d'être rapporteuses de ce travail. Je suis conscient de la charge de travail que cela représente !

Au Professeure LUKASZEWICZ, Anne-Claire, un immense merci pour le soutien quotidien que tu m'apportes ! Travailler dans ton Département est un plaisir et un honneur ! Je sais que me libérer du temps pour pouvoir mener ce travail en même temps que mon clinicat n'a pas toujours été évident.

Au Professeur PIRIOU, je mesure la chance que j'ai que vous ayez accepté de faire une pause dans votre activité à la présidence de la CME pour juger mon travail. Je vous en remercie grandement !

Au Professeur HENNI, Samir, tu as initié et rendu possible ce travail ! Je n'oublierai jamais notre discussion sur la route en rentrant de ce fameux Tecknival. Plusieurs années après voici le résultat. Merci de m'avoir fait entièrement confiance, j'espère en avoir été digne ! Merci également pour ton soutien constant et ta bienveillance !

Aux Professeurs FOUQUET et RIMMELE, je vous remercie de m'avoir accompagné au cours de ces années au sein du comité de suivi de cette thèse.

A Jérémie RIOU, merci pour ta grande disponibilité ! Tu ne m'as jamais rien demandé en retour de ta précieuse aide pour l'analyse statistique. Mieux encore, tu m'as fait profiter de plusieurs masterclass de biostatistiques qui me servent encore aujourd'hui ! Tu as été une pièce maitresse pour la réalisation de ce travail. Un grand merci !

Aux membres du Service d'Anesthésie Réanimation de l'Hôpital E. Herriot, je vous remercie tous pour votre accueil et votre soutien au cours de ces 3 années. Pauline, une mention spéciale pour ma colocataire de bureau et d'infortune pour l'encadrement des étudiants ;) Merci de ton aide précieuse au quotidien !

Aux membres du Service de Médecine Vasculaire du CHU d'Angers, je vous remercie pour votre accueil ! Cette expérience dans le monde de la recherche a été très précieuse pour moi ! Une mention spéciale pour toi Jeanne, j'ai eu plaisir à travailler avec toi. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta carrière HU !

Aux membres du Service d'Anesthésie Réanimation du CHU d'Angers, je vous dois beaucoup ! Vous m'avez formé et transmis la passion de cet art ! Emmanuel RINEAU, un petit mot pour toi car tu m'as accompagné tout au long des étapes qui ont jalonnées mon cursus. Je te remercie pour tout !

A mes proches, je voudrais avant tout m'excuser pour toutes mes absences, toutes ces fois où je vous ai délaissé pour mon travail. C'était à moitié altruiste et à moitié égoïste. Grâce à vous il y a un peu de moi dans ce travail ! Je vous remercie mille fois !

A Marine, j'ai énormément de chance de t'avoir rencontré et que tu continues à me supporter après toutes ces années ^^ ! Les turbulences que nous avons traversées ensemble ne nous auront pas fait dévier de notre route, tout en construisant notre famille. Nous formons une équipe de choc ! <3

A Valentine et Margaux, mes anges, merci d'avoir cédé un petit bout de votre papa pour que je puisse accomplir ce travail colossal !

Sommaire

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : STRUCTURE ET FONCTIONS DE LA MICROCIRCULATION

1. La structure de l'unité microcirculatoire

- 1.1. Les artérioles
- 1.2. Les capillaires
- 1.3. Les veinules
- 1.4. L'endothélium

2. Fonctions microcirculatoires

3. Les mécanismes de régulation de la microcirculation

4. Techniques d'évaluation structurelle et fonctionnelle de la microcirculation

- 4.1. Analyse structurelle de la microcirculation
- 4.2. Analyse fonctionnelle de la microcirculation
 - 4.2.1. Vidéomicroscopie intravitale
 - 4.2.2. Laser Doppler
 - 4.2.3. Saturation tissulaire en oxygène (StO₂)
 - 4.2.4. Index de perfusion en photopléthysmographie
 - 4.2.5. Marbrures et temps de recoloration cutané
 - 4.2.6. Saturation veineuse en oxygène (SvO₂)
 - 4.2.7. Concentration tissulaire en CO₂
 - 4.2.8. Taux de lactate plasmatique
 - 4.2.9. Exploration dynamique de la vasoréactivité
 - a) Test vaso-occlusif
 - b) Tests thermiques
 - c) Tests pharmacologiques

CHAPITRE 2 : MICROCIRCULATION ET PATHOLOGIES PERI-OPERATOIRES

1. Impact microcirculatoire d'une intervention chirurgicale.

- 1.1. Impact de l'anesthésie
- 1.2. Impact de la chirurgie

2. Association entre l'impact microcirculatoire d'une intervention chirurgicale avec le devenir des patients

CHAPITRE 3 : ÉVALUATION DE LA MICROCIRCULATION PREOPERATOIRE

1. Impact des pathologies chroniques sur la microcirculation

2. Apport de l'évaluation préopératoire de la microcirculation

CHAPITRE 4 : OBJECTIFS

CHAPITRE 5 : MATERIELS & METHODOLOGIE DE REPONSE

1. Justification des choix méthodologiques

2. Critères d'évaluation

- 2.1. Critère d'évaluation principal
- 2.2. Critères d'évaluation secondaires

3. Conception de la recherche

- 3.1. Schéma de la recherche
- 3.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche

4. Sélection des personnes de la recherche

- 4.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche
- 4.2. Critères de non inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- 4.3. Critères d'exclusion des personnes qui se prêtent à la recherche
- 5. Prise en charge et traitements administrés aux personnes qui se prêtent à la recherche**
 - 5.1. Procédure à l'étude
 - 5.2. Evaluation psycho-cognitive et fonctionnelle
 - 5.3. Prise en charge et traitements associés
- 6. Déroulement de la recherche**
 - 6.1. Pré-sélection / Recrutement
 - 6.2. Procédure d'inclusion
 - 6.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche
 - 6.3.1. Visite d'inclusion – V0
 - 6.3.2. Visite de suivi V1 (sortie hôpital)
 - 6.3.3. Visite de suivi V2 (1 mois post-opératoire)
 - 6.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche
 - 6.5. Durée de la recherche
- 7. Rapport Bénéfices / Risques**
 - 7.1. Bénéfices
 - 7.1.1. Bénéfice individuel
 - 7.1.2. Bénéfice collectif
 - 7.2. Risques
- 8. Évaluation de la sécurité**
- 9. Statistiques**
- 10. Gestion des données**
 - 10.1. Modalités de recueil des données
 - 10.2. Circuit des données et confidentialité
 - 10.3. Droit d'accès aux données et documents sources
 - 10.4. Contrôle et assurance qualité
 - 10.5. Archivage
- 11. Considérations éthiques et réglementaires**
 - 11.1. Qualification de la recherche
 - 11.2. Comité d'éthique et Autorité compétente
 - 11.3. Traitement des données à caractère personnel - CNIL
 - 11.4. Spécificités du protocole
 - 11.4.1. Participation concomitante à une autre recherche et définition de la période d'exclusion
 - 11.4.2. Indemnisation des personnes participant à la recherche
 - 11.4.3. Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche
 - 11.4.4. Assurance
- 12. Comité scientifique et de pilotage**
- 13. Règles relatives à la publication**

CHAPITRE 6 : ARTICLES

ÉDITORIAL N°2 : PRESENTATION DE L'ETUDE MONS [196]

ARTICLE N°1 : ÉTUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE MICROCIRCULATION PREOPERATOIRE ET DEFAILLANCE D'ORGANE POSTOPERATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CEC.[197]

ARTICLE N°2 : ÉTUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE MICROCIRCULATION PREOPERATOIRE ET INSUFFISANCE RENALE AIGUE POSTOPERATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CEC. (UNDER REVIEW)

REVUE DIDACTIQUE : APPREHENDER L'INSUFFISANCE MICROCIRCULATOIRE EN ANESTHESIE. (UNDER REVIEW).

CHAPITRE 7 : DISCUSSION

- 1. Synthèse des résultats**
- 2. Mise en perspective avec la littérature existante.**
- 3. Les forces d'une étude originale**
- 4. Des limites et des faiblesses**
 - 4.1. Liées au design
 - 4.2. Liées au faible nombre de patients
 - 4.3. Liées à la méthode d'évaluation microcirculatoire
- 5. Analyses complémentaires**
 - 5.1. Tests complémentaires de vasoréactivité (LAV/LTH)
 - 5.1.1. Association entre le score SOFA et les tests (LAV/LTH)
 - 5.1.2. Association entre la survenue d'une IRA et la PORH (LAV)
 - 5.1.3. Corrélations inter-mesures
 - 5.2. Association avec les autres fonctions d'organes
 - 5.2.1. Fonction cardiaque et hémodynamique
 - 5.2.2. Fonction digestive et hépatique
 - 5.2.3. Fonction respiratoire
 - 5.2.4. Complications chirurgicales et infectieuses
 - 5.3. Association avec le devenir psycho-cognitif et fonctionnel
 - 5.4. Modélisation polynômiale fractionnaire
 - 5.5. Comparaison avec la cohorte CAUSED
 - 5.6. Prédiction du devenir à l'aide de modèles complexes
- 6. Ouverture – les suites de MONS**

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

ÉDITORIAL N°1 – LIMITES DE LA VIDEOMICROSCOPIE SUBLINGUALE EN PRATIQUE CLINIQUE. [35]

Introduction

Il a fallu des siècles aux anatomistes et aux physiologistes pour décrire la circulation sanguine. Depuis l'Égypte antique, à l'aide de leurs yeux, ils travaillaient à décrire ce fascinant système qui selon eux transportait les nutriments et évacuait les humeurs. Preuve de sa position centrale, la description du système circulatoire a passionné de nombreux grands noms de l'Histoire de l'Humanité, pas toujours médecins. On croise ainsi Aristote, Hippocrate, Galien, de Vinci mais aussi Ibn al-Nafis qui, en 1242, a été le premier à décrire la circulation pulmonaire et la circulation capillaire. Bien que Harvey soit le premier à schématiser correctement la circulation sanguine en 1628, il faut attendre les progrès de la microscopie, en particulier intra-vitale, pour voir émerger les descriptions de la structure microcirculatoire. La définition de la microcirculation est en fait relativement pragmatique : il s'agit de la partie du système circulatoire qui doit être observé au microscope. Ainsi, on peut retrouver des seuils allant de 100 à 500 μm de diamètre pour définir les vaisseaux appartenant à la microcirculation.

Aujourd'hui encore, la physiologie de la microcirculation n'est que partiellement comprise. Il s'agit d'un réseau dont la complexité approche celle des réseaux neuronaux du cerveau, organe parmi les plus riches et dépendant de ses microvaisseaux. C'est aussi une barrière, un centre d'échanges à l'image des épithéliums du reste de l'organisme.

L'abord difficile de ce monde microscopique a conduit les scientifiques à prendre tardivement conscience de son importance. Avec un endothélium qui représente environ 1 % du poids du corps et couvre la surface vasculaire de 5 000 m^2 chez un adulte, et accomplissant de nombreuses fonctions essentielles à la vie, la microcirculation est maintenant considérée comme un organe à part entière.[1]

En parallèle de la description de la structure bien particulière des réseaux ou lits capillaires, les physiologistes se sont appliqués à décrire les fonctions de ces micro-vaisseaux. A l'état physiologique, il existe une forte interaction entre la structure microcirculatoire et ses fonctions. L'un comme l'autre répondent aux défis de la complexité d'un organisme et de son environnement.

Les situations pathologiques entraînent la mise en œuvre des mécanismes compensateurs des fonctions de la microcirculation et de sa structure. Dans ce contexte, il peut alors apparaître des modifications soit fonctionnelles soit structurelles, on parle alors de **dissociation structure-fonction microcirculatoire**. En cas de dépassement de ces mécanismes compensateurs, les altérations fonctionnelles et structurelles de la microcirculation mettent en péril la fonction principale du système circulatoire : l'apport

d'énergie aux cellules composant les tissus, soit la **perfusion tissulaire**. Rapidement, les fonctions de l'organe puis de l'organisme risquent de ne plus être assurés.

La médecine périopératoire englobe les périodes pré-, per- et post-opératoires. De ce fait, elle représente pleinement la mise en œuvre de l'art de l'Anesthésiologie. Il y a dans la pratique de l'Anesthésie une situation singulière en comparaison avec les autres spécialités. Ceci est lié au fait que le patient rencontre le médecin en amont de l'épisode aigu, critique, que représente l'intervention et ce, alors qu'il est dans un état clinique stable (chirurgie électorale). Ce colloque singulier est une occasion privilégiée d'évaluation du patient dans une phase de stabilité clinique avant de mettre à l'épreuve son organisme au cours du geste chirurgical. La consultation préanesthésique est donc l'occasion de faire un état des lieux de la condition du patient, ses comorbidités, ses réserves fonctionnelles d'organes au regard des risques liés au geste chirurgical. L'évaluation de la balance bénéfique/risque de l'intervention est une préoccupation partagée du couple anesthésiste-chirurgien.[2] Cette opportunité peut être mise à profit pour l'anticipation des événements per- et post-opératoire, l'information du patient et le choix du meilleur parcours postopératoire.

Le nombre total de chirurgies majeures a été estimé à travers le monde à 312,9 millions par an en 2012. L'incidence des complications chirurgicales est comprise entre 7 à 15 % engendrant des coûts élevés entre 11 626 et 19 626 \$ par complication.[3] Ce constat place la morbi-mortalité périopératoire au rang de problématique majeure de santé publique et la Médecine Périopératoire à celui de priorité pour l'amélioration du devenir postopératoire des patients.

A l'heure actuelle, la consultation préopératoire ne comprend pas l'étude de la microcirculation, en particulier du fait d'une mise en œuvre difficile, avec des méthodologies complexes et peu répandues. Cependant, étant donné l'ubiquité de cet organe et sa position centrale dans la physiologie de chacun des organes vitaux, il semble primordial de caractériser l'état de la fonction microcirculatoire dans le contexte périopératoire, et son impact sur les complications et le devenir postopératoire. En effet, la microcirculation pourrait devenir un organe à étudier au cours de l'évaluation préopératoire.

Ce mémoire de Thèse comporte sept chapitres. Un premier chapitre décrit les spécificités structurelles et fonctionnelles d'un lit vasculaire et les technologies disponibles pour l'étude de la microcirculation (Chapitre 1). Le deuxième chapitre aborde l'impact d'une intervention chirurgicale sur la microcirculation et l'association d'anomalies microcirculatoires au décours d'une chirurgie avec le devenir postopératoire des patients (Chapitre 2). Dans le chapitre suivant, nous exposons l'impact des comorbidités sur la microcirculation préopératoire et son influence possible sur le devenir périopératoire des patients (Chapitre 3). Ensuite, nous précisons les objectifs de ce travail (Chapitre 4) et les matériels et méthodes utilisés pour y

répondre (Chapitre 5). Nous présentons nos résultats (Chapitre 6) et les discutons en apportant certains éclairages sur les points n'ayant pas fait l'objet de publications (Chapitre 7), avant de conclure.

Chapitre 1 : Structure et fonctions de la microcirculation

1. La structure de l'unité microcirculatoire

La microcirculation s'organise en réseaux de vaisseaux de moins de 200 μm de diamètre avec une « unité microcirculatoire » fonctionnelle appelée « lit capillaire » composée d'artérioles, de capillaires, de veinules et de vaisseaux lymphatiques (**Figure 1**).

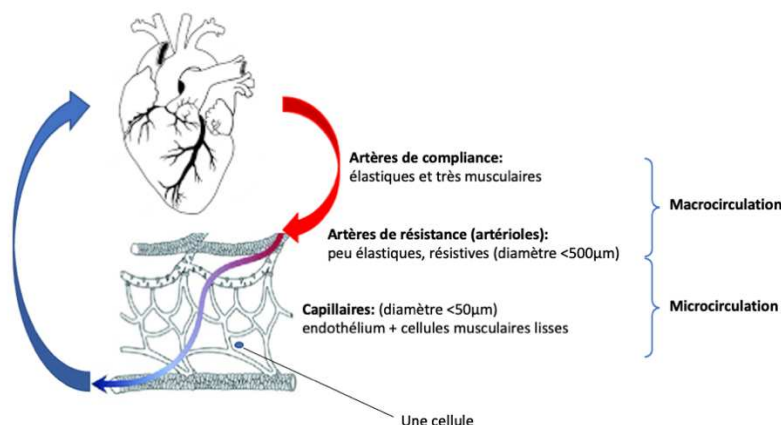


Figure 1 - Le système macro- et microcirculatoire. (Collection personnelle)

1.1. Les artérioles

Il y a deux types d'artères dans l'organisme :

- Les **artères de compliance** : élastiques, elles permettent d'**amortir la pulsativité du cœur** et la pression du flux sanguin qu'il impose afin de ne pas léser les organes.
- Les **artères de résistance** : fines (<math>< 500\ \mu\text{m}</math>), muscularisées, elles **régulent le débit** au niveau des organes. Elles vont donc avoir un **diamètre qui varie** en fonction de la pression et du flux sanguin auxquels elles sont soumises. De petites variations de diamètre peuvent changer considérablement leur résistance à l'écoulement ainsi que le débit sanguin dans le lit d'aval. Les vaisseaux de résistance contrôlent les résistances périphériques au flux sanguin.

Les artérioles sont des artères de résistance qui appartiennent à la microcirculation. Leur paroi est composée de cellules musculaires lisses essentielles au contrôle du débit sanguin microcirculatoire et qui sont la cible de nombreuses voies de régulation [4]. Au fur et à mesure que l'on progresse dans l'arbre vasculaire, on observe une diminution de la pulsativité du flux sanguin et de la pression au sein des artères jusqu'à la sortie de l'artériole pré-capillaire où le flux est continu à une pression hydrostatique de l'ordre de 25 mmHg (**Figure 2**).

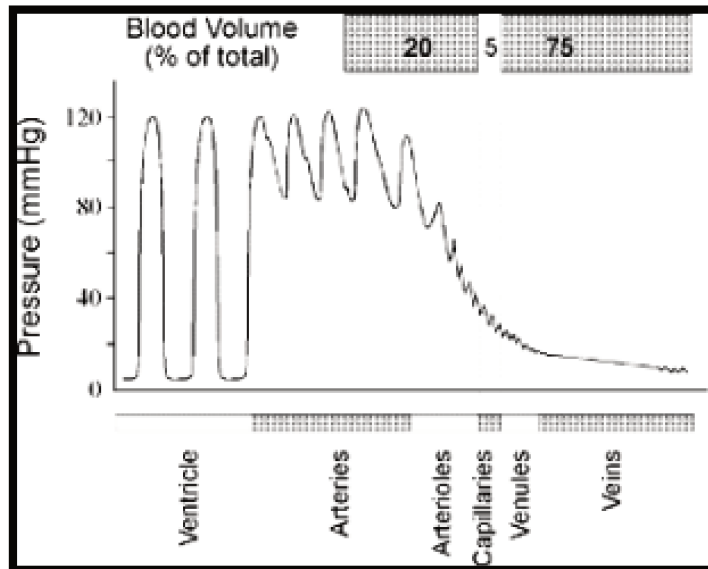


Figure 2 - Évolution de la pression en fonction dans l'arbre vasculaire. D'après Laurent Loufrani.

1.2. Les capillaires

Le terme capillaire est utilisé pour des vaisseaux inférieur à 10 μm de diamètre. On distingue trois types de capillaires sanguins dont la répartition n'est pas homogène selon les organes (**Figure 3**) :

- Les **capillaires continus** : leurs cellules endothéliales sont jointives. Elles forment un revêtement ininterrompu. Ils sont les plus répandus.
- Les **capillaires fenestrés** : leur endothélium est percé de « nano-pores » (de 70 nm de diamètre environ) ce qui rend ces capillaires très perméables aux liquides. On les trouve plus spécifiquement là où des transferts de liquides sont nécessaires : villosités de l'intestin grêle, glomérules rénaux, glandes endocrines, plexus choroïdes des ventricules cérébraux, ...).
- Les **capillaires sinusoïdes** : leur paroi est inégale, parfois absente, non linéaire avec de larges orifices entre les cellules endothéliales (pores de 1 à 3 μm). Leur cohésion est assurée par les tissus environnants. Ces capillaires ont une forme et structure qui favorisent les transferts de macromolécules. Ils sont présents dans le foie, la rate, la moelle osseuse rouge et certaines glandes endocrines.

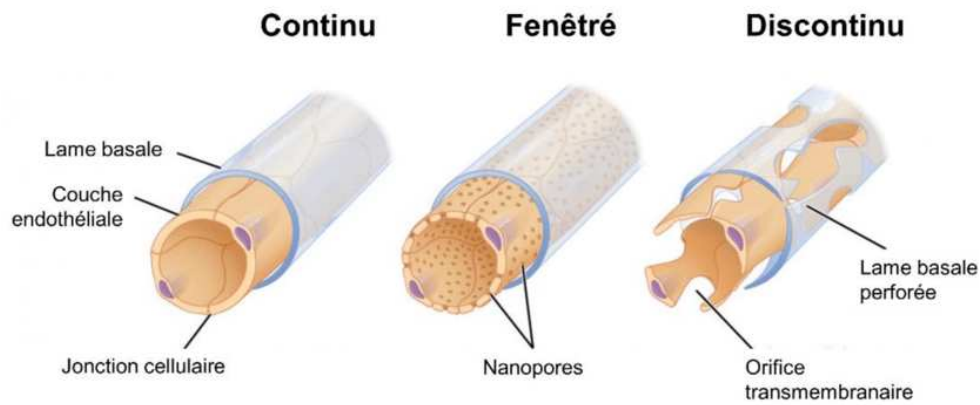


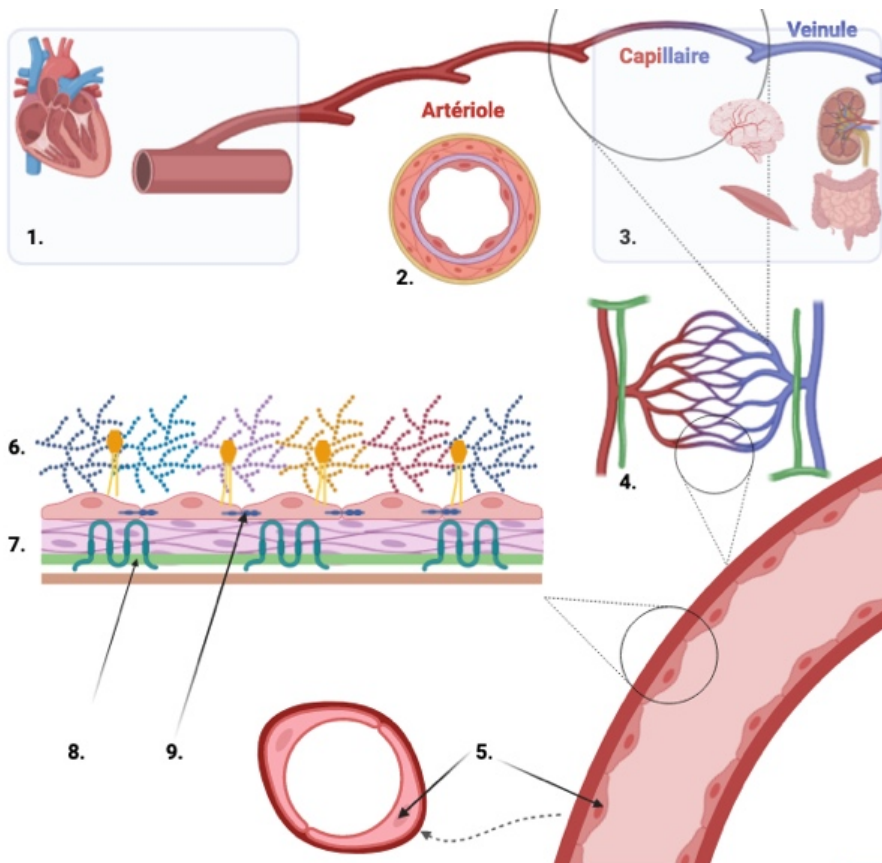
Figure 3 - Les types de capillaires. D'après Jean-Sébastien Louis, 2020.

1.3. Les veinules

La paroi des veinules est une structure fine, élastique, faiblement musclée et adaptée à la faible pression qui s'y exerce. Plus de 75 % du volume de sang de l'organisme est contenu dans le compartiment veineux (**Figure 2**).

1.4. L'endothélium

L'endothélium se compose d'une monocouche de cellules endothéliales reliées par des jonctions intercellulaires serrées et adhérentes, qui couvre la face intime des vaisseaux. Il est recouvert à son pôle apical par le glycocalyx qui est une membrane électro-négative de 20 nm à 3 µm d'épaisseur, composée de glycoprotéines, glycosaminoglycanes et protéoglycanes essentielles à l'interaction avec les éléments circulants plasmatiques. Son pôle inférieur est relié à la lame basale constituée d'une matrice complexe de fibres de collagène, laminine, fibronectine et glycosaminoglycanes via des molécules de surface appelées intégrines [5,6] (**Figure 4**).



1. Macrocirculation
2. Artériole
3. Microcirculation / perfusion d'organe
4. Unité fonctionnelle microcirculatoire : lit capillaire
5. Cellule endothéliale
6. Glycocalyx
7. Lamé basale
8. Intégrine
9. Jonction intercellulaire adhérente

Figure 4 - Schéma de synthèse de la circulation.
 Courtoisie de Antoine Vincent.

2. Fonctions microcirculatoires

La fonction principale de la microcirculation est d'assurer l'acheminement du sang pour l'apport des besoins énergétiques à chaque cellule composant chaque tissu de l'organisme : on parle de la **perfusion tissulaire**. Celle-ci dépend de l'équilibre entre les forces convectives (liées au gradient des pressions hydrostatique et oncotique) et diffusives (liées à la distance entre le capillaire nourricier et la cellule cible).

La microcirculation est également le siège de nombreuses fonctions endothéliales essentielles (**Figure 5**) :

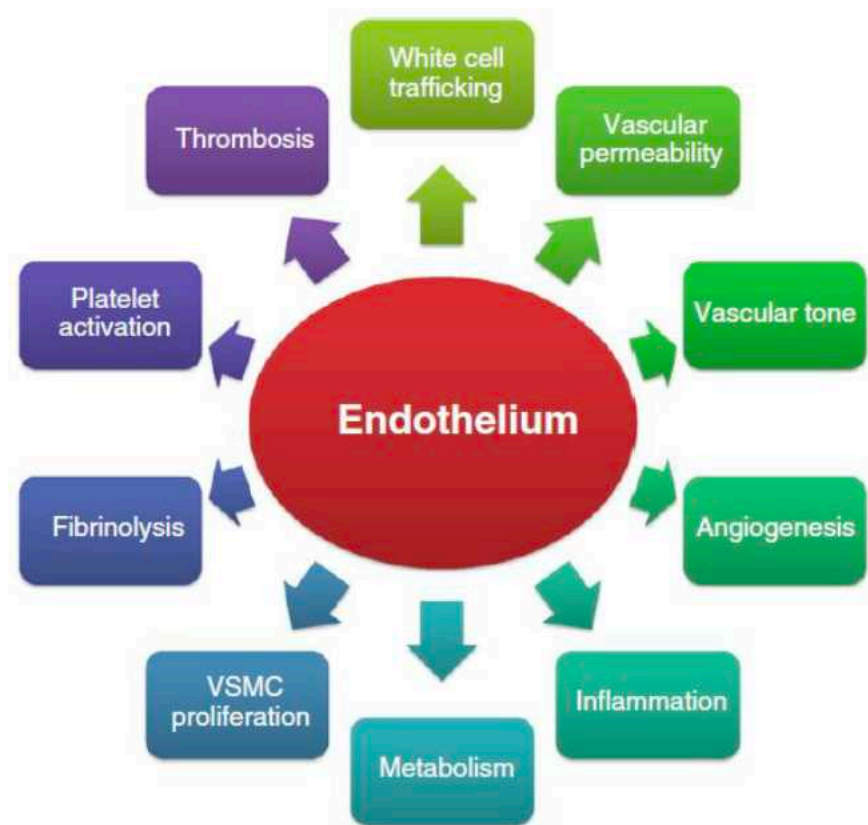


Figure 5 - Les différentes fonctions de l'endothélium. D'après Sena et al, 2013.
VSMC : cellule musculaire lisse vasculaire.

- le **contrôle de l'homéostasie et du milieu intérieur** : La microcirculation participe à la **thermorégulation** qui contrôle les échanges de chaleur entre le noyau et l'enveloppe thermique du corps.
- Par sa fonction barrière, l'endothélium sépare le compartiment intravasculaire des tissus environnant. Cette position le place en premier obstacle à l'apport métabolique en oxygène et en nutriments pour les cellules de l'organisme selon un gradient de diffusion. En pathologie, l'hyperperméabilité endothéliale va être responsable de la fuite de liquide plasmatique et de l'œdème tissulaire, éloignant un peu plus les cellules de leur capillaire nourricier.[7] L'extravasation de fluides normalement intravasculaire vers l'interstitium participe à l'hypovolémie et au collapsus constaté dans les états de choc.
- la **coagulation** : Une lésion de la bande de glycocalyx expose le facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales. Ceci constitue la phase initiatrice de la cascade de la coagulation. L'endothélium participe à la coagulation, avec la synthèse de facteurs circulants thrombogènes (facteur de Willebrand (vWF)) et anticoagulants (le t-PA, PAI-1, la thrombomoduline et la protéine C).[8]
- l'**inflammation** : L'impact de la dysfonction endothéliale au cours d'une infection est connue depuis longtemps.[9] Les cellules endothéliales présentent des récepteurs aux cytokines et aux prostaglandines. La protéine C synthétisée par l'endothélium a des propriétés anti-inflammatoires bien décrites.[10] L'intrication des événements de la coagulation et inflammatoires est illustrée avec la synthèse de vWF induite par les

cytokines proinflammatoires, associée à la diminution de l'activité de l'ADAMSTS13 conduisant à un état prothrombogène.[11] Les évènements inflammatoires et la synthèse de radicaux libres lors du stress oxydatif induisent l'activité de la NOSynthase avec des conséquences vasomotrices pour la microcirculation.[12]

- **l'immunité (Figure 4)** : Lors de la dégradation de la bande de glycocalyx l'exposition de molécules d'adhésions (ICAM-1, VCAM-1) est responsable de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles puis de leur diapédèse dans les tissus.[13,14] Ce phénomène s'accompagne de modifications rhéologiques.[15,16]

3. Les mécanismes de régulation de la microcirculation

La cellule endothéliale est le principal garant de la fonction de vasomotricité microcirculatoire en réponse à des stimulus variés de type mécanique (forces de cisaillement longitudinales liées au flux ou *shear stress* [17]), métabolique (équilibre acido-basique, CO₂, ADP, médiateurs de l'inflammation [18]) ou thermique. La réponse effectrice à ces stimulus se traduira principalement par une **vasodilatation** sous la dépendance de la fonction endothéliale. La **vasomotricité** est donc la réponse principale du système circulatoire.

La loi de Poiseuille permet de comprendre l'importance de la vasomotricité artériolaire pour contrôler la distribution du flux sanguin. La loi de Poiseuille stipule qu'un flux laminaire est directement proportionnel à la différence de pression (ΔP) le long d'un vaisseau, à la puissance 4 de son rayon (R), et inversement proportionnel à sa longueur (L) et à la viscosité du fluide (μ).

$$\text{Débit} = \frac{\Delta P \pi R^4}{8 \mu l}$$

- ⇒ **En conséquence, le diamètre artériolaire est un paramètre majeur du débit sanguin régional et de faibles variations de diamètre peuvent changer considérablement la résistance vasculaire à l'écoulement du sang dans le vaisseau.**

La régulation de la vasomotricité

Le contrôle de la vasomotricité est complexe et finement régulé. C'est un phénomène important, permettant de compenser les effets de la gravité terrestre. Si la vasodilatation était permanente, non régulée, le sang chuterait dans les parties déclives du corps, au détriment de la perfusion cérébrale ! Cette régulation de la pression artérielle nécessite un contrôle systémique permanent de la vasomotricité par des facteurs qui entraînent la relaxation ou la contraction des vaisseaux. C'est le **tonus basal** résultant de la balance entre facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs (**Figure 6**). Ces facteurs sont de nature neurohumorale,

hormonale et endothéliale qui vont en permanence contracter ou relâcher les structures musculaires lisses vasculaires.

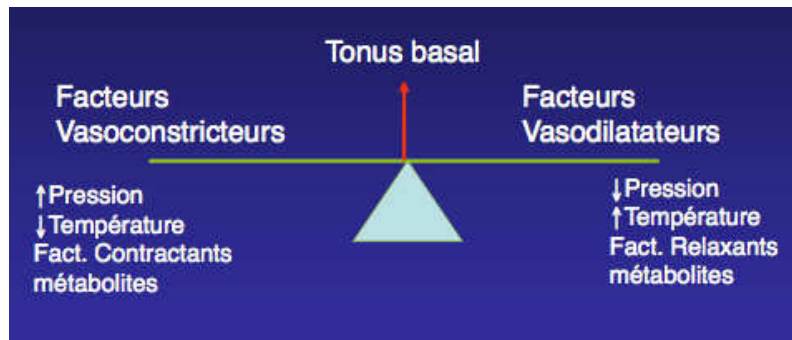


Figure 6 - L'équilibre du tonus basal. D'après Pierre Abraham.

Le contrôle du tonus basal est principalement artériolaire. Au niveau de la peau, il est influencé par la température extérieure et assure l'homéoendothermie (régulation de la température centrale) en faisant varier les échanges thermiques par modification du flux sanguin au niveau de la peau et des organes thermosensibles. Ce mécanisme vasomoteur différencie les animaux homéothermes des poïkilothermes qui ne régulent pas leur température interne.

La vasomotricité de la microcirculation peut être différemment régulée selon le nyctémère, et les territoires vasculaires. Lors de l'exercice musculaire, par exemple, les territoires musculairement actifs sont le siège d'une vasodilatation pour augmenter le débit sanguin (et donc la perfusion tissulaire locale), alors que les territoires peu impliqués dans l'exercice (splanchnique par exemple) vont être le siège d'une vasoconstriction.

Plusieurs niveaux de contrôle coexistent : central, régional et local (**Figure 7**).

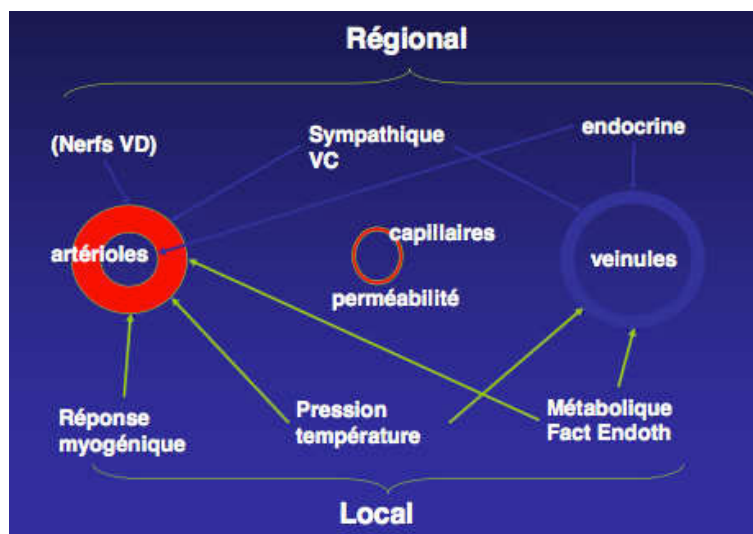


Figure 7 - Le contrôle de la vasomotricité. D'après Pierre Abraham.

Au niveau régional et central, le **système nerveux sympathique** participe à la régulation de la vasomotricité par des signaux neuroendocrine et par les fibres afférentes primaires (fibres amyéliniques). Claude Bernard a décrit l'importance des afférences nerveuses dans la régulation du tonus vasomoteur constatant chez le lapin que la section des fibres nerveuses à la racine de l'oreille conduisait à une vasodilatation régionale. A l'inverse, en stimulant ces fibres, l'oreille reprenait sa couleur naturelle, prouvant ainsi l'existence d'un certain degré permanent de vasoconstriction évitant la vasoplégie. Il s'agit du tonus sympathique basal.

Il existe également une **régulation endocrine** du tonus vasculaire par la circulation d'hormones sécrétées par des sources multiples telles que la surrénale (catécholamines), le rein (angiotensine), le foie (kininogène précurseur de la bradykinine), le système digestif (cholecystokinine-pancreozymine, somatostatine, vasoactive intestinal peptide), le système nerveux (vasopressine, neurotensine, oxytocine, prolactine, substance P, hormone thyroïdienne) et les parathyroïdes (PTH). Ces hormones ont un effet ciblé local (paracrine) ou régional ou au contraire systémique en fonction du contexte de sécrétion et de la répartition de leurs récepteurs.

Il existe des facteurs permettant de réguler le flux sanguin en fonction de la demande locale. Il s'agit d'un élément important pour assurer la fonction des organes. Ces facteurs sont de diverses natures :

- Facteurs métaboliques locaux
- Facteurs endothéliaux
- Facteurs liés aux variations physiques (la température et la pression)
- Tonus myogénique, qui est une réponse du muscle lisse vasculaire.

La notion que l'endothélium a un rôle majeur dans la régulation de motricité est récente. En 1960, son rôle dans l'athérogenèse était connu mais restait discuté dans la vasomotricité. Les preuves sont arrivées par les travaux du Pr. Furchgott (Prix Nobel en 1998) qui a mis en évidence un EDRF (*endothelial-dependent relaxing factor*). Il a montré que l'acétylcholine avait une action sur le muscle lisse à travers un second médiateur (le NO) [19].

En effet, l'endothélium est à l'origine de la production de deux types de médiateurs distincts : les facteurs relaxants (*EDRF : endothelial-dependent relaxing factors*) et les facteurs hyperpolarisants (*EDHF : endothelial-dependent hyperpolarizing factors*). Le NO est issu du métabolisme de la L-arginine suite à l'activation de la eNOS (NO synthase constitutive de l'endothélium) en réponse aux agonistes parasymphatiques muscariniques (acétylcholine), au shear stress, à la bradykinine et à l'ADP. En contexte inflammatoire, la synthèse de NO est produite via la iNOS (NO synthase inductible) en réponse aux cytokines pro-inflammatoires. Le NO libéré par la cellule endothéliale entraîne une activation de la guanylate cyclase soluble de la cellule musculaire lisse conduisant à une augmentation intracellulaire de GMPc et de protéine kinase G (**Figure 8**). Cette voie de signalisation conduit alors à une diminution du

calcium cytosolique et à une déphosphorylation de la myosine responsable d'une vasodilatation par relaxation des cellules musculaires lisses [20].

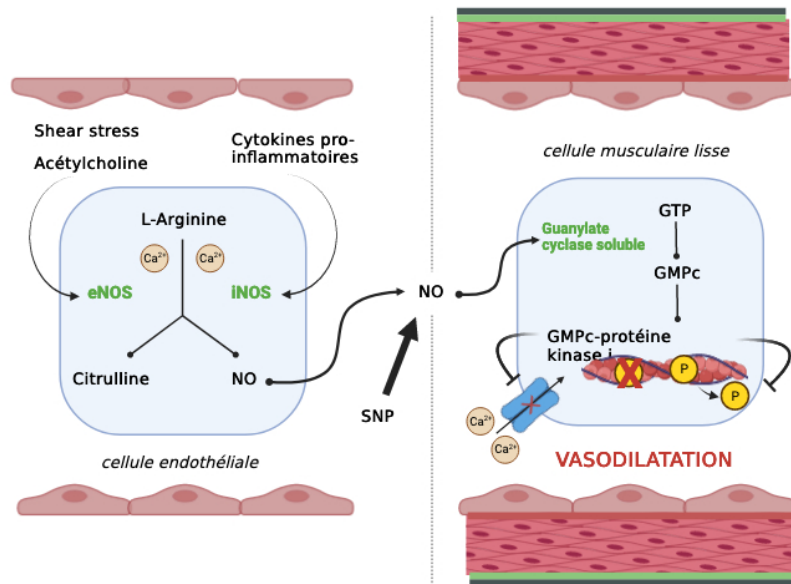


Figure 8 - Physiopathologie de la vasodilatation dépendante de la voie du NO. A gauche, dans une cellule endothéliale. A droite, dans une cellule musculaire lisse. Courtoisie de Antoine Vincent.

À ce jour, d'autres EDRF ont été décrits (prostacycline, substance P, adénylate cyclase). Les facteurs d'hyperpolarisation membranaire (EDHF) sont également nombreux (au premier rang desquels on retrouve les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et le *calcitonin gene related peptide* (CGRP)) et entraînent une vasodilatation artériolaire suite à l'hyperpolarisation des cellules musculaires lisses liées à l'accumulation de potassium intracellulaire par activation des canaux KCa voltage-dépendants [21]. En parallèle, plusieurs mécanismes interviennent indépendamment de la fonction endothéliale, comme le contrôle neuro-vasculaire (par le biais du système nerveux autonome) et le tonus myogénique, non-spécifique de la microcirculation capillaire.

Le frottement du sang sur le vaisseau va varier en fonction : du calibre, de la viscosité, et du débit sanguin. Le vaisseau va donc réagir en fonction de ce frottement du sang sur sa paroi par le biais de la cellule endothéliale (**Figure 8**) : C'est la **contrainte de cisaillement** ou **Shear Stress**.

$$T = \frac{4 \cdot \mu \cdot Q}{\pi \cdot r^3}$$

T : contrainte de cisaillement (dyn.cm⁻²)

μ : viscosité du sang (Pa.s)

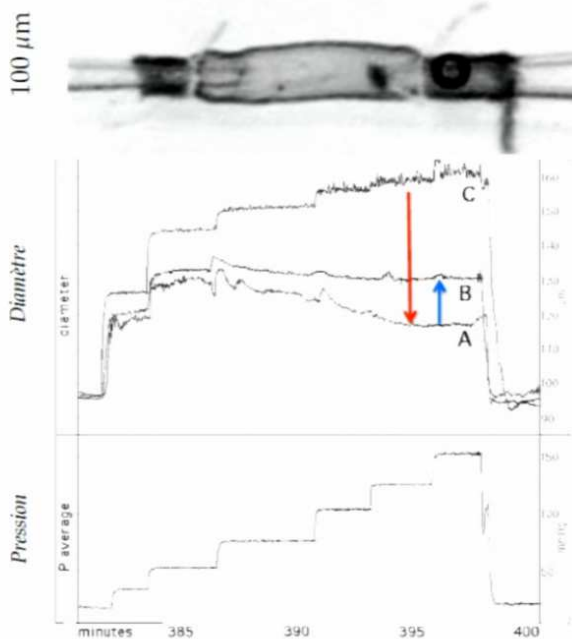
Q : débit volumique (m³.s⁻¹)

R : rayon du vaisseau (m)

⇒ **Les contraintes de cisaillement varient de manière inversement proportionnelle au cube du rayon du vaisseau.**

Ainsi, plus la contrainte de cisaillement est importante (rayon du vaisseau faible), plus la cellule endothéliale sécrète du NO vasodilatateur de la cellule musculaire lisse.

Le **tonus myogénique** est une réponse du muscle lisse à l'étirement des fibres musculaires qui s'oppose au Shear Stress. A l'image du réflexe myotatique du muscle strié, le tonus myogénique correspond à une contraction des cellules musculaires lisses en réponse à l'étirement, et donc à la pression qui s'exerce dans le vaisseau. La **Figure 9** présente sur une artériole isolée ex-vivo, au repos (courbe C), sous l'effet d'une contrainte de pression (courbe A) et de débit (courbe B). On voit que plus la pression s'exerçant sur le vaisseau est importante plus le tonus myogénique s'y oppose (courbe A par rapport à la courbe c). Si l'on applique un débit dans le vaisseau, la contrainte de cisaillement s'oppose partiellement à l'effet du tonus myogénique sans l'annuler complètement (courbe B par rapport à la courbe A).



Tonus Myogénique et Dilatation au Flux

- Propriété des artères de résistance ($<300\mu\text{m}$)
- Vasoconstriction à la pression (A)
- Contrebalancée par la dilatation débit dépendante (B)
- Régulation de débits sanguins locaux

Figure 9 - Tonus myogénique et contrainte de cisaillement sur une artériole isolée ex-vivo.

Mesure de l'évolution du diamètre d'une artériole de $100\mu\text{m}$ de diamètre isolée ex-vivo en fonction de la contrainte de pression (Courbe A) et de pression + débit (Courbe B) croissant par rapport à un vaisseau témoin désendothélialisé avec inhibition du tonus myogénique (Courbe C). D'après Laurent Loufrani.

La chronologie de mise en place des mécanismes adaptatifs

Les mécanismes d'adaptation d'un lit vasculaire à ses conditions de charge et de demande métabolique tissulaire évoluent également en fonction du temps dans le cas de stimulation persistante :

- Phase n°1 : système ionique. Très rapide, faisant intervenir des échangeurs ioniques (entrée de Ca^{2+} et sortie de K^{+}) conduisant à une contraction rapide et dynamique par des vaisseaux de résistance.
- Phase n°2 : système enzymatique. Si les conditions se maintiennent, une régulation plus lente par les vaisseaux compliants se met en place. La voie de la phospholipase C et des protéines G prend le relai pour maintenir la contraction en modifiant le **cytosquelette** de la cellule musculaire lisse. L'actine G va être phosphorylée en actine F. Le passage de l'actine G à l'actine F consomme moins d'énergie que le système ionique qui seul finirait par s'épuiser.
- Phase n°3 : création de liaisons covalentes : Si la pression élevée se maintient, il se crée un système de **liaisons covalentes** pour figer le vaisseau dans une configuration vasoconstrictrice donnée.

En présence d'une condition de charge maintenue dans le temps, le lit vasculaire va s'adapter avec des modifications structurelles qui deviendront irréversibles. On appelle cette adaptation le **remodelage vasculaire**. Ce phénomène est observé notamment chez les patients hypertendus chroniques.

En complément du remodelage, le lit vasculaire va également évoluer en développant l'arbre vasculaire par trois mécanismes principaux :

- soit par modification d'un vaisseau déjà existant : **angiogénèse**
- soit par création d'un nouveau vaisseau à partir d'une cellule souche : **vasculogénèse**
- soit à partir d'un vaisseau existant de faible calibre qui va croître pour vasculariser une nouvelle zone en prenant les caractéristiques d'une artériole : **artériogénèse**

L'angiogenèse est stimulée par des facteurs de croissance dont la synthèse est endothéliale (**VEGF**). Plusieurs autres processus pathologiques impliquent de l'angiogenèse tels que l'inflammation pour amener des médiateurs au niveau du foyer inflammatoire ou la croissance tumorale pour assurer les besoins métaboliques de la tumeur.

La cohérence hémodynamique entre micro- et macrocirculation

La cohérence hémodynamique, également appelée couplage hémodynamique, exprime la dépendance entre macro- et microcirculation.[22] En situation de cohérence hémodynamique fonctionnelle, une altération des conditions hémodynamiques systémiques entraîne une diminution de la force convective du sang responsable d'anomalies microcirculatoires. Si des mesures de réanimation hémodynamique permettent la correction de la dysfonction macrocirculatoire, la restauration de la force convective est suivie d'une normalisation de la microcirculation. Les états de ces deux circulations sont donc « couplé » et en cohérence. En revanche, dans certaines situations pathologiques, ce lien de cohérence entre la correction des altérations macrocirculatoires et microcirculatoires disparaît. On qualifie cette perte de la cohérence de découplage hémodynamique. Dans cette situation, la correction hémodynamique par les mesures classiques de réanimation macrocirculatoire ne permet pas de corriger la perfusion microcirculatoire donc tissulaire. On constate la persistance voire l'aggravation de défaillance d'organe malgré les actions de réanimation entreprises. Cette situation est en particulier rencontrée dans le sepsis ou les états inflammatoires majeurs.[23] Lors du traumatisme chirurgical, l'exposition aux alarmines (ou damage associated molecular patterns, DAMPs) libérées dans les tissus environnant et la circulation, peut provoquer des conséquences microcirculatoires semblables à celles rencontrées dans le choc septique.[24]

4. Techniques d'évaluation structurelle et fonctionnelle de la microcirculation

Il existe de nombreuses techniques d'étude de la microcirculation. Ce paragraphe se limite à la présentation des techniques d'étude *in-vivo* afin de rester dans le cadre de la médecine translationnelle.

Nous n'évoquerons pas non plus les techniques d'évaluation de la macrocirculation. Cependant, il ne faut pas oublier qu'elle a un rôle dans le fonctionnement de la microcirculation puisqu'il s'agit d'un déterminant de la force convective.

4.1. Analyse structurelle de la microcirculation

L'analyse structurelle de la microcirculation renseigne tout particulièrement sur le déterminant diffusif de la microcirculation, c'est-à-dire la distance qui sépare le globule rouge circulant de la cellule composant le tissu. La vidéomicroscopie est l'outil dont le développement

est le plus avancé pour l'étude structurelle de la microcirculation, avec deux sites principaux d'étude, le lit de l'ongle et la muqueuse sublinguale qui est la plus étudiée en anesthésie-réanimation (**Figure 10**).

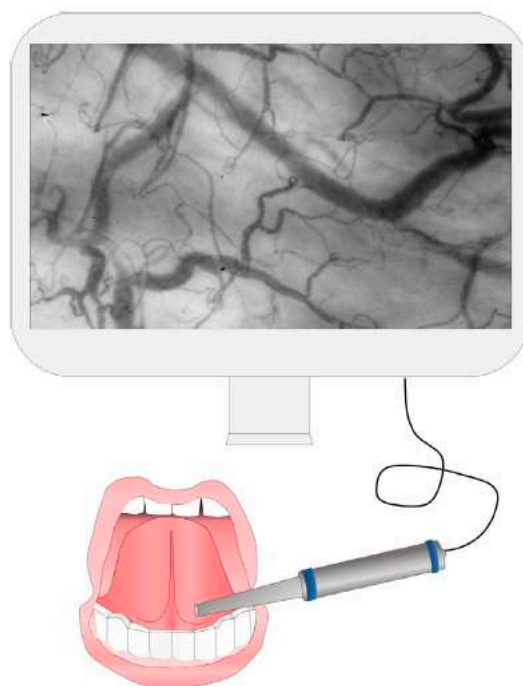


Figure 10 - Acquisition vidéo de la muqueuse sublinguale à l'aide d'un vidéomicroscope. Les images sont obtenues à l'aide d'une sonde portative reliée à un ordinateur équipé d'un logiciel d'enregistrement vidéo.
D'après Flick et al.[25]

Le développement des vidéomicroscopes intravitaux a permis l'étude morphologique en temps réel de la microcirculation sublinguale au lit du patient. Basée initialement sur une technologie de spectroscopie orthogonale polarisée (OPS), la seconde génération de vidéomicroscopes utilise depuis 2007 le principe de *sidestream dark field imaging* (SDF) [26]. Six diodes électroluminescentes couplées à une caméra à récepteurs à transferts de charge permettent de visualiser par effet de contraste les vaisseaux de petit calibre et les éléments figurés du sang (hématies et leucocytes) qui absorbent le signal lumineux (contrairement aux tissus environnants qui le réfléchissent) [27]. La dernière génération de vidéomicroscopes utilise le principe d'*incident-dark field illumination* (IDF) [28] permet même de quantifier indirectement le degré d'altération de la barrière endothéliale en estimant l'épaisseur du glycocalyx. En raison du risque important d'artefacts lié à une mesure opérateur-dépendante, la conférence de consensus européenne de 2018 a défini un score de qualité composite, le *microcirculation image quality score* (MIQS) [29], se basant sur l'évaluation de la luminosité, durée, contenu, stabilité et pression des vidéos acquises.

Le déterminant diffusif peut être quantifié par la densité totale des vaisseaux (TVD), définie comme la somme de tous les capillaires divisé par la surface du champ. Cette technique peut également montrer la présence de leucocytes activés dans les capillaires (rolling), une hétérogénéité de perfusion avec coexistence de zones faiblement perfusées et de zones

d'hypervélocité des hématies au sein des capillaires (pouvant constituer un shunt artérioveineux).[9,30,31]

4.2. Analyse fonctionnelle de la microcirculation

La fonction microcirculatoire est étudiée avec des indicateurs de perfusion du lit capillaire. La qualité de la perfusion tissulaire peut être étudiée au niveau local, c'est-à-dire d'un lit capillaire précis. Les informations apportées peuvent alors renseigner sur les forces convectives (flux faisant avancer le globule rouge) et diffusives (permettant la diffusion de l'oxygène dans le tissu). L'ensemble de ces informations aboutissant à un diagnostic précis des déterminants de la fonction microcirculatoire dans le territoire observé. Mais elle peut aussi être mesurée au niveau systémique à l'aide d'indicateurs globaux qui reflètent la somme des lits capillaires de l'organisme. L'information est alors moins riche (mesure d'un paramètre unique) mais facile à obtenir, et peut être interprétée en association avec d'autres mesures. A partir de ces outils, on peut également utiliser différents indicateurs de perfusion pour mesurer la réponse à un test de la vasoréactivité, ce qui offre des informations sur la capacité d'adaptation de la microcirculation à la variation de conditions.

4.2.1. Vidéomicroscopie intravitale

Cet outil de monitoring permet une analyse du flux microcirculatoire à la fois quantitative (par les paramètres de densité et proportion de vaisseaux perfusés) et qualitative par obtention du *microvascular flow index* (MFI). Les capacités de convection de la microcirculation peuvent être estimées à l'aide du MFI qui est une évaluation semi-quantitative de la vitesse des globules rouges en analysant l'image par quadrant. Elles peuvent être mesurées par la proportion de vaisseaux perfusés (PPV) et la densité des vaisseaux perfusés (PVD) qui reflètent les composantes convectives et diffusives. Malheureusement, ces mesures absolues peuvent varier de 30 % en raison de différences méthodologiques et inter-observateurs.

Le développement d'une analyse automatisée en temps réel des vidéos de microcirculation sublinguale pourrait permettre une utilisation clinique en point-of-care et un diagnostic au chevet du patient des altérations de la microcirculation. L'analyse automatisée du flux des cellules sanguines dans chaque vaisseau individuel en utilisant le diagramme espace-temps, a été proposée comme une variable moins subjective (**Figure**).[32] Ces résultats sont très prometteurs.

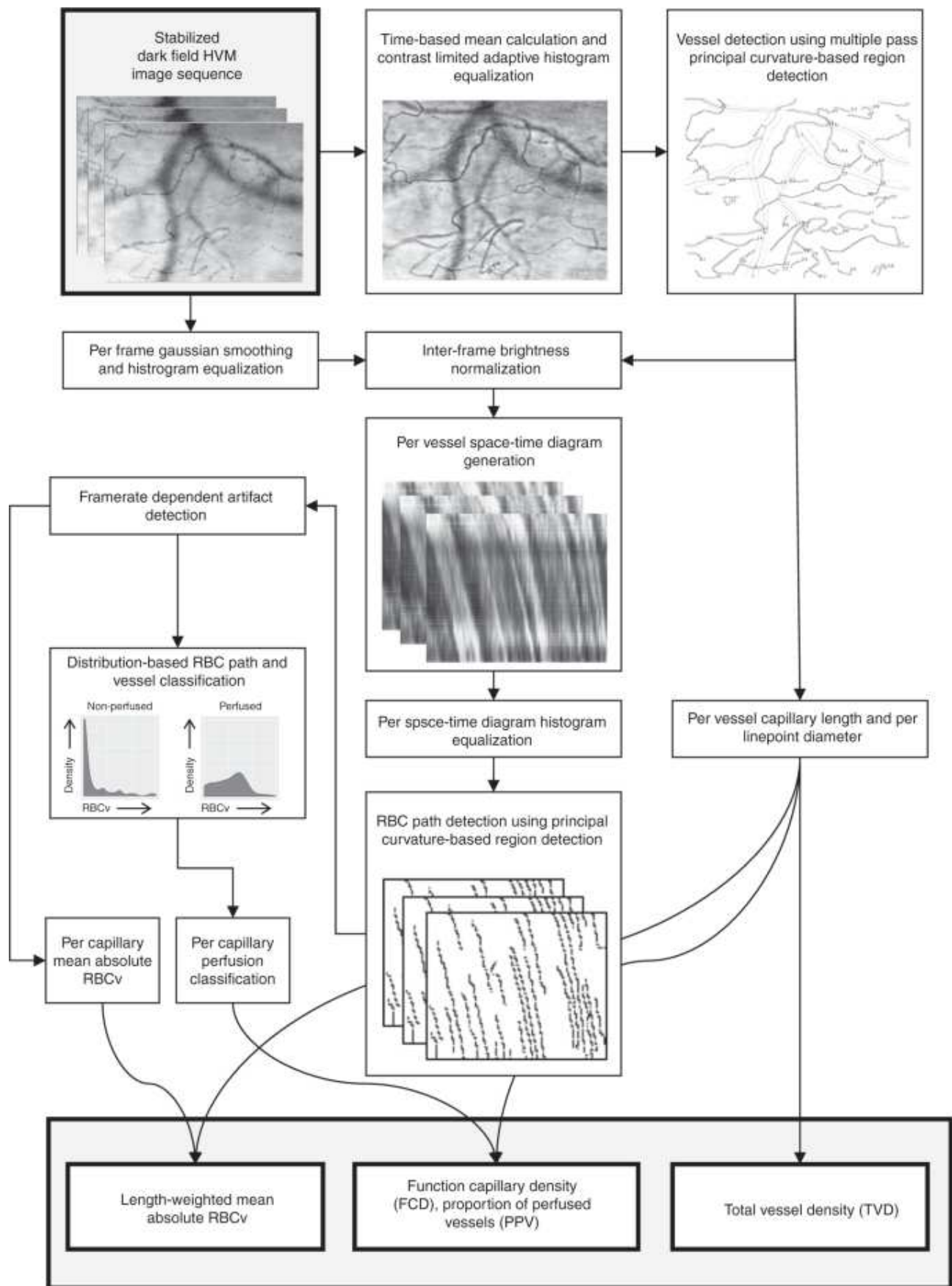


Figure 11 - Représentation schématique de l'algorithme avancé d'analyse par ordinateur.
D'après Hilty et al. [32]

L'apport de cette analyse morphologique a permis de définir des modèles physiopathologiques d'altération endothéliale ouvrant la voie à une réanimation microcirculatoire personnalisée (**Figure 12**). [33]

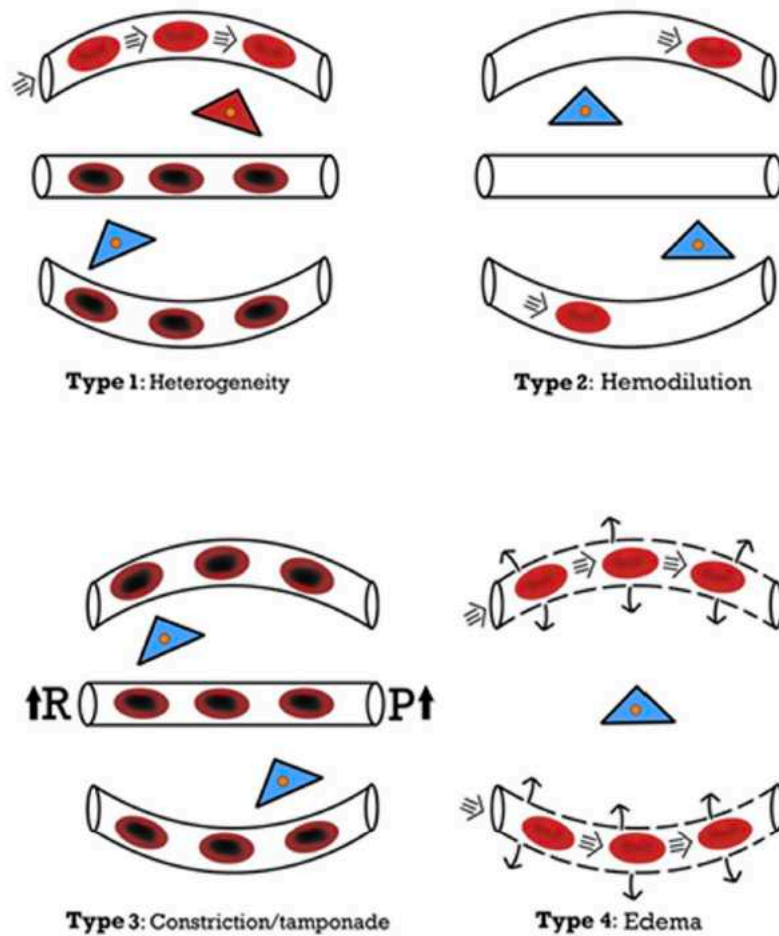


Figure 12 - Illustration des différents types d'altérations microvasculaires.
D'après la conférence de consensus européenne [34]

Type 1 : Répartition hétérogène, avec des capillaires perfusés à côté de capillaires non circulants, observée principalement dans les états inflammatoires et/ou septiques sévères. Type 2 : Dilution des globules rouges lors de l'hémodilution (par exemple en cas de choc hémorragique lors de la réanimation liquidienne) et de l'anémie. Type 3 : Congestion due à l'augmentation de la pression veineuse ou à un obstacle (tamponnade). Type 4 : Œdème tissulaire avec augmentation des distances de diffusion de l'oxygène.

La vidéomicroscopie sublinguale a un intérêt scientifique certain en tant qu'outil de recherche clinique. Cependant, il est important de noter que cette technique n'est pas mature pour une utilisation clinique de routine. Les fabricants et les chercheurs travaillent à améliorer les appareils, les logiciels et la validation clinique de la vidéomicroscopie sublinguale. Nous sommes auteurs d'un éditorial rappelant ces limites (**Éditorial n°1**).[35]

4.2.2. Laser Doppler

Laser-Doppler

Le laser-Doppler est basé sur la réflexion d'un faisceau laser. La lumière subit des changements de longueur d'onde (décalage Doppler) lorsqu'elle rencontre des cellules

sanguines en mouvement. L'ampleur et la distribution de la fréquence de ces changements de longueur d'onde sont liées au nombre et à la vitesse des globules rouges. Le laser-Doppler ne mesure pas directement le débit sanguin cutané, mais fournit un indice de perfusion cutanée, souvent appelé flux, quantifié comme le produit de la vitesse moyenne des globules rouges et de leur concentration dans le volume observé. La plupart des appareils actuels utilisent une longueur d'onde de 780 nm, qui permet une bonne pénétration cutanée indépendamment de la couleur de la peau et de la saturation en oxygène. Un laser-Doppler à point unique évalue le flux sanguin sur un petit volume (1 mm³ ou moins) avec une fréquence d'échantillonnage élevée (souvent 32 Hz) et permet de détecter et de quantifier avec précision les changements relatifs du flux sanguin cutané en réponse à un stimulus donné. Cependant, l'hétérogénéité régionale de la perfusion cutanée entraîne une variabilité spatiale qui contribue à la reproductibilité relativement faible de la technique.[36]

Laser speckle

Développée en 1982 [37], le laser speckle contrast imaging (LSCI) est une technique non invasive d'étude en deux dimensions du flux sanguin dans les microvaisseaux superficiels [38]. Cette technique repose sur l'analyse de l'effet Doppler causé par le décalage de fréquence qu'une lumière monochromatique subit après avoir été réfléchi par les hématies circulant dans les microvaisseaux du derme [39]. Contrairement au laser-Doppler, le LSCI est capable d'enregistrer une zone d'intérêt étendue, ce qui le rend moins sensible aux artéfacts liés aux variations locales de la vascularisation cutanée. L'utilisation de laser proche-infrarouge permet une analyse de la profondeur correspondant à la microcirculation cutanée (<1mm). Le LSCI ne mesure pas directement le débit sanguin dans les microvaisseaux, mais il fournit un index de perfusion cutanée proportionnel à la concentration et à la vitesse moyenne des hématies, exprimée en unité arbitraire LSPU [38]. Cette technique présente plusieurs avantages : une analyse bidimensionnelle en temps-réel avec une excellente résolution spatio-temporelle, un large champ d'analyse, une analyse non invasive et continue. La microcirculation cutanée est ainsi accessible et son altération est probablement corrélée à celle d'autres lits microvasculaires, ce qui en fait une variable d'intérêt et prometteuse en particulier dans le contexte clinique. [40,41] Elle a également des limites : son accessibilité en pratique courante, la présence d'artéfacts de luminosité pouvant rendre la mesure délicate et l'utilisation d'unités de perfusion arbitraires ne permettant qu'une comparaison intra-individuelle de mesures relatives et non pas absolues. Le LSCI peut être utilisé pour étudier les variations de flux microcirculatoires induits par des tests dynamiques comme un test de vaso-occlusion, une stimulation thermique ou l'administration de molécules vasodilatatrices (**Figure 13**) [38,39,42-44].

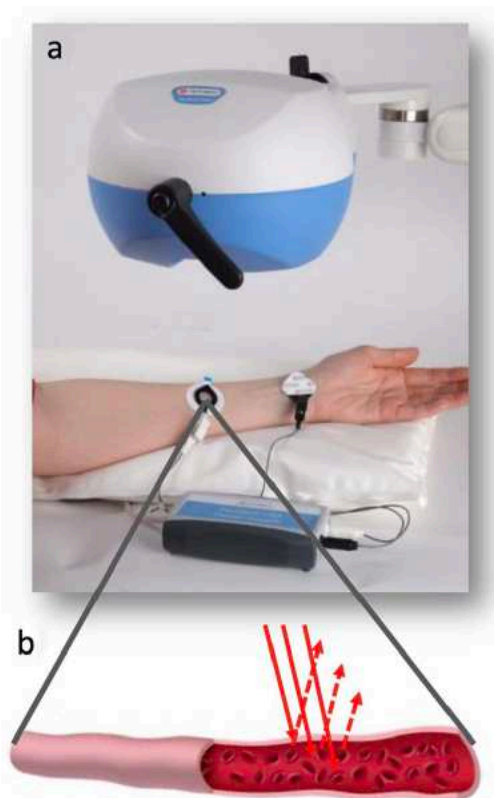


Figure 13 – Principe du laser speckle.

- A. Laser speckle en combinaison avec un montage d'iontophorèse. B. La lumière incidente du laser (flèches continues) est réfléchi par les globules rouges circulant dans les microvaisseaux (flèches en pointillé).
 Courtoisie de Perimed (Jarfalla, Suède)

4.2.3. Saturation tissulaire en oxygène (StO₂)

La spectroscopie proche infrarouge (NIRS : near infrared spectroscopy) est une technique non invasive de mesure de la saturation (StO₂) et de la consommation tissulaires en oxygène basée sur les propriétés d'absorption lumineuse différentielle de l'oxy- et de la désoxyhémoglobine dans les longueurs d'ondes du spectre infrarouge [45] (**Figure 14**). Le dispositif comporte deux capteurs écartés d'environ 3 cm. Chaque capteur comporte un émetteur d'ondes lumineuses, un capteur proximal et un distal. Deux longueurs d'onde lumineuse sont émises par deux diodes, placées côte à côte. Le trajet des photons entre la source et le détecteur est elliptique dit « en banane » et atteint la profondeur du tiers de la distance qui les sépare. Plus les optodes sont rapprochées, plus elles explorent le tissu superficiel. La StO₂ spécifique du tissu situé à une profondeur de 1 à 2 cm, est obtenue en soustrayant la valeur proximale de la valeur distale du signal. Le signal est actualisé toutes les 2 à 5 secondes. La StO₂ mesurée est la somme de la saturation des différents compartiments sanguins présents dans le volume d'échantillonnage, avec environ 75% du signal d'origine veineuse, 20% artérielle et 5% d'origine capillaire. Dans son usage clinique, la mesure de la StO₂ prétend apprécier l'adéquation entre le transport et la consommation locale d'O₂. Le signal est susceptible d'être altéré par une source de lumière intense, le mouvement, une mauvaise adhésion des capteurs due à la sudation ou une concentration élevée d'autres

chromophores (mélanine ou bilirubine conjuguée). L'ouverture de shunts artérioveineux, la constitution d'hématomes, l'hémodilution ou des modifications de la distance entre le capteur et la source lumineuse par un œdème tissulaire, influencent la mesure sans qu'il y est nécessairement de modification de l'oxygénation tissulaire. Il s'agit de la méthode la plus proche d'être implantée en clinique mais dont l'utilisation se heurte à ces nombreuses limites.

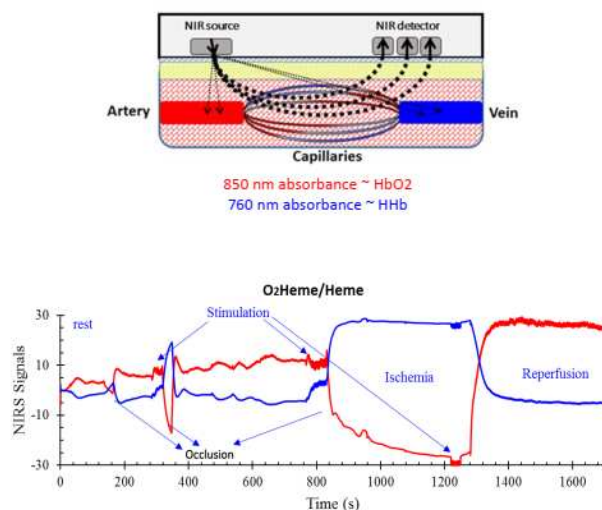


Figure 14 - Principe et Utilisation de la spectroscopie proche infrarouge au cours de tests vaso-occlusifs et de stimulations électriques musculaires.
D'après Sanni et McCully [46]

4.2.4. Index de perfusion en photopléthysmographie

L'index de perfusion est un paramètre non invasif dérivé de la photopléthysmographie (PPG), c'est-à-dire de la mesure de la saturation pulsée en oxygène de l'hémoglobine [47]. En résumé de la revue très complète de Coutrot et al. [48], le principe de la PPG est basé sur la mesure indirecte des variations du volume de sang au sein des tissus par les variations d'absorption des faisceaux lumineux à travers ces tissus. La sonde de l'oxymètre génère des faisceaux lumineux incidents rouges et infrarouges, dont les intensités transmises sont transformées en courant électrique par un photodétecteur, après avoir pénétré un tissu (**Figure 15**). Deux longueurs d'onde sont généralement utilisées pour la PPG : la lumière rouge (660 nm) et la lumière infrarouge (940 nm), qui sont respectivement principalement absorbées par la désoxyhémoglobine et l'oxyhémoglobine. La courbe PPG est obtenue avec les variations d'absorption de la lumière infrarouge. La part pulsatile du signal, « alternating current » (AC), représente une mesure de la variation du volume au cours du cycle cardiaque. Le AC n'est donc pas une mesure du débit dans ces vaisseaux mais une mesure indirecte de la variation du volume artériel lors de l'éjection systolique. La courbe PPG affichée sur les moniteurs actuels représente le AC, dérivé du signal de lumière infrarouge, après traitement du signal à l'aide de filtres informatiques pour réduire les artefacts. Ces algorithmes dépendant du fabricant peuvent déformer de manière significative la courbe de PPG d'un fabricant à l'autre. La part non pulsatile du signal, "direct current" (DC), correspond à l'absorption de la

lumière par d'autres tissus, tels que les capillaires et les vaisseaux veineux (non pulsatiles), la peau, les tissus mous et les os. Dans la pratique courante, le courant continu n'est pas affiché sur les moniteurs des oxymètres habituels. L'index de perfusion (IP) est le ratio de la part pulsatile du signal de PPG, par rapport à la part non pulsatile.

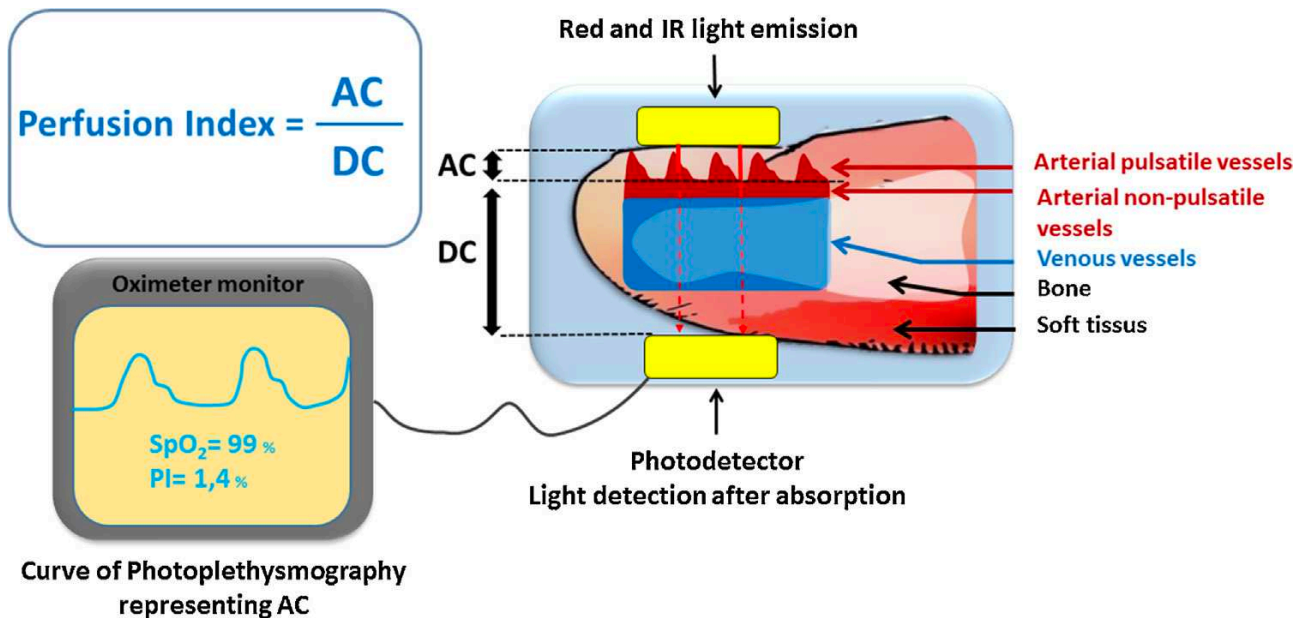


Figure 15 – Mesure et Calcul de l'index de perfusion à partir du signal de photopléthysmographie.
 D'après Coutrot et al. [48]

L'IP représente la variation locale du volume sanguin pendant la systole et varie en fonction de l'état hémodynamique systémique et local. L'IP peut donc être utilisé pour la surveillance hémodynamique non invasive. Chez des volontaires sains et éveillés, lorsque l'IP est mesurée au doigt, les valeurs moyennes de l'IP (écart-type) décrites étaient de $2,2\% \pm 2,0$ à $3,5\% \pm 2,4$. [48] Cela signifie que l'AC ne représente qu'environ 2 à 3 % du DC et, par analogie avec la physiologie vasculaire, que le volume sanguin sous le capteur augmente d'environ 2 % à chaque battement cardiaque. Cependant, en raison des grandes variations des valeurs normales chez les volontaires sains (de $< 1\%$ à $> 10\%$), il est difficile de proposer une valeur normale fiable pour ce paramètre. Les déterminants de l'IP sont nombreux et complexes. Lorsqu'ils sont mesurés dans un site périphérique, l'AC et le DC et leur rapport (IP), sont les résultantes de facteurs systémiques et locaux, repris dans la **Figure 16**. Toute variation du DC entraînera une variation de l'IP. Ainsi, la compression veineuse ou des tissus mous (par exemple, par une pince à doigt) peut diminuer le DC et augmenter l'IP. De même, une congestion veineuse due à une surcharge globale de liquide aura les conséquences inverses. La position du membre, due à des modifications du remplissage veineux et donc du DC, affectera également la valeur de l'IP, avec une augmentation du DC si le membre est en position déclive (congestion veineuse) et l'inverse en position proclive. Physiologiquement, le DC n'est pas non plus constant et de petites variations sont observées en raison de la variation du retour veineux et du tonus sympathique chez les patients respirants spontanément ou sous ventilation mécanique. Le DC peut également changer en cas de modification du tonus

vasculaire, comme sous l'action de médicaments vasoactifs (c'est-à-dire, diminution du DC sous l'effet d'une augmentation du tonus vasculaire).

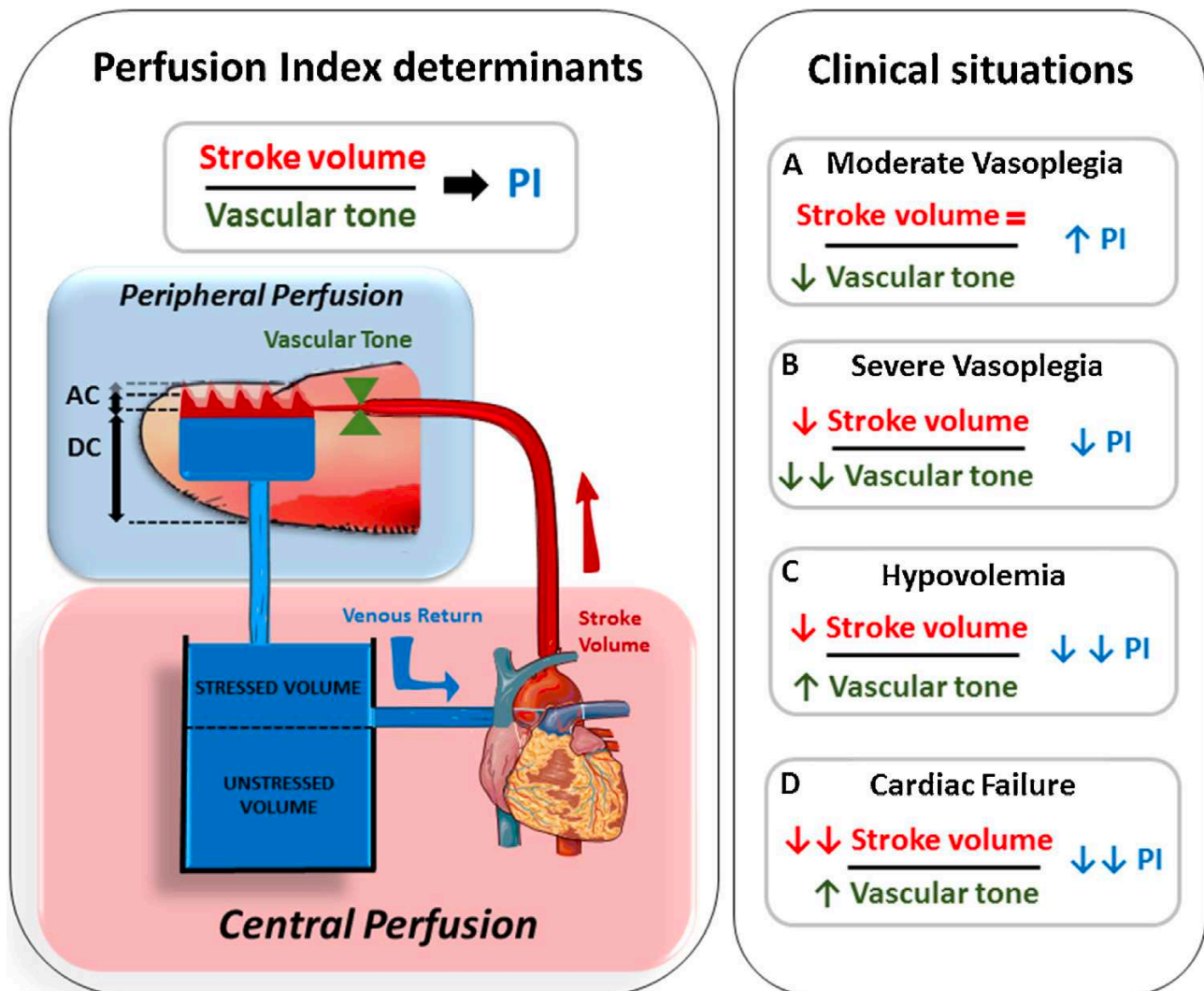


Figure 16 - Déterminants et situations cliniques modifiant l'index de perfusion.
D'après Coutrot et al.[48]

4.2.5. Marbrures et temps de recoloration cutané

La perfusion cutanée est un excellent reflet de la perfusion tissulaire. L'apparition de marbrures est un signe clinique fondamental qui renseigne de manière sensible le clinicien sur la qualité de la perfusion tissulaire du patient. Les marbrures traduisent la réduction du flux sanguin secondaire une vasoconstriction locale et à un dysfonctionnement endothélial. Il a été décrit, chez les patients en choc septique, une association entre l'extension des marbrures cutanées, la perfusion rénale et la mortalité, étayant l'idée que les marbrures reflètent une hypoperfusion tissulaire plutôt globale. Le score de mottling (**Figure 17**) est un outil non invasif facile à apprendre et à utiliser, qui permet une standardisation de l'observation et qui exprime l'état de la perfusion des tissus cutanés périphériques, par la mesure de l'extension des marbrures autour du genou (allant de 0 à 5), avec une très bonne concordance inter-observateurs.[49] Le résultat de ce score est un facteur prédictif démontré de la mortalité chez

les patients en choc septique. En outre, l'amélioration du score de mottling au cours de la réanimation est associée à un meilleur pronostic. [50] Les limites de cette technique tiennent à la difficulté d'évaluer les marbrures chez les patients à la peau foncée, ou lorsque les genoux ne sont pas visibles (champs opératoires). Enfin, une incertitude demeure sur la cinétique d'apparition et de correction des marbrures lors de modifications hémodynamiques.

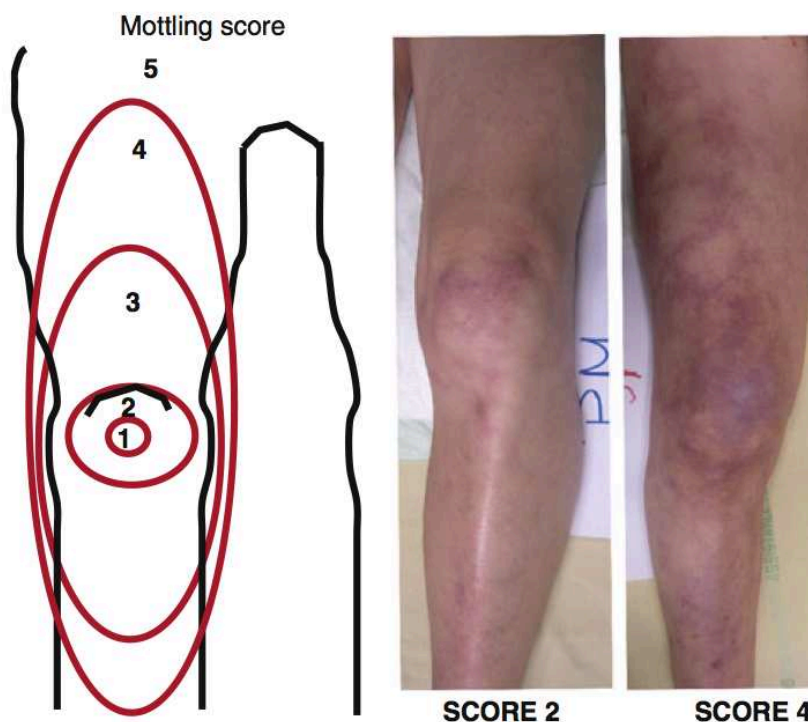


Figure 17 - Score de marbrures selon Ait-Oufella et al.[49]

De la même manière, le temps de recoloration cutanée (TRC) qui mesure la vitesse de recoloration de la peau après application d'une pression manuelle, reste un moyen très facile à mettre en œuvre pour des mesures répétées au lit du patient. Le temps de remplissage capillaire, tel que défini précédemment, peut être mesuré de différentes manières. Il n'existe pas d'étude comparant les différentes techniques de mesure ni le site idéal pour le mesurer. Le site choisi pour mesurer le TRC (par exemple, le doigt, la main, le pied ou la poitrine) peut conduire à des valeurs significativement différentes. [51] Des auteurs ont proposé de normaliser la mesure du TRC pour assurer une bonne reproductibilité. Hernández et al. ont proposé dans leur étude ANDROMEDA-SHOCK d'appliquer une pression ferme avec une lame de microscope en verre sur la surface ventrale de la phalange distale de l'index droit.[52] La pression a été appliquée jusqu'à ce que la peau devienne blanche puis maintenue pendant 10 secondes. Le temps nécessaire pour retrouver la couleur de base après avoir retiré la pression était enregistré à l'aide d'un chronomètre. Récemment, des dispositifs automatisés qui utilisent un capteur vidéo ont été proposés et sont en cours d'évaluation. L'avantage de ce système est qu'il permettrait de normaliser la mesure du TRC et de réduire la variabilité et les erreurs de mesure qui constituent la première limite de cette technique. La seconde est liée au fait qu'il n'existe pas de seuil clairement établi pour une valeur pathologique. Les seuils varient entre 2

et 5 secondes en fonction de la publication et de l'âge des patients. Enfin, pour un usage périopératoire étendu, une limite vient du fait que toutes les parties du corps ne seront pas accessibles en permanence dans toutes les chirurgies.

4.2.6. Saturation veineuse en oxygène (SvO₂)

La saturation veineuse en oxygène (SvO₂) est une valeur systémique, mais considérée comme un des indicateurs de la fonction microcirculatoire. La concentration veineuse en oxygène et la SvO₂ devraient refléter l'équilibre entre l'apport systémique d'oxygène et sa consommation. Il a été démontré que la SvO₂ est corrélée avec d'autres paramètres hémodynamiques (débit cardiaque, gradient véno-artériel en CO₂). Cependant, la valeur normale de la SvO₂ est incertaine. Cette mesure peut être un mauvais indicateur du dysfonctionnement microvasculaire en condition pathologique. Les shunts microcirculatoires et le dysfonctionnement mitochondrial au niveau cellulaire sont des facteurs qui peuvent être associés à une augmentation de la SvO₂ alors qu'ils sont associés à une augmentation de la mortalité.[53] Plusieurs études ont montré que la mesure de la SvO₂ pouvait ne pas refléter les altérations microvasculaires. [54] De multiples essais cliniques intégrant un algorithme visant à optimiser la SvO₂ ont été menés mais n'ont pas permis de réduire la mortalité.[55] En somme, la SvO₂ est donc un indicateur systémique sur lequel la microcirculation a une influence sans pour autant qu'il y ait de corrélation entre la SvO₂ et la perfusion tissulaire mesurée au niveau local.[56] Cet indicateur ne peut être considéré comme un monitoring fiable ou une cible thérapeutique dans les contextes inflammatoires aigus. La meilleure illustration est celle d'une SvO₂ ayant une valeur normale, voir supranormale, au cours d'un état de choc septique réanimé alors qu'il existe des anomalies microcirculatoires notables.

4.2.7. Concentration tissulaire en CO₂

Lors de troubles perfusionnels tissulaires, le CO₂ produit s'accumule dans les tissus conduisant à l'augmentation de la PCO₂ tissulaire d'après le concept de « stagnant hypercapnia ». [57] La tonométrie gastrique comme marqueur de l'hypoperfusion tissulaire, issue de ce concept, a eu un développement clinique limité. Cependant, le CO₂ tissulaire ou la pression de dioxyde de carbone tissulaire/artériel (PcaCO₂) semble être un outil intéressant pour évaluer la perfusion locale ou les altérations microcirculatoires. Dérivé de ce concept, l'application la plus récemment diffusée est la mesure de la capnométrie transcutanée au niveau du lobe de l'oreille.[58] On constate de manière assez fiable une augmentation du gradient entre le CO₂ tissulaire et la PaCO₂ ou la EtCO₂ lorsque la perfusion microcirculatoire est altérée dans le choc septique. Cette technologie est encore en plein développement mais elle pourrait permettre un monitoring de la perfusion tissulaire non invasif.

4.2.8. Taux de lactate plasmatique

Le taux de lactate plasmatique est un indicateur systémique de la fonction microcirculatoire en pratique clinique. La mesure répétée du taux de lactate artériel a été proposée comme le reflet du métabolisme anaérobie, et comme mesure de l'inadéquation entre la perfusion et les besoins tissulaires. Cependant, ce suivi souffre de nombreuses limites. Il est facilement disponible mais nécessite des prélèvements réguliers. Le taux de lactate sanguin résulte de la balance entre sa production et son élimination. Le métabolisme anaérobie n'est qu'une des sources potentielles de production du lactate dans le sang.[59] Dans ces conditions, une ascension du taux de lactate, entre deux mesures, au cours d'une réanimation, n'est pas pathognomonique d'un échappement aux thérapeutiques hémodynamiques instaurées. Le simple fait de suivre un traitement β -bloquant au long cours diminue la concentration du lactate sanguin pouvant conduire à sous-estimer la gravité de la pathologie.[60]

4.2.9. Exploration dynamique de la vasoréactivité

En fonction de la situation clinique, il peut être difficile de tirer des informations utiles d'une mesure statique de la perfusion tissulaire, à l'état de base, sur un organisme au repos ou bien portant, quelle que soit la méthode. Il y a deux explications à cela : (i) la microcirculation peut sembler normale au repos mais être dans un état de compensation d'une insuffisance et (ii) la plupart des méthodes décrites ci-dessus n'ont pas de valeurs normales définies. Dans ces conditions, on utilise des mesures relatives où la valeur à l'état basal sert de référence. Le principe de ces méthodes est d'exposer la microcirculation à un stimulus local calibré et de mesurer la réponse microcirculatoire. De tels tests peuvent être réalisés en condition d'état clinique stable (ou basal) semblant fonctionnel, afin de démasquer une réponse microcirculatoire pathologique ; et en contexte pathologique afin d'explorer l'atteinte de la capacité d'adaptation fonctionnelle de la microcirculation. L'étude de la vasoréactivité fait appel à la réalisation de tests utilisant un stimulus biochimique (acétylcholine, nitroprussiate) ou physique (chaleur, ischémie) afin de provoquer une réaction vasculaire, souvent une vasodilatation, afin de mimer l'adaptation nécessaire à une augmentation du métabolisme tissulaire. L'impact de ce stimulus sur la perfusion tissulaire est enregistré par une des méthodes d'étude fonctionnelle décrite précédemment.

Cette exploration dynamique de l'adaptation de la microcirculation est à l'origine du concept de réserve microcirculatoire physiologique. Cette réserve fonctionnelle correspond au gain de perfusion engendré par l'optimisation du flux microcirculatoire (réserve convective) et de la densité capillaire (réserve diffusive) au cours de tests dynamiques [61,62].

a) Test vaso-occlusif

Le test vaso-occlusif est le plus simple et accessible en clinique standard.[63] Au cours de ce test, un membre est placé en ischémie pour une courte période (3 à 5 minutes) à l'aide d'un brassard gonflé au-dessus de la pression artérielle systolique (**Figure 18**). La reperfusion est accompagnée d'une hyperhémie réactionnelle post-occlusion (PORH), principalement endothéliale dépendante que l'on peut mesurer par spectroscopie proche infrarouge (NIRS) tissulaire ou variation de l'index du signal de pulsativité notamment. Mesurée à l'aide d'un échodoppler vasculaire, la vasodilatation observée sur les artères d'amont et d'aval de la zone d'ischémie est appelée vasodilatation médiée par le flux (FMV).

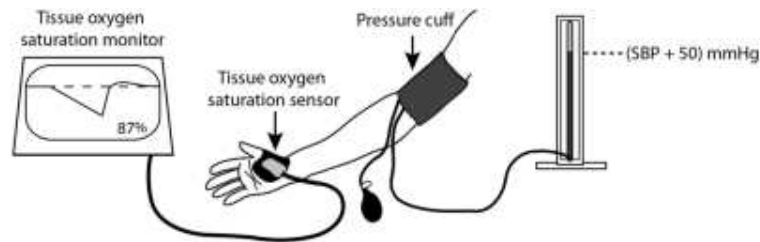


Figure 18 - Installation pour un test vaso-occlusif.

Le test vaso-occlusif fait partie des tests dynamiques les plus étudiés permettant de mesurer la réaction d'hyperhémie post-occlusion (PORH), témoin de l'intégrité fonctionnelle endothéliale au travers de sa capacité de recrutement capillaire en réponse au stimulus hypoxique. Cette réponse fait intervenir de nombreuses voies de régulation (dont le réflexe axonal des fibres C amyéliniques et les EDHF comme les dérivés de l'acide arachidonique), permettant une analyse globale de la fonction microcirculatoire [38].

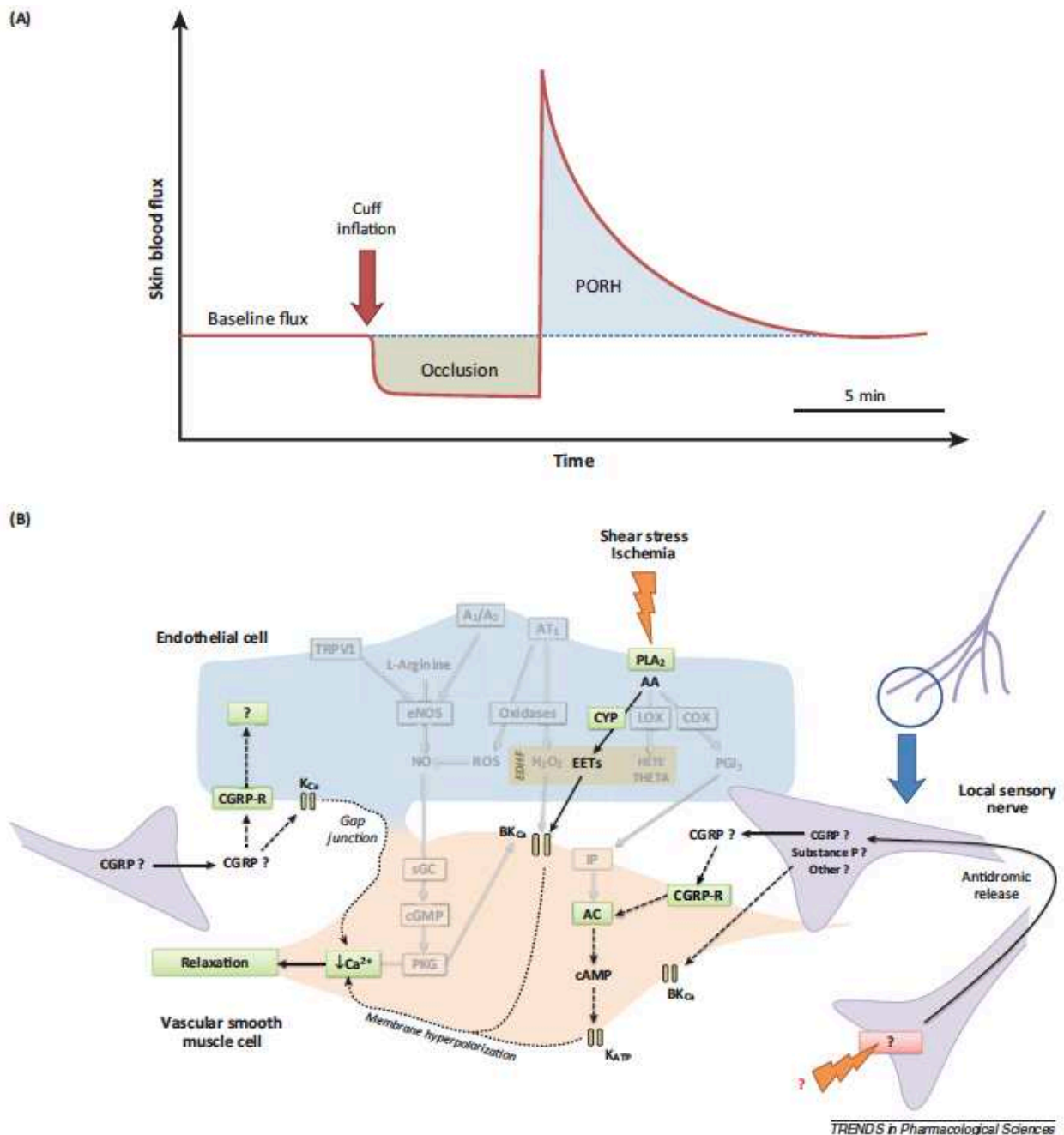


Figure 19 – PORH.

(A) Réponse typique de reperfusion cutanée pendant et immédiatement après une occlusion artérielle d'un gros vaisseau et (B) voies impliquées dans la réponse.

D'après Roustit et al. [38].

Les principaux contributeurs à la PORH cutanée sont les nerfs sensitifs et les métabolites de l'époxygénase. Flèches grises : pas d'implication démontrée ; flèches discontinues : voies supposées. Abréviations : A1/A2, récepteurs A1 et A2 de l'adénosine ; AA, acide arachidonique ; AC, adénylate cyclase ; AT1, récepteur de type 1 de l'angiotensine II ; BKCa, canal potassique à haute conductance activé par le Ca²⁺ ; CGRP : calcitonin gene related peptide ; COX, cyclooxygénase ; CYP, cytochrome P450 ; EETs, epoxyeicosatrienoic acids ; eNOS, endothelial NO synthase ; HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid ; IP, prostacyclin receptor ; LOX, lipoxygénase ; NO, nitric oxide ; PGI₂, prostacycline ; PKG, protéine kinase dépendante du GMPC ou protéine kinase G ; PLA₂, phospholipase A2 ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; sGC, guanylyl cyclase soluble ; THETA, acide trihydroxyeicosatriénoïque ; TRPV1, transient receptor potential vanilloid receptor.

Au dégonflage du brassard, la vasodilatation et la majoration du débit sanguin expliquant l'hyperhémie peuvent être étudiées par la variation du signal de spectroscopie de proche infrarouge (near-infrared spectroscopy, NIRS) et de l'index de perfusion (perfusion index, PI), qui sont des techniques accessibles, fiables et reproductibles [38,64,65]. La vitesse de « resaturation » tissulaire représentée par la pente de la courbe de StO₂ pendant la phase d'hyperhémie post-occlusive (**Figure 20**) a été décrite comme ayant une valeur pronostique dans le choc septique [66–68]. La dysfonction microcirculatoire se caractérise alors par une diminution de la vitesse de reperfusion tissulaire et par une baisse d'amplitude du pic de StO₂ [66,67]. De façon analogue à la NIRS, l'index de perfusion a été utilisé lors de tests vaso-occlusifs avec de bons résultats dans le sepsis. La dysfonction microcirculatoire se caractérise principalement par un retard du pic d'index de perfusion pendant la phase d'hyperhémie [69,70].

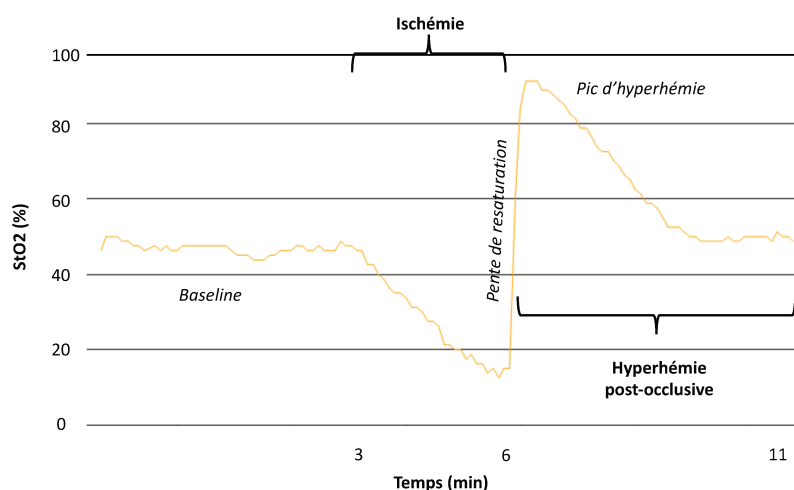


Figure 20 - PORH monitorée par NIRS au cours d'un test vaso-occlusif. Courtoisie de Thomas Coquet

b) Tests thermiques

Un autre test consiste à appliquer localement une source de chaleur ou de froid. L'hyperhémie cutanée locale à la chaleur a été précisément décrite.[71] En laser-Doppler, elle comporte typiquement une réponse en vasodilatation biphasique : un premier pic dépendant de la réponse nerveuse autonome suivi d'un plateau plus tardif endothélium-dépendant par la voie du NO et des EDHF (**Figure 21**).[63].

Les mesures du CO₂ tissulaire et de l'IP en réponse à un test d'hyperhémie thermique local, seraient précocement altérées dans le choc septique. Cet indicateur serait fortement lié au pronostic chez tous les patients en état de choc quelle que soit l'étiologie du choc.[58]

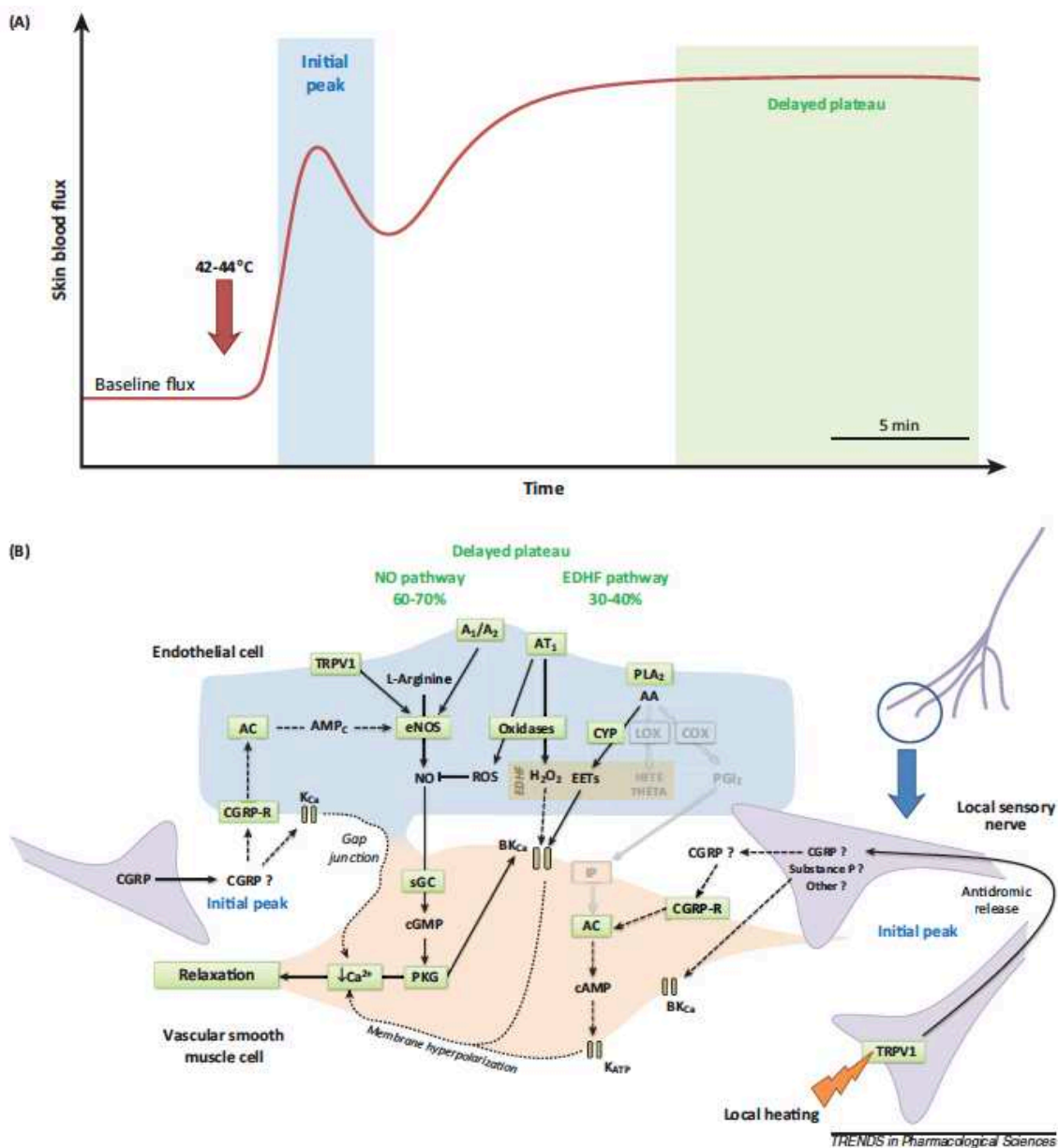


Figure 21 - Hyperhémie thermique locale.

(A) Schéma biphasique typique du flux sanguin cutané lors d'un réchauffement local à 42-44 °C et (B) voies impliquées dans la réponse.

D'après Roustit et al. [38]

Le pic initial dépend principalement du réflexe de l'axone du nerf sensitif local, tandis que le NO et l'EDHF sont impliqués dans la phase de plateau. Flèches grises : pas d'implication démontrée ; flèches discontinues : voies supposées. Abréviations : A₁/A₂, récepteurs A₁ et A₂ de l'adénosine ; AA, acide arachidonique ; AC, adénylate cyclase ; AT₁, récepteur de type 1 de l'angiotensine II ; BKCa, canal potassique à haute conductance activé par le Ca²⁺ ;

CGRP, peptide lié au gène de la calcitonine ; COX, cyclooxygénase ; CYP, cytochrome P450 ; EDHF, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium ; EETs, acides époxyeicosatriénoïques ; eNOS, NO synthase endothéliale ; HETE, acide hydroxyeicosatétraénoïque ; IP, récepteur de la prostacycline ; LOX, lipoxygénase ; NO, oxyde nitrique ; PGI₂, prostacycline ; PKG, protéine kinase dépendante du cGMP ou protéine kinase G ; PLA₂, phospholipase A₂ ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; sGC, guanylyl cyclase soluble ; THETA, acide trihydroxyeicosatriénoïque ; TRPV1, transient receptor potential vanilloid receptor.

c) Tests pharmacologiques

L'injection locale directe de molécules vasoactives n'est pas possible car elle provoque elle-même une réaction vasculaire, tandis que l'injection systémique entraîne des effets systémiques non désirés. L'application sublinguale a été décrite. Dans ces conditions, l'observation en vidéomicroscopie sublinguale d'une réponse endothélium dépendante (acétylcholine) ou indépendante (nitroprussiate ou trinitrine) est possible [72]. Les techniques de microdialyse ou d'iontophorèse permettent quant à elles l'infusion de molécules d'intérêt de manière peu ou non invasive sans passage systémique. Décrite pour la première fois en 1948 [73], la iontophorèse permet l'administration transdermique d'un principe actif sous la forme d'une solution ionisée par l'application d'un courant électrique de faible intensité (électrophorèse à la surface de la peau) [74]. On peut alors mesurer la réaction microvasculaire par une technique laser-Doppler ou LSCI (**Figure 22**).

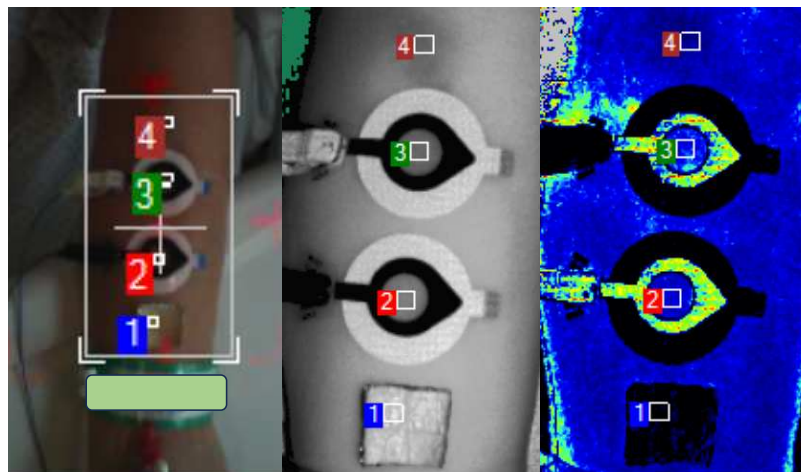


Figure 22 - Acquisition vidéo d'un montage pour une iontophorèse par LSCI.
(Collection personnelle)

Image vidéo globale à gauche, zone d'acquisition au milieu, signal speckle à droite. Les régions d'intérêt sont (1) témoin négatif Comfel/alu (permettant un soustraction d'artéfacts), (2) électrode acétylcholine, (3) électrode nitroprussiate, (4) peau saine.

L'acétylcholine ainsi localement administrée chez un sujet sain induit au niveau de la zone d'étude une vasodilatation cutanée médiée par l'endothélium, impliquant les voies endothéliales du NO (**Figure 8**) et des cyclo-oxygénases, mais dont la physiologie exacte reste débattue.[36,38] Le nitroprussiate quant à lui est un donneur exogène direct de NO, agissant directement sur la cellule musculaire lisse vasculaire sans impliquer l'endothélium.[36] L'analyse des variations de l'amplitude du pic de vasodilatation, du temps pour atteindre le pic de vasodilatation et de l'aire sous la courbe associée permet d'évaluer la réponse fonctionnelle endothéliale (**Figure 23**).

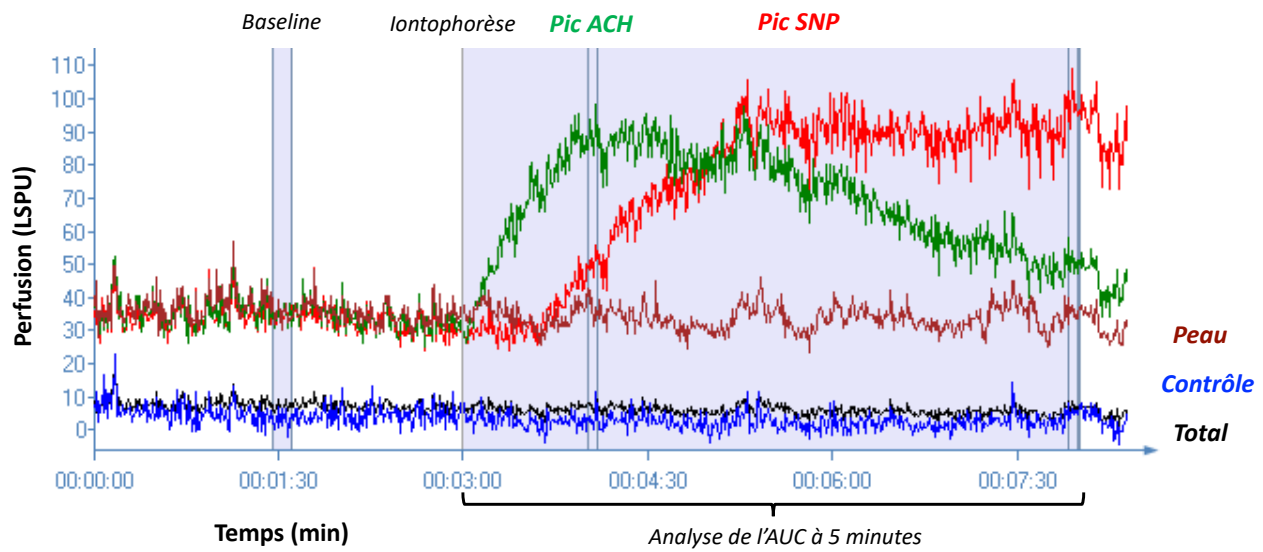


Figure 23 - Perfusion cutanée mesurée par LSCI au cours d'une iontophorèse à l'acétylcholine et au nitroprussiate en fonction du temps.
 Courtoisie de Thomas Coquet

Chapitre 2 : Microcirculation et pathologies péri-opératoires

Une première étape importante dans l'étude périopératoire de la microcirculation a été la recherche de l'impact d'une intervention (anesthésie et chirurgie) sur la microcirculation. D'éventuelles altérations de la microcirculation peuvent apparaître pendant ou à la suite d'une intervention, il est de ce fait important de rechercher leurs conséquences sur la perfusion tissulaire et la fonction des organes cibles. Des liens statistiques pourraient exister entre la microcirculation et les complications post-opératoires : infection, défaillances d'organes, retards de cicatrisation, mortalité, etc...

1. Impact microcirculatoire d'une intervention chirurgicale.

1.1. Impact de l'anesthésie

Au cours d'une chirurgie, il peut être difficile de dissocier les conséquences systémiques d'une anesthésie et d'une chirurgie. Cependant, quelques études ont exploré l'impact isolé de l'anesthésie sur la structure et la fonction microcirculatoire, lors d'anesthésies sans geste chirurgical (sédation procédurale) ou avant l'incision chirurgicale.

Vidéomicroscopie sublinguale

Lors de sédations procédurales pédiatriques, dès les trois premières minutes après injection de propofol, des modifications de la perfusion tissulaire concomitantes de l'effet macrocirculatoire étaient observées.[75] En vidéomicroscopie sublinguale, des modifications à la fois structurelles et fonctionnelles étaient constatées: la densité totale de vaisseaux et de vaisseaux perfusés (TVD et PVD) augmentaient respectivement de 12% (P = 0,018) et 16% (P = 0,018) de manière simultanée à la diminution de la pression artérielle moyenne de 15% (P = 0,028). L'index de flux microcirculatoire restait quant à lui stable. Cependant, dans cet autre travail conduit auprès de 15 patientes anesthésiées par propofol (concentration moyenne au site d'effet de $6,5 \pm 1,8 \mu\text{g/ml}$) pour un prélèvement d'ovocytes par voie transvaginale, cette fois en l'absence de modification des variables hémodynamiques systémiques, la TVD diminuait de -9,1 % (P<0,05) et la PVD était significativement réduite de -16,7 % (P<0,05).[76]

Dans 2 travaux, l'équipe de Flick *et al.* a montré chez 120 patients de chirurgie programmée non cardiaque et 30 patients bénéficiant d'une prostatectomie radicale ouverte que les premières modifications de la microcirculation survenaient à l'induction, avant l'incision chirurgicale, avec une augmentation de la TVD et une diminution de la vitesse des globules rouges, du MFI ainsi que de la proportion de vaisseaux perfusés (PPV) de manière conjointe à la baisse de la pression artérielle et du débit cardiaque sous anesthésie générale.[77,78] Il existait, dans ce travail, une forte variabilité inter-individuelle.

Dans une étude comparant la chirurgie cardiaque sous CEC, la chirurgie cardiaque sans CEC et la chirurgie non cardiaque (thyroïdectomie), De Backer *et al.* retrouvaient une PPV

similaire dans les trois groupes en préopératoire (89% [87% à 90%]), et diminuée de façon similaire après l'induction de l'anesthésie à 71% [69% à 74%] dans les trois groupes.[79]

Ces constatations pourraient témoigner de la mise en œuvre d'un mécanisme de compensation ayant pour but le maintien de la perfusion tissulaire lors de l'induction de l'anesthésie. On identifie trois états :

- un premier état avec une diminution de la densité vasculaire totale et de vaisseaux perfusés contrastant avec une stabilité des paramètres hémodynamiques systémiques ; où la cohérence hémodynamique n'est pas conservée, pouvant correspondre à une réduction du lit vasculaire pour maintenir une pression de perfusion stable.
- un second état avec une densité vasculaire totale et de vaisseaux perfusés qui varient dans le sens des paramètres hémodynamiques systémiques ; réunissant ainsi les critères de cohérence hémodynamique,
- un troisième état avec une altération de l'hémodynamique associé à une augmentation de densité vasculaire totale et de vaisseaux perfusés pouvant correspondre à l'ouverture des lits vasculaires dans un contexte de cohérence hémodynamique altérée suggérant une vasoplégie des sphincters précapillaires.

Laser-Doppler

Cette technologie a été utilisée en anesthésie pour mettre en évidence une diminution de la réactivité microcirculatoire par hyperhémie thermique locale au cours de la CEC chez 30 patients bénéficiant d'un pontage coronarien.[80] Dans cette étude, le flux laser-Doppler basal, la réponse vasodilatatrice à l'hyperhémie thermique locale (en AUC sur 20 minutes) et la conductance vasculaire restaient inchangés après l'induction (par rapport à la mesure avant induction). Le flux laser-Doppler basal au niveau de l'avant-bras était significativement plus faible qu'au niveau du front avant induction (18,1 (9,9-27,9) vs 44,2 (16,6-65,8) PU ; $p < 0,05$). On constatait, de manière intéressante, une augmentation du flux laser-Doppler basal au niveau de l'avant-bras après induction (30,4 (19,6-57,4) PU). Ce dernier atteignait ainsi les valeurs mesurées au niveau du front (pas de différence significative après induction) et les conservait pendant la chirurgie et 24 heures après. Cette évolution pourrait évoquer une atteinte précoce de la fonction vasorégulatrice cutanée lors de l'anesthésie et un maintien de cette altération en post-opératoire du fait des conséquences microcirculatoire de la CEC.[81] Une conséquence de cette atteinte précoce pourrait se traduire par la dysfonction de la thermorégulation cutanée constatée à l'induction de l'anesthésie entraînant un mélange du sang de l'enveloppe thermique externe et du noyau (**Figure 24**).

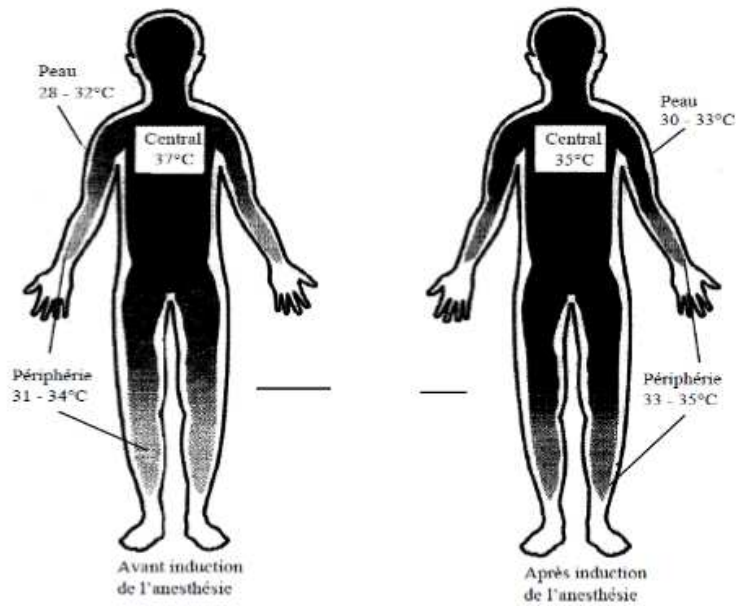


Figure 24 - Évolution de la température des compartiments thermiques du corps au cours d'une anesthésie générale.
(Collection personnelle)

Spectroscopie proche infrarouge

L'étude NIRS de l'effet de l'anesthésie générale chez des adultes en bonne santé bénéficiant d'une intervention chirurgicale maxillo-faciale a montré des changements dans la microcirculation des muscles squelettiques, notamment une augmentation de 33 à 45% du volume sanguin tissulaire (augmentation du lit vasculaire) et une réduction des résistances vasculaires et de la PORH de -36 à -48%. [82] La StO_2 de repos restait inchangée. Il existait des différences entre les agents d'anesthésie. Chez les patients ayant subi une anesthésie générale au rémifentanyl-propofol, le débit sanguin musculaire augmentait ($P < 0,001$), tandis que chez ceux ayant reçu du rémifentanyl-sevoflurane, la compliance microvasculaire et la consommation d'oxygène musculaire (VO_2) diminuaient ($P < 0,01$).

Index de pulsatilité

L'IP doit être considéré comme l'équilibre entre le volume d'éjection systolique (VES) et le tonus vasculaire. Pendant l'induction de l'anesthésie, les variations de l'IP étaient inversement corrélées aux variations de la pression artérielle. Des données récentes ont mis en évidence l'utilité de l'IP pour détecter l'hypotension artérielle pendant l'anesthésie générale. [83] Une augmentation supérieure à 50% de l'IP par rapport à la valeur de base permettait de détecter une baisse de la pression artérielle d'au moins 20%. Une autre étude récente a trouvé des résultats contradictoires mais complémentaires concernant l'association entre la pression artérielle et l'IP. En effet, les modifications de position proclives et Trendelenbourg entraînaient des variations de l'IP positivement corrélées aux variations de la pression artérielle. [84] Dans cette étude, la variation du VES était corrélée à la diminution de la pression artérielle, suggérant l'absence de variations significatives du tonus vasculaire, et entraînant une baisse de l'IP. A l'inverse de cette constatation, lors de l'induction anesthésique, l'augmentation de l'IP était associée à la baisse importante du tonus vasculaire.

Ainsi, une variation rapide de l'IP représente un signal d'alarme qui doit alerter le clinicien sur la survenue d'une hypotension artérielle. La cinétique de la variation de l'IP peut également aider les cliniciens à identifier le mécanisme de l'hypotension artérielle et à gérer ces situations plus rapidement avec précision : une augmentation de l'IP suggère une vasodilatation excessive (profondeur d'anesthésie excessive, par exemple), tandis qu'une diminution de l'IP chez un patient profondément anesthésié peut révéler une diminution du VES (hypovolémie et/ou insuffisance cardiaque).

La synthèse des résultats précédents est difficile car certains semblent contradictoires et qu'il existe des différences en fonction des protocoles anesthésiques utilisés.

Des altérations de structure et de fonction microcirculatoire sont constatées lors de l'induction de l'anesthésie. La mise en place de mécanismes de compensation semble entraîner une réduction du lit vasculaire permettant un maintien des paramètres hémodynamiques systémiques. Lorsque la macrocirculation s'altère, la cohérence hémodynamique reste conservée avec une corrélation des paramètres macro- et microcirculatoires. Si ces mécanismes sont dépassés, une ouverture du lit vasculaire est constatée avec une perte de la cohérence hémodynamique.

De manière générale, ces études ne permettent pas de trancher sur l'impact indépendant de la durée de l'anesthésie sur la microcirculation. Les seules études évaluant la microcirculation pendant de longues périodes d'anesthésie générale sans geste chirurgical associé sont conduites en réanimation. Dans ces cas, les patients souffrent de pathologies et d'atteintes d'organes graves générant un facteur de confusion majeur par rapport au rôle de l'anesthésie sur les perturbations microcirculatoires constatées.

1.2. Impact de la chirurgie

Des altérations microcirculatoires peuvent apparaître au cours ou à la suite d'une chirurgie. Plusieurs études se sont intéressées à l'évolution spontanée de la microcirculation en peropératoire. Les résultats sont divergents en fonction de nombreux facteurs tels que le patient, le type de chirurgie ou la technique d'étude.

Vidéomicroscopie sublinguale

Flick *et al.* ont montré chez 120 patients au cours de trois types d'interventions de chirurgie non cardiaque (chirurgie abdominale majeure, orthopédie, chirurgie urologique mineure) qu'il n'y avait pas de changements importants dans la TVD, la vitesse des globules rouges, l'hématocrite capillaire ainsi que la PPV par rapport à ceux observés sous anesthésie générale avant l'incision chirurgicale.[77] La même équipe a montré que la survenue, en peropératoire de prostatectomie ouverte, d'un saignement modéré avec nécessité de soutien

hémodynamique par noradrénaline n'entraînait pas d'anomalies objectivables de la microcirculation sublinguale.[78] Dans ces deux études, la cohérence hémodynamique entre la macro et la microcirculation était préservée en chirurgie non cardiaque.[77,78]

En chirurgie cardiaque, les études de vidéomicroscopie sublinguale lors de chirurgies sous CEC ont montré une diminution de la perfusion tissulaire significative et durable en postopératoire lorsque la CEC était non pulsatile. Cela se traduisait par une baisse de la PPV et du MFI sous CEC. Une dégradation du glycocalyx et une hétérogénéité de la perfusion (co-existence de capillaires hypervélocés et mal perfusés dans le même champ de microscopie) ont également été documentés. Ces anomalies n'étaient pas retrouvées dans les chirurgies sans CEC.[31,85–87] Pour la chirurgie cardiaque, le recours à la CEC conduisait fréquemment à une perte de cohérence hémodynamique.[79,87,88]

Laser-Doppler

Cette technologie a été utilisée en anesthésie pour mettre en évidence une diminution de la réactivité microcirculatoire au cours de la CEC chez 30 patients bénéficiant d'un pontage coronarien. [80] Dans cette étude, le flux laser-Doppler basal restait inchangé durant la période périopératoire mais l'hyperhémie cutanée locale et la pression artérielle moyenne chutaient significativement au cours de la CEC. Compte tenu d'une conductance vasculaire stable au cours de la CEC, les auteurs concluaient à l'absence d'altération de la perfusion tissulaire. La mise en œuvre de mécanismes compensateurs engageant la réactivité microcirculatoire expliquent probablement le maintien de la perfusion tissulaire au prix d'une réduction de la réponse à la chaleur dans cette étude. Dans une autre étude incluant 30 pontages aorto-coronariens sous CEC, il a été constaté une diminution de la réactivité microvasculaire endothéliale dépendante (iontophorèse à l'acétylcholine) et de l'hyperhémie cutanée locale persistante 7 jours après l'intervention. Les patients présentaient toujours des niveaux élevés d'interleukines 6, 8 et de protéine C-réactive, ainsi qu'une faible biodisponibilité du NO 7 jours après l'intervention chirurgicale par rapport aux valeurs préopératoires.

Spectroscopie proche infrarouge

La réactivité endothéliale mesurée par NIRS au cours d'un test de vaso-occlusion était également altérée à la fin d'une chirurgie cardiaque ou aortique (2/3 sous CEC) et cette altération persistait à J1 chez les patients présentant des complications postopératoires.[89]

Pléthysmographie

Dans une étude prospective incluant 111 patients en post opératoire de chirurgie abdominale majeure, les altérations de la perfusion périphérique (définies comme un TRC>4,5 secondes et/ou un IP<1,4 et/ou un gradient de température avant-bras/bout du doigt >2°C) ont été associées au développement de complications sévères, indépendamment de l'hémodynamique systémique.[90] Dans une étude rétrospective incluant 1338 patients à haut risque chirurgical, une valeur de PI per opératoire ≤ 0.5 ou 1.5 était associée à une

augmentation de l'incidence de complications post opératoires sévères et de la mortalité (OR 1.79, IC95% 1.02 à 1.09 ; $p=0.02$ et OR 1.65, IC95% 1.20 à 2.27 ; $P=0.002$, respectivement).[91]

Une étude mesurant la PORH par une autre méthode pléthysmographique (Endopath 2000) montrait une diminution significative de la réactivité en postopératoire de chirurgies abdominales mineures.[92] Elle s'accompagnait d'une diminution de la voie endothéliale de production du NO et d'un léger déséquilibre de la balance oxydative.

Dans la plupart des études de vidéomicroscopie sublinguale, la structure microcirculatoire paraissait intègre au cours de l'intervention. A l'inverse des études faisant appel à d'autres techniques d'évaluation fonctionnelle de la microcirculation, en particulier celles étudiant la vasoréactivité, en vidéomicroscopie on ne retrouvait pas, hors CEC, d'anomalie fonctionnelle de la microcirculation. Il n'est pas exclu que des chirurgies lourdes, responsables d'un traumatisme chirurgical important, associées à une attrition cellulaire massive aurait conduit à une réaction inflammatoire systémique similaire à la chirurgie sous CEC avec altération des indicateurs de vidéomicroscopie et à une perte de cohérence hémodynamique similaire au sepsis.[93]

Il faut également noter que les résultats d'une étude localisée de la microcirculation peuvent être pris à défaut s'ils ne sont pas confrontés à des indicateurs systémiques.

2. Association entre l'impact microcirculatoire d'une intervention chirurgicale avec le devenir des patients

Des anomalies des indicateurs microcirculatoires peuvent témoigner d'une insuffisance microcirculatoire à l'origine d'une inadéquation de la perfusion tissulaire avec les besoins locaux, pouvant entraîner des complications. Cette situation a été bien identifiée en réanimation chez les patients en choc septique où la dysfonction microcirculatoire a été associée au mauvais pronostic et aux complications [67,70,94–99] et ce, même après normalisation des paramètres hémodynamiques et biologiques habituels comme la pression artérielle moyenne et la lactatémie. [100–103] La dysfonction microcirculatoire a également été observée dans les états de chocs cardiogénique [94] et hémorragique [104]. Depuis 2015, l'étude MicroSOAP (*Microcirculatory Shock Occurrence in Acutely ill Patients*) [105] reste la plus grande cohorte internationale multicentrique (501 patients) ayant permis d'établir une prévalence de 17% de la dysfonction microcirculatoire en soins critiques, définie alors par un index de flux microvasculaire (MFI) $< 2,6$ en vidéomicroscopie sublinguale. En association avec la présence d'une tachycardie à l'admission, un MFI altéré était associé à une hausse la mortalité intra-hospitalière (OR=3,24 ; IC 95% 1,30–8,06; $p=0,011$). L'étude observationnelle

prospective monocentrique MicroDIAMON (*Microcirculatory DAIly MONitoring in critically ill patients*) [106] confirme cette association pronostique avec la mortalité à 90 jours chez 97 patients critiques (OR=4,594 ; IC 95% 1,34–15,75; p=0,015).

Le lien entre insuffisance microcirculatoire et développement de défaillances d'organes a été mis en évidence. En 2004, Sakr et al. [107] montre la nécessité d'un monitoring continu de la fonction microcirculatoire dans une étude observationnelle prospective monocentrique réalisant une évaluation quotidienne par OPS chez 49 patients en état de choc septique. Malgré un état microcirculatoire comparable à la phase initiale, l'absence d'amélioration de la perfusion capillaire au cours de la réanimation et même après la résolution du choc (selon sa définition macro hémodynamique) était significativement associée à l'apparition de défaillances d'organes secondaires. Dans une étude observationnelle prospective monocentrique menée chez 18 patients en état choc hémorragique post-traumatique, Tachon et al. [108] confirment cette association entre la PPV à l'admission, la persistance d'altérations des paramètres de flux et de densité capillaire, et la survenue de défaillances d'organes à J4 évaluées par le score SOFA.

Les études utilisant d'autres techniques d'évaluation que la vidéomicroscopie sublinguale tels que la NIRS, le LSCI ou même le TRC, aboutissaient aux mêmes résultats.[89,109–111]

Pour ce qui est des données en postopératoire, les résultats sont superposables. Au cours de 35 chirurgies abdominales majeures, les patients qui ont développé des complications avaient un MFI, une PPV et une PVD plus faibles en vidéomicroscopie sublinguale après la chirurgie par rapport aux autres patients. La DO₂ ne différait pas entre les patients qui avaient développé des complications et ceux qui n'en avaient pas développé. De même, il n'y avait pas de différences de flux microcirculatoire cutané en laser-Doppler ou de pression partielle cutanée d'oxygène (PtO₂) (électrode de Clark). Dans un sous-groupe de patients présentant une faible DO₂ en postopératoire, les anomalies du flux microvasculaire étaient plus fréquentes chez les patients ayant développé des complications.[112] Cette équipe a conduit un essai clinique incluant 135 patients en postopératoire d'une chirurgie abdominale majeure répartis en 3 groupes selon l'utilisation de la PVC ou du VES pour guider l'expansion volémique avec ou sans ajout d'un inotrope à faible posologie (dopexamine).[113] Une augmentation significative du débit cardiaque était observée dans les groupes guidés par le VES mais seul l'ajout d'un inotrope permettait l'augmentation de la DO₂ et de la ScvO₂. Concernant les indicateurs microcirculatoires locaux, en vidéomicroscopie sublinguale, le MFI était bas à l'arrivée en réanimation dans les 3 groupes (2,5 ±0,4). La réactivité cutanée mesurée par PORH couplée au laser-Doppler, la PtO₂ cutanée, le MFI, la PVD et l'hétérogénéité de perfusion s'amélioraient uniquement dans le groupe dont la réanimation liquidienne était guidée par le VES avec recours à l'inotrope. Dans le groupe PVC, la réactivité cutanée mesurée par PORH et la PVD chutait au cours de la réanimation. Ni le volume de fluides utilisé ni les taux de marqueurs inflammatoires sériques ne différaient dans les 3 groupes. Les insuffisances rénales aiguës (IRA) étaient plus fréquents dans le groupe PVC (P = 0,03). Nous pouvons déduire de cette

étude que la réanimation liquidienne guidée par le VES avec adjonction d'un agent inotrope a été associée à une amélioration de l'apport global d'oxygène, du débit sanguin microvasculaire, de l'oxygénation des tissus et du fonctionnement rénal, dans un contexte de cohérence hémodynamique conservée. L'absence de différence dans la réponse inflammatoire entre les groupes confirme le rôle prépondérant de la microcirculation dans cette situation. Cette étude montre également une bonne cohérence entre les résultats des différentes techniques d'évaluation microcirculatoire.

Ces résultats sont reproduits en chirurgie cardiaque, où une PPV inférieure à 60 % permettait de prédire une modification du score SOFA > 2 points et un pic de lactate supérieur à 3,0 mEq/L dans un travail de De Backer et al. [79] Il existait une corrélation significative entre la PPV et le pic de lactate ($r = 0.62$; $p = 0.014$) ainsi qu'entre la PPV et les changements du score SOFA ($r = 0,38$; $p = 0,004$). Il était intéressant de noter qu'il n'y avait pas de relation entre les variables microcirculatoires et hémodynamiques systémiques témoignant dans ce type de chirurgie d'un découplage hémodynamique. Ces résultats sont confirmés par d'autres travaux qui retrouvent une association d'une faible PVD et une forte hétérogénéité microcirculatoire à une augmentation de l'intensité et de la durée de l'acidose lactique après une chirurgie cardiaque, [114] mais également utilisant d'autres techniques d'évaluations telles que la différence véno-artérielle en CO_2 ($P(v-a)\text{CO}_2$)[115] ou la NIRS [89]

Ces situations sont associées à de multiples affections aiguës allant des défaillances d'organes à l'ischémie myocardique en passant par des difficultés de cicatrisation [30] ou la survenue de saignements postopératoires.[116]

Les données concernant l'influence de la microcirculation sur les complications postopératoires complètent et répondent à la richesse des données disponibles en réanimation : La microcirculation influence de manière significative la perfusion tissulaire, le fonctionnement des organes, la survenue de complications et la cicatrisation, indépendamment de la conservation de la cohérence hémodynamique et de l'inflammation.

Chapitre 3 : Évaluation de la microcirculation préopératoire

L'étude de la microcirculation a intéressé de nombreuses spécialités, conduisant à un volume important de connaissances sur l'évolution de la microcirculation au cours de la vie et du développement de pathologies chroniques.

1. Impact des pathologies chroniques sur la microcirculation

De nombreuses études ont montré l'association entre des anomalies microcirculatoires et des pathologies chroniques :

Anomalies structurelles

Il existe assez peu de situations chroniques où des anomalies structurelles de la microcirculation ont été documentées :

- Au cours de l'**avancée en âge**, l'épaisseur du glycocalyx était 33 % ($P < 0,05$) plus faible chez les participants âgés que chez les jeunes (60 ± 2 vs 29 ± 1 ans ; $P < 0,05$). [117]
- Dans le **diabète de type 2**, une réduction de la microcirculation a été constatée en vidéomicroscopie sublinguale chez les patients diabétiques qui ont développé des complications microvasculaires par rapport aux patients non diabétiques (TVD $7,07 \pm 1,64$ vs $9,67 \pm 1,94$ mm/mm², $P < 0,001$ et PVD $5,88 \pm 1,82$ vs $8,64 \pm 2,46$ mm/mm², $P < 0,001$). [118] La microcirculation sublinguale était corrélée au ratio albumine/créatinine urinaire (TVD, $r = -0,407$, $P < 0,001$; PVD, $r = -0,425$, $P < 0,001$; PPV, $r = -0,259$, $P = 0,002$), à la glycémie à jeun (TVD, $r = -0,316$, $P < 0,001$; PVD, $r = -0,350$, $P < 0,001$; PPV, $r = -0,279$, $P = 0,001$) et au taux d'HbA1c (TVD, $r = -0,367$, $P < 0,001$; PVD, $r = -0,423$, $P < 0,001$; PPV, $r = -0,399$, $P < 0,001$).
- Il s'y associait une diminution du glycocalyx endothélial. [119]

Anomalies fonctionnelles

Des anomalies de fonctions microcirculatoires ont été largement décrites dans les contextes suivants :

- L'**avancée en âge** a été associée à des anomalies de la vasodilatation induite par la pression. [120] Dans l'étude de Machin et al., la PVD était 18 % plus faible chez les participants âgés que chez les jeunes ($P < 0,05$). [117]
- Il existe une dysfonction endothéliale dans l'**hypertension artérielle** [121,122]
- La régulation de la perfusion des lits vasculaires est influencée par la demande métabolique locale, la dysfonction microcirculatoire est inductrice d'une **insulino-résistance** [123–125], un état inflammatoire chronique s'associant à ce processus [126]

- L'**inflammation chronique** [127] de l'endothélium est responsable du développement des plaques d'athérome [128], indépendamment associé à la survenue d'évènements cardiovasculaires [129–131]. La voie pro-inflammatoire de l'interleukine 1 β semble impliquée [132] depuis la production d'IL-6 et de TNF α par les monocytes générant la production endothéliale de molécules d'adhésion et la microaggrégation [133]
- On retrouve des taux élevés de protéines endothéliales dans le plasma associés aux maladies cardiovasculaires (E-selectine, ICAM-1, VCAM-1, vWF...) [134]
- On constate des anomalies microcirculatoires coronaires, indépendamment de sténoses coronaires [135]
- Dans le **diabète** les anomalies fonctionnelles sont bien connues et documentées avec diverses méthodes [122,124,136,137]
- L'**obésité** partage des traits phénotypiques proches du diabète, notamment en ce qui concerne la fonction microcirculatoire [122,138]
- Dans la **dépression**, de nombreux travaux ont documenté l'atteinte de la microcirculation [139]
- Dans l'**Insuffisance Rénale Chronique** [140], la présence d'une microalbuminurie témoigne d'une perméabilité endothéliale [141]
- Dans l'**hypertension artérielle pulmonaire**, le MFI était plus faible ($2 \pm 0,66$ vs. $2,7 \pm 0,37$, $P < 0,001$) avec une hétérogénéité élevée chez les patients atteints d'HTAP que chez les sujets témoins. La TVD était en revanche similaire entre les groupes (pas d'anomalie structurelle). [142]

En 2012, l'équipe de Feng et al. a publié les résultats d'une étude portant sur 30 patients opérés d'un pontage aortocoronarien sous CEC.[143] Des artéioles de muscle squelettique étaient prélevées avant et après la CEC chez des patients diabétiques mal contrôlés (hémoglobine A1c [HbA1c] $9,0 \pm 0,3\%$), des patients diabétiques bien contrôlés (HbA1c $6,3 \pm 0,15\%$) et des patients non diabétiques (HbA1c $5,2 \pm 0,1\%$) bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien (10 patients par groupe). Les vasodilatations in vitro des artéioles avant CEC étaient plus faibles chez les patients diabétiques mal contrôlés par rapport aux autres que les vasodilatateurs soient dépendants de l'endothélium ou non ($P < 0,05$). En post-CEC, les réponses dépendantes de l'endothélium étaient significativement diminuées dans les trois groupes par rapport aux réponses pré-CEC ($P < 0,05$) et plus prononcées dans le groupe mal contrôlé par rapport aux autres ($P < 0,05$). La réponse post-CEC endothélium indépendante était significativement diminuée uniquement dans le groupe mal contrôlé par rapport à la réponse pré-CEC. L'expression de la protéine kinase C, le stress oxydant et nitrique étaient significativement plus élevés dans le muscle squelettique dans le groupe mal contrôlé par rapport aux autres ($P < 0,05$). Ainsi, les auteurs concluaient que le mauvais contrôle du diabète était associé à une altération de la fonction artériolaire avant et aggravée après CEC.

Ce premier travail pointait l'effet aggravant d'une microcirculation dysfonctionnelle

en préopératoire sur l'impact d'une chirurgie altérant la fonction microcirculatoire de manière connue.

L'analyse de la variété inter-individuelle de la microcirculation en préopératoire montre une diversité très importante dans la population avant une chirurgie :

- Dans l'étude de Flick et al., 25% de la population présentait un MFI < 2,6 avant l'induction anesthésique pour une chirurgie urologique réglée (pour rappel, un MFI < 2,6 est considéré comme anormal). On voit en revanche que le TVD, marqueur structurel, n'était pas sujet à une telle variation inter-individuelle. [78]

Table 3 Macrocirculatory and microcirculatory

	Before anaesthesia
Mean arterial pressure (mmHg)	100 [90 to 104]
Heart rate (min ⁻¹)	69 [63 to 79]
Cardiac index (l min ⁻¹ m ⁻²)	2.67 [2.42 to 3.17]
Stroke volume index (ml m ⁻²)	39.1 [34.3 to 43.6]
Pulse pressure variation (%)	5 [3 to 7]
Systemic vascular resistance index (dyn s m ⁻² /cm ⁻⁵)	2670 [2418 to 3041]
MFI (au)	2.75 [2.66 to 2.85]
PPV (%)	98.4 [97.5 to 99.0]
TVD (mm mm ⁻²)	21.7 [20.0 to 22.8]
PVD (mm mm ⁻²)	21.0 [19.6 to 22.5]
Number of microcirculation videos per patient	3 [3 to 3]

- En iontophorèse à l'acétylcholine et au nitroprussiate monitorées par laser-Doppler, Gomes et al., constataient également des écarts-type extrêmement larges dans leurs mesures de base, témoignant de situations de patients probablement très différentes sur un plan vasculaire avec leur chirurgie.[144]

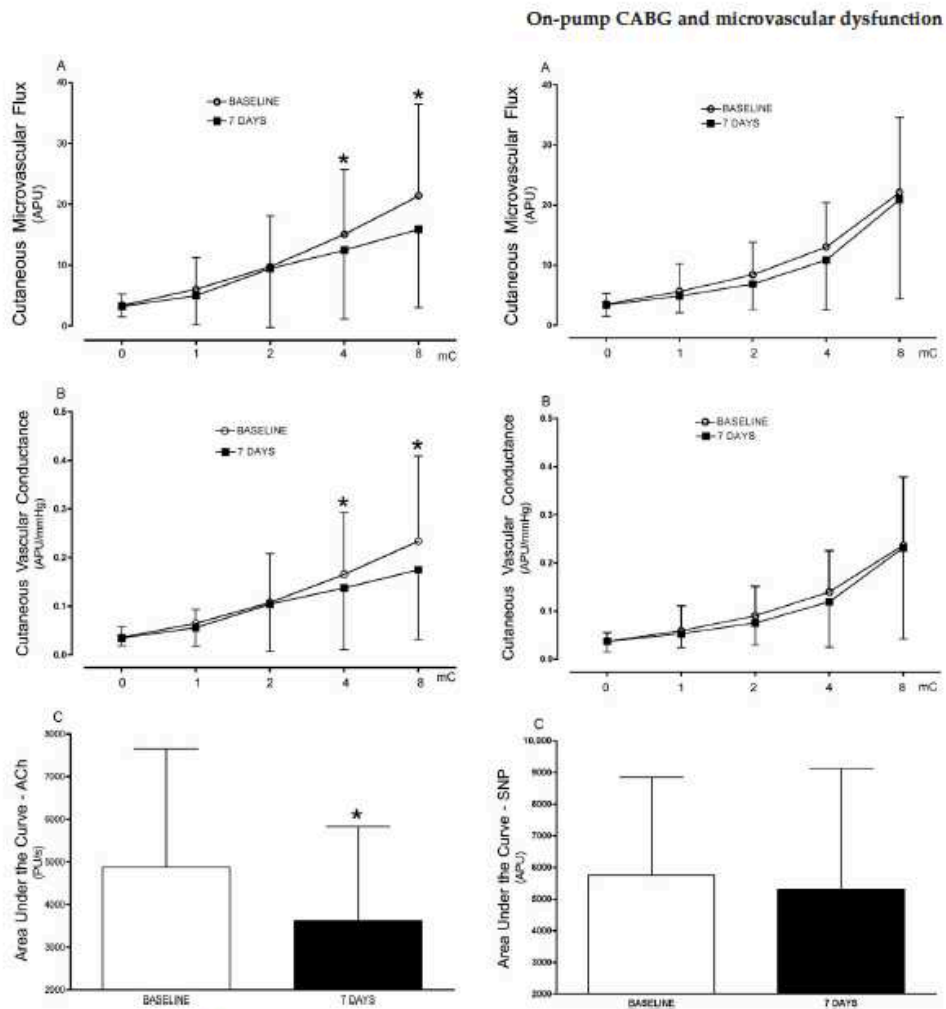


Fig. 2. (A) Assessment of the effects of microiontophoresis of acetylcholine (ACh) on cutaneous microvascular flux (arbitrary perfusion units, APU), (B) cutaneous microvascular conductance (expressed in APU divided by mean arterial pressure in mmHg), and (C) area under the curve (AUC, expressed in APU/s) on the day of the surgical procedure (baseline) and after 7 days of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft. The values are mean \pm standard deviation (SD). * $P < 0.05$ compared with baseline values.

Fig. 3. (A) Assessment of the effects of microiontophoresis of sodium nitroprusside (SNP) on cutaneous microvascular flux (arbitrary perfusion units, APU), (B) cutaneous microvascular conductance (expressed in APU divided by mean arterial pressure in mmHg), and (C) area under the curve (AUC, expressed in APU/s) on the day of the surgical procedure (baseline) and after 7 days of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft. The values are mean \pm standard deviation (SD).

- Le constat était identique avec l'hyperhémie thermique monitorée par laser-Doppler. [80]

Table 2. Baseline values of skin microvascular flow and vascular conductance (CVC, expressed as arbitrary per (CPB). AUC, defined as the integral area measure

	BEFORE INDUCTION
FOREARM (APU)	18.1 (9.9-27.9)
FOREHEAD (APU)	44.2 [§] (16.6-65.8)
<hr/>	
	BEFORE INDUCTION
AUC (APU/s)	
FOREARM	123,527 (90,442-227,265)
FOREHEAD	237,617 (159,673-454,063)
P-B CVC (APU/mmHg)	
FOREARM	1.75 (0.74-3.10)
FOREHEAD	2.82 (1.56-4.87)

Values represent medians (interquartile intervals).
APU, arbitrary perfusion units; INDUCTION, induction

- Un écart-type important était également constaté lors de la mesure de la PORH basale par NIRS. [89]

Table 2 Vascular occlusion test parameters by the

	Total patients (n = 232)		
	Patients undergoing CPB (n = 144)	Patients not undergoing CPB (n = 88)	P value
Before induction			
Baseline tissue oxygen saturation, %	83.3 (6.2)	84.0 (5.8)	0.425
Occlusion slope, %/min	-9.8 (3.9)	-10.3 (5.2)	0.402
Recovery slope, %/s	4.3 (1.6)	4.7 (1.5)	0.096

A la lumière de ces résultats, une différence entre les anomalies de structure, rares à l'état basal, et les anomalies de fonctions, fréquentes et associées à de nombreuses comorbidités, se confirme.

2. Apport de l'évaluation préopératoire de la microcirculation

Au cours de 35 chirurgies abdominales majeures, le MFI mesuré en vidéomicroscopie sublinguale était plus faible en préopératoire chez les patients qui ont développé des complications par rapport aux patients qui n'en ont pas développé ($P < 0,05$). [112] Ce résultat, qui n'était pas l'objectif de l'étude, illustre l'intérêt possible de l'évaluation préopératoire de la fonction microcirculatoire pour l'estimation du risque périopératoire.

La mesure de la réactivité microcirculatoire, après un stimulus calibré, chez un individu donné, pourrait être qualifiée de réserve fonctionnelle microcirculatoire. La mesure de la vasodilatation induite par le stimulus calibré a pour but d'évaluer la capacité d'adaptation du lit vasculaire dans le cas où un stress provoquerait une augmentation de la demande métabolique tissulaire.

Dans ce cadre, l'étude de la réactivité microcirculatoire endothéliale préopératoire a fait l'objet de publications en chirurgie vasculaire avec des résultats prometteurs pour une évaluation pronostique. Dans une série d'articles l'équipe de Gokce et al., a étudié prospectivement, avant une chirurgie vasculaire, d'une part la valeur prédictive de la vasodilatation induite par le flux (FMV) provoquée par un test de vaso-occlusion avec un brassard positionné au niveau du bras ; d'autre part une mesure de l'hyperémie réactionnelle à l'aide d'un Doppler vasculaire (**Figure 25**). [145–147] Ils ont trouvé une forte association entre l'altération préopératoire de la FMV et les événements cardiovasculaires majeurs (MACEs) postopératoires à court et long terme chez 187 patients suivis pendant 30 jours, 199 patients suivis pendant 390 jours (1-1020 jours) et 267 patients suivis pendant 309 jours (1-730 jours) respectivement. La vasodilatation endothélium-indépendante provoquée par la trinitrine était similaire dans les deux groupes. Dans le modèle de Cox multivarié, la FMV demeurait un prédicteur indépendant de MACEs postopératoire. Le risque était environ neuf fois plus élevé chez les patients dont la FMV était comprise dans les deux tiers inférieurs ($FMV < 8,1\%$) (OR 9,5 ; IC à 95 % de 2,3 à 40) avec une sensibilité de 95 %, une spécificité de 37 % et une valeur prédictive négative de 98 % pour les MACEs. **Dans cette population, une fonction endothéliale altérée de l'artère brachiale prédisait indépendamment les événements cardiaques postopératoires, confirmant ainsi le rôle de la dysfonction endothéliale dans la pathogenèse de ces complications.**

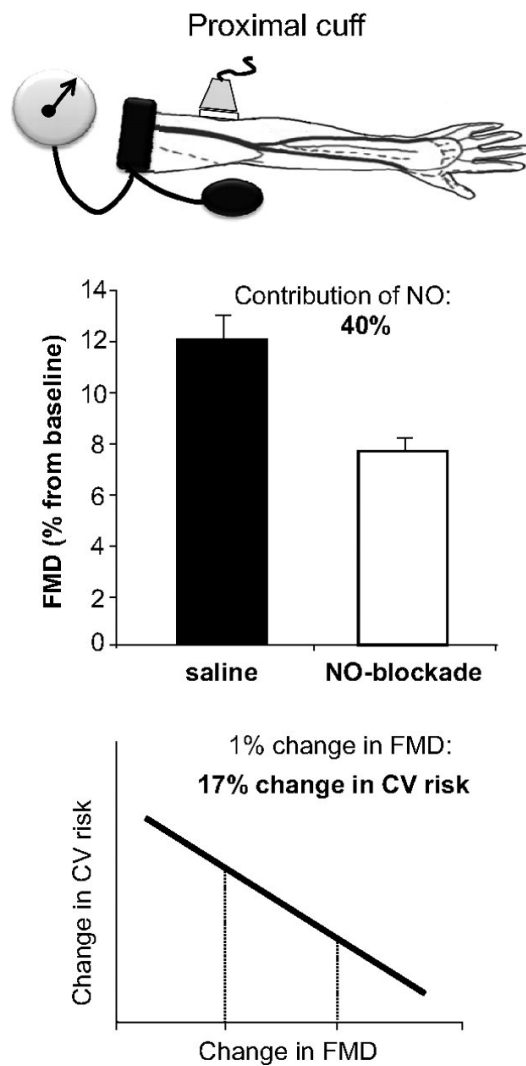
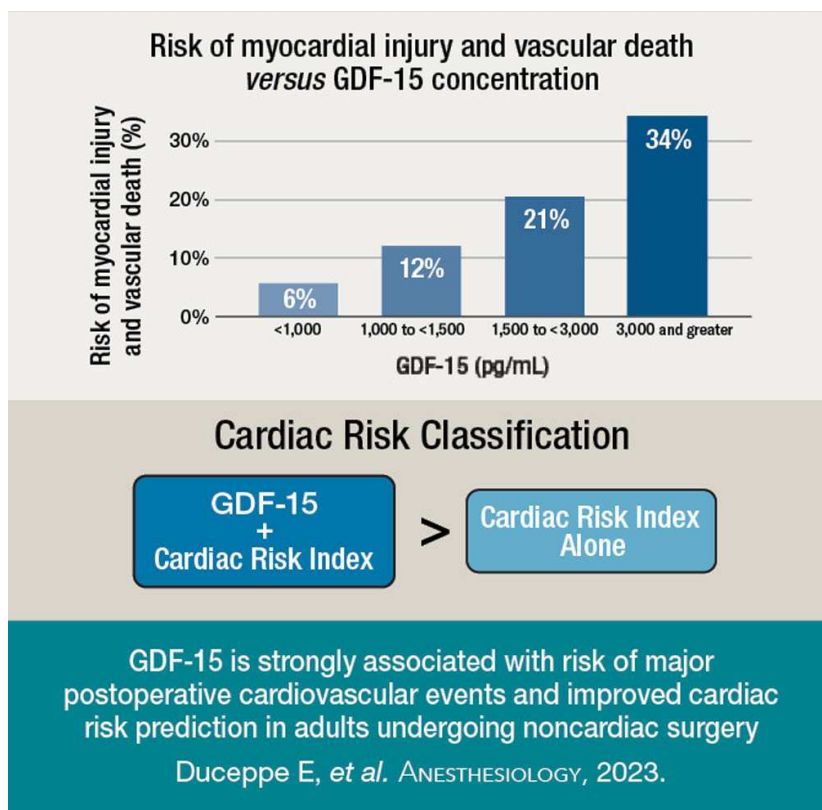


Figure 25 - Méthode de mesure Doppler de la vasodilatation induite par le flux (FMV), part de la voie du NO dans cette réponse et reflet du risque cardiovasculaire d'après Green et al. [148]

Dans une autre étude, McIlroy *et al.* [149,150] se sont intéressés au dysfonctionnement préopératoire de l'endothélium en chirurgie non cardiaque à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé. Ils ont inclus de manière prospective 218 patients et ont évalué l'hyperémie réactionnelle postocclusion par tonométrie artérielle périphérique (EndoPAT-2000, Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israël). Une association a été mise en évidence entre la dysfonction de l'endothélium préopératoire et les lésions myocardiques postopératoires (troponinémie > 0,4 µg/l au troisième jour) mais pas avec la survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

Le facteur de différenciation de la croissance 15 (GDF-15) est une cytokine de la famille du facteur de croissance transformant-β (TGF-β). Son expression augmente en réponse à l'inflammation et aux lésions tissulaires. Il est produit par diverses cellules du système cardiovasculaire : cardiomyocytaires, endothéliales et musculaires lisses vasculaires. Le GDF-15 a été fortement associé à la mortalité dans diverses populations de patients porteurs de cardiopathies chroniques ainsi qu'à la morbi-mortalité postopératoire en chirurgie

cardiaque.[151] Dans une étude ancillaire à l'étude multicentrique VISION (Vascular Events in NoncardiacSurgery Evaluation study), le GDF-15 a été dosé dans les échantillons de sérum de 5 238 patients.[152] La concentration préopératoire de GDF-15 a été associée de manière croissante au risque de décès d'origine cardiovasculaire et de lésion myocardique à 30 jours après une chirurgie non cardiaque. Dans un modèle multivarié incluant le score préopératoire Revised Cardiac Risk Index et le dosage du NT-pro-BNP, le GDF-15 préopératoire et le NT-pro-BNP étaient indépendamment associés au décès d'origine cardiovasculaire et de lésion myocardique à 30 jours après une chirurgie non cardiaque.



Ces méthodes de mesure de l'hyperémie réactionnelle post-occlusion (Doppler et tonométrie) ne sont pas développées en dehors de la recherche, ces mesures (FMV et GDF-15) ne sont pas disponibles dans la plupart des centres et ne font pas l'objet d'un consensus. Cependant, ces exemples suggèrent que l'évaluation de la réserve fonctionnelle microcirculatoire et de l'intégrité de l'endothélium aurait un intérêt pour évaluer le risque postopératoire après un stress chirurgical et ce afin de mettre en place des stratégies pour éviter la survenue de défaillance d'organe ou de complications cardio-vasculaires.

Chapitre 4 : Objectifs

Nous faisons l'hypothèse qu'il existe chez les patients, en préopératoire de chirurgie cardiaque programmée sous CEC, des différences microcirculatoires fonctionnelles prédictives de la survenue de complications périopératoires.

L'objectif de cette recherche est de caractériser l'influence de la structure et de la fonction microcirculatoire étudiées en préopératoire sur les complications et le devenir postopératoires après une chirurgie cardiaque programmée sous CEC.

- La bibliographie a largement présenté les anomalies structurelles et fonctionnelles de la microcirculation décrites dans la littérature.
- Nous nous appliquerons à étudier l'association entre la réactivité microcirculatoire préopératoire dépendante et indépendante de l'endothélium et l'incidence de complications postopératoires après une chirurgie cardiaque programmée sous CEC.
- Nous chercherons à établir un profil microcirculatoire ou de la réserve fonctionnelle permettant de qualifier l'atteinte microcirculatoire.
- Les valeurs prédictives des anomalies fonctionnelles de la microcirculation ainsi identifiées seront présentées.
- Une analyse des voies de signalisation et des mécanismes de vasoréactivité impliqués dans ce profil microcirculatoire sera conduite.
- Nous ferons la synthèse et tenterons de proposer un outil d'évaluation préopératoire du risque périopératoire

Chapitre 5 : Matériels & Méthodologie de réponse

1. Justification des choix méthodologiques

Les techniques d'évaluation de la circulation (en particulier de la microcirculation cutanée) sont en constante évolution. Notre équipe a développé plusieurs méthodes d'évaluation de la circulation permettant notamment d'évaluer la réponse endothéliale-dépendante (iontophorèse à l'acétylcholine), la réponse endothéliale-indépendante (iontophorèse au nitroprussiate de sodium), la réponse neuro-vasculaire par l'intermédiaire de l'iontophorèse à l'eau désionisée et du réflexe de vasodilatation induit par la pression. [153,154]

La microcirculation cutanée est un modèle intéressant de la réactivité microcirculatoire, accessible facilement et bien corrélée aux différents lits vasculaires.[63,155] L'étude en LSCI apporte une stabilité spatiale faisant défaut aux méthodes de Laser-Doppler.[43,156] Le choix de tests dynamiques de la fonctionnalité endothéliale est imposé par la méthode LSCI. Elle ne permet qu'une étude de la variation relative de la perfusion contrairement à la vidéomicroscopie, il n'existe pas de valeur normale de référence. Elle a en revanche l'avantage d'être quantitative et non opérateur dépendant.[157,158]

Parmi les données de l'exploration fonctionnelle microcirculatoire, l'iontophorèse à l'acétylcholine est le test le plus susceptible de refléter la fonctionnalité endothéliale du fait de l'action directe et spécifique de l'acétylcholine.[63] Ainsi, il offre la meilleure vision de la fonction vasomotrice de la microcirculation dont on connaît l'importance clinique en termes de devenir.[9,11]

Parmi les chirurgies sous CEC, les plus courantes sont le remplacement d'une valve cardiaque et le pontage d'une ou plusieurs artères irrigant le cœur (coronaire). S'il existe de nombreux points communs entre ces deux chirurgies, il est à noter que les doses d'héparine utilisées sont différentes, et dans le cas des chirurgies valvulaires, il y a ouverture des cavités cardiaques pour accéder aux valves. Il n'est pas, à priori, connu de différence d'impact microcirculatoire entre ces deux chirurgies. C'est pourquoi nous incluons les deux types de chirurgie mais nous tiendrons compte de cette donnée (type de chirurgie) dans l'ajustement du modèle.

2. Critères d'évaluation

2.1. Critère d'évaluation principal

Les complications microcirculatoires postopératoires étaient définies comme la survenue des évènements suivants :

- **Reprise chirurgicale tardive** (supérieure à la 12ème heure) pour évacuation d'un épanchement péricardique (suintements),
- **Désunion de la cicatrice** sternale ou **infection de site opératoire** dans le premier mois,
- **Score SOFA** à 48h,
- **Confusion postopératoire** : Scores CAM ou CAM-ICU si impossibilité de parler. La présence des deux premiers critères (1 et 2) associés au critère 3 et/ou au critère 4 permet de retenir le diagnostic de confusion postopératoire.
- **Insuffisance rénale aigue** (IRA) \geq stade 2 selon la classification KDIGO [159]
- **Insuffisance respiratoire** (Acute lung injury) définie par une PaO₂ < à 55mmHg en air ambiant, un ratio PaO₂/FiO₂ < à 250 ou une Saturation pulsée en Oxygène (SpO₂) < à 90% et nécessité d'une oxygénothérapie,
- **Épisode de Fibrillation Atriale** durant le séjour hospitalier (hors patient déjà en Fibrillation Atriale en préopératoire),
- **Atteinte hépatique** (Cytolyse > 10N et/ou Bilirubine totale > 33 μ mol/L et/ou Baisse du TP et du FV < 60%)

2.2. Critères d'évaluation secondaires

Éléments de l'évolution psycho-cognitive et fonctionnelle :

- incidence du délirium postopératoire évalué par la CAM et la CAM-ICU durant l'hospitalisation.[160,161]
- évolution fonctionnelle évaluée par le score de Rankin modifié et par l'échelle ADL (préopératoire – J30 postopératoire)[162,163]
- évolution de la mémoire évaluée par le test de Mc Nair (préopératoire – J30 postopératoire)[164]
- évolution de la dépression évaluée par le mini-GDS (préopératoire – J30 postopératoire)[165]

3. Conception de la recherche

3.1. Schéma de la recherche

Étude de cohorte prospective monocentrique.

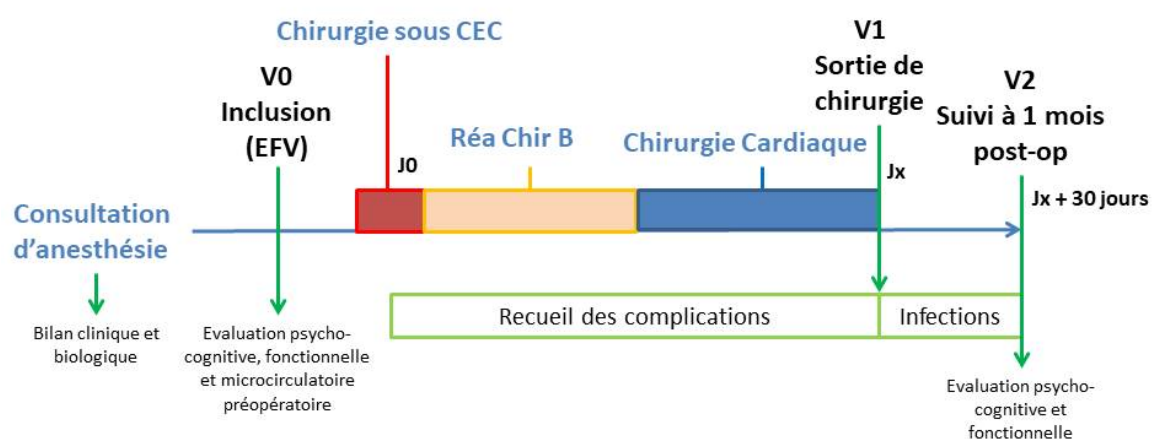


Figure 26 - Schéma de l'étude MONS

3.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche

Il s'agit d'une étude exploratoire, de preuve de concept. Aucune étude n'avait observé la réactivité microcirculatoire à l'acétylcholine par iontophorèse et recensé l'incidence des complications postopératoires après une chirurgie cardiaque programmée sous CEC. Nous ne disposons donc pas de données permettant un calcul formel du nombre de sujets nécessaires.

Cependant on pouvait estimer la fréquence attendue des complications à 50% avec une marge pour le chevauchement de certaines complications [166,167] : Trouble cognitif : 28-60% [168,169], Acute lung injury : 10-25% [170], IRA de stade ≥ 2 : 10% [171,172], Vasoplégie prolongée 5-7% [173], Reprise chirurgicale : 6%, Fibrillation Atriale 10-40% [174], Insuffisance hépatocellulaire : 3.5%, Infection de site opératoire : 1.4%.

L'effectif prévu était de 60 patients. Cet effectif a été fixé afin d'observer 30 complications. En effet, il est courant de considérer 10 évènements par variable incluse dans un modèle multivarié pour permettre une estimation satisfaisante de la significativité des paramètres associés. Dans notre cas, l'effectif fixé devait donc permettre l'intégration de 3 variables dans notre modèle de régression logistique, en cohérence avec les objectifs de l'étude et le modèle d'analyse proposé (modèle basé sur deux covariables distinctes : l'amplitude du pic (pic - baseline), obtenu par mesure préopératoire du flux microcirculatoire pendant une iontophorèse à l'acétylcholine, l'EuroSCORE II et le type de chirurgie (valve ou pontage)).

Compte tenu de l'activité du service, avec plus de 500 CEC / an, l'objectif de recrutement fixé à 60 patients était tout à fait raisonnable sur la durée de l'étude.

4. Sélection des personnes de la recherche

Les sujets participant à l'étude étaient recrutés parmi les patients pris en charge par le service de chirurgie cardiaque du CHU d'Angers et adressés au service des explorations fonctionnelles vasculaires du CHU d'Angers pour bilan préopératoire (doppler des arcades palmaires), soit plus de 400 patients /an.

4.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Chirurgie cardiaque programmée valvulaire ou coronarienne sous CEC,
- Phototype clair, à comprendre au sens d'une pigmentation cutanée modérée ou moyenne (pas de sujets à peau noire), non au sens ethnique, géographique ou racial. En effet, le système repose sur l'interaction des rayons lumineux avec la peau (pas d'expérience des peaux très noires susceptibles de modifier les caractéristiques du signal laser speckle),
- Patient majeur (≥ 18 ans),
- Absence de trouble cognitif, apte à comprendre les objectifs de l'étude et ses contraintes,
- Affiliation au régime de Sécurité Sociale
- Patients volontaires ayant signé un consentement éclairé.

4.2. Critères de non inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Chirurgie urgente,
- Chirurgie combinée (remplacement valvulaire + pontage ; chirurgie valvulaire ou pontage associée à une chirurgie autre),
- Chirurgie aortique sous CEC,
- Patient déjà inclus dans l'étude (seconde chirurgie),
- Personnes protégées au sens de la loi (femmes enceintes, parturientes et mères allaitantes ; personnes privées de liberté par une décision administrative ou judiciaire, personnes faisant l'objet de soins psychiatriques sous la contrainte ; personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement).

4.3. Critères d'exclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Chirurgie finalement non réalisée sous CEC. Si la CEC initialement prévue pour une chirurgie ne pouvait pas être réalisée en raison de difficultés techniques ou chirurgicales, alors le patient était exclu de l'étude.

5. Prise en charge et traitements administrés aux personnes qui se prêtent à la recherche

5.1. Procédure à l'étude

Les investigations se déroulaient sur les sujets au repos dans une salle où la température était stabilisée à 22 +/-1°C, afin de palier le refroidissement des sujets occasionné par leur immobilité durant l'expérimentation. Ces conditions expérimentales étaient nécessaires pour stabiliser les variables cardio-vasculaires et thermiques. Ainsi, la température cutanée du sujet au niveau du site de mesure était d'environ 30 à 34°C [175]. La durée totale de la procédure était estimée à 35 minutes en moyenne. Considérant le temps de présentation des tests par l'investigateur ainsi les occasionnelles difficultés de compréhension qui nécessiteraient une reformulation, un temps de 40 min était annoncé dans la notice d'information.

Pour l'ensemble des mesures microcirculatoires un imageur speckle Perimed® (Suède) était utilisé (**Figure 27**). L'imageur speckle (LSCI) donne les données de perfusion micro-vasculaire en unités arbitraires, appelées unités de perfusion (LSPU). Afin de comparer les résultats avec précision chaque instrument était étalonné et calibré avant le début des mesures microcirculatoires.

Un imageur speckle était positionné au-dessus de l'avant-bras du sujet. Le laser speckle installé au-dessus de la zone d'intérêt >10mm² [63,176] permettait de suivre en temps réel l'effet des différents tests sur la microcirculation cutanée. Un enregistrement des valeurs de repos était effectué pendant trois minutes avant le début des tests. Un patch Comfeel-papier argent était posé sur la peau pour servir de zone de référence.[177]

Par ailleurs, lors de chaque mesure microcirculatoire, la température cutanée à proximité d'une des mesures laser était enregistrée en continu durant toute la durée de l'investigation. Un sparadrap était collé sur la peau afin de soustraire d'éventuels mouvements du sujet. L'ensemble des signaux et des images était enregistré en continu durant toute la durée de l'expérimentation, et numérisé avec une fréquence de 16 Hz à l'aide d'un système d'acquisition (PimSoft, Perimed, Suède).

Pour chaque patient, les trois procédures de mesure décrites ci-après étaient réalisées.

Iontophorèse

Pour rappel, il s'agit d'une méthode non invasive d'observation de la vasodilatation microcirculatoire cutanée endothéliale-dépendante et endothéliale-indépendante liée à la libération d'acétylcholine (ACh) et de de nitroprussiate (SNP) respectivement. L'ACh (200µl

d'ACh 1%) et le SNP (200 μ l, 1%) étaient délivrés par l'application de courant électrique continu monopolaire de très faible intensité (0.1 mA) à l'aide de deux petites électrodes imbibées posées sur la peau (électrodes d'administration) reliées au stimulateur Peri-iont (Perimed, Suède). L'appareil était programmé en intensité et durée d'application du courant (ici 20 sec et 0.10 mA soit 2 mC). L'appareil s'arrêtait automatiquement à l'issue de la période de stimulation. La variabilité des réponses à l'ACh intra et interindividuelle étaient connus pour être d'environ 20%[178] Les courbes du flux microvasculaire induites par l'ACh et le SNP étaient enregistrées sur 5 minutes pour atteindre le plateau de réponse. En effet, les données antérieures indiquaient que les réponses maximales à ACh et SNP se produisaient pendant cet intervalle de temps. [178] Les paramètres mesurés étaient l'amplitude du pic (pic - baseline) dans les 3 minutes et l'aire sous la courbe (AUC).



Figure 27 - Montage d'iontophorèse monitoré par LSCI. D'après <http://www.perimed-instruments.com/fr/iontophorese>

Hyperhémie réactionnelle postcompressive (LAV)

Il s'agit de l'observation de l'hyperhémie réactionnelle au niveau des avant-bras après une courte période d'ischémie provoquée par une pression cutanée calibrée. La technique de pression locale reposait sur un dispositif original à balancier comme sur le schéma ci-dessous (**Figure 28**). Après deux minutes de repos, on appliquait une pression locale (appareil LAV + 60g) sur 2 cm² pendant une durée de 3 minutes. On enregistrait la réponse microcirculatoire pendant 10 minutes après relâchement de la pression. Les résultats étaient exprimés en valeurs absolues. Les paramètres mesurés étaient l'amplitude du pic (pic - baseline) dans les 3 min et l'aire sous la courbe (AUC), qui étaient le reflet de la participation neurovasculaire à la vasodilatation et de la fonctionnalité de la voie des prostaglandines.[181-184]

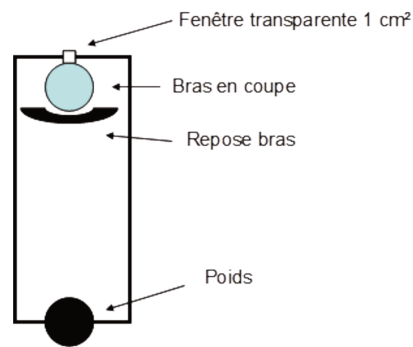


Figure 28 - Montage pour réalisation d'une hyperhémie réactionnelle postcompressive.
D'après Samir Henni.

Hyperhémie thermique locale (LTH)

Il s'agit de l'observation de la réponse cutanée à une stimulation thermique non algique (44°C).[71,185] Après mesure du flux basal, la température de la sonde était augmentée à 44°C pendant 20 min. Les paramètres mesurés étaient les amplitudes du premier pic (pic – baseline) dans les 3 minutes du début de stimulation et du plateau (plateau – baseline) dans les 20 minutes ainsi que leurs AUC.

5.2. Évaluation psycho-cognitive et fonctionnelle

L'évaluation psycho-cognitive et fonctionnelle préopératoire (V0) était réalisée au cours d'un entretien au sein du service d'exploration fonctionnelle et vasculaire après l'étude de la microcirculation. La durée de cette évaluation était estimée à 12 minutes en moyenne.

Évaluation fonctionnelle par le score de Rankin modifié et par l'échelle ADL

Score de Rankin modifié [162]

Le score de Rankin modifié est une échelle d'évaluation globale de handicap couramment utilisée en médecine physique et réadaptation. Il s'agit pour l'évaluateur de situer le patient sur l'échelle suivante en fonction d'éventuels symptômes, du retour à l'état d'autonomie antérieure et de la nécessité d'une assistance pour certaines actions (en particulier la marche). Le plus mauvais score est de 6 pour les patients décédés. Deux minutes suffisent à un évaluateur entraîné pour situer le niveau de handicap d'un patient.

0-Aucun symptôme.

1-Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes (capable d'assumer ses rôles, capable de mener ses activités).

2-Handicap léger (incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures, capable de mener ses propres affaires sans assistance).

3-Handicap modéré (requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance).

4-Handicap modérément sévère (incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance).

5-Handicap sévère (confiné au lit, incontinent et nécessitant une attention et des soins constants de nursing).

6-Décès.

Échelle ADL [163]

L'échelle ADL, couramment utilisée en gériatrie, permet de quantifier l'autonomie d'une personne. Elle peut être évaluée en questionnant le patient ou les proches à propos des 6 items suivants :

Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Figure 29 - Échelle ADL

Le score est obtenu en faisant la somme des items. Plus le score est bas, plus le patient est considéré comme dépendant. Il est admis qu'un score inférieur à 4 signe un état de dépendance. Le temps nécessaire à sa réalisation est en moyenne de 3 minutes.

Évaluation de la mémoire par le test de Mc Nair simplifié

Le test de Mc Nair simplifié [164] est un test de dépistage des troubles de la mémoire. Ce test composé des 15 questions suivantes permettant d'évaluer la plainte mnésique du patient au cours des 3 dernières semaines :

1. Avez-vous des difficultés à vous rappeler les événements de l'actualité récente?
2. Avez-vous des difficultés à suivre un film (ou une émission de télévision) parce que vous avez oublié ce qui vient de se passer?
3. Vous arrive-t-il d'entrer dans une pièce et de ne plus savoir ce que vous venez y chercher?
4. Vous arrive-t-il d'oublier de faire des choses importantes que vous aviez prévues ou que vous deviez faire (par exemple, régler une facture, vous rendre à un rendez-vous)?
5. Avez-vous des difficultés à vous souvenir des numéros de téléphone habituels?
6. Oubliez-vous le nom ou le prénom des personnes qui vous sont familières?
7. Vous arrive-t-il de vous perdre dans des lieux familiers?
8. Vous arrive-t-il de ne plus savoir où sont rangés les objets usuels?
9. Vous arrive-t-il d'oublier d'éteindre le gaz, le four, les plaques électriques, de fermer la maison?
10. Vous arrive-t-il de répéter plusieurs fois la même chose parce que vous oubliez que vous l'avez déjà dite?
11. Avez-vous des difficultés à retrouver des noms de personnes (acteurs connus, amis) ou de lieux de vacances?
12. Avez-vous des difficultés à apprendre des choses nouvelles (par ex. une recette, le mode d'emploi d'un appareil domestique)?
13. Avez-vous besoin de tout noter?
14. Vous arrive-t-il de perdre des objets?
15. Vous arrive-t-il d'oublier immédiatement ce que les gens viennent de vous dire?

Pour chaque question, portant sur des activités de la vie quotidienne, 4 réponses sont proposées : jamais, rarement, parfois et souvent, valant chacune respectivement 0, 1, 2 et 3 points. Le score total est noté sur 45. Un score supérieur à 15 (sur 45) est révélateur d'un possible trouble de la mémoire. La limite est celle des possibilités d'auto-évaluation du sujet et en particulier la démence débutante des patients anosognosiques. Il faut compter 5 minutes pour la réalisation de ce test.

Évaluation de la dépression par le mini-GDS

Le mini-GDS [165] est un score de dépistage de la dépression. Il s'agit de la version courte à 4 items du GDS :

1. Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ?
2. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?
3. Etes-vous heureux(se) (bien) la plupart du temps ?
4. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?

Deux réponses sont proposées : non ou oui, valant respectivement 0 et 1 point. Il présente l'avantage de pouvoir évaluer très rapidement, en 4 questions (2 minutes en moyenne), la probabilité de dépression. Un score total égal ou supérieur à 1 indique une très forte probabilité de dépression. Un score égal à 0 indique une très forte probabilité d'absence de dépression. Dans la population gériatrique, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 69 % et 80 % au score seuil de 1.

Cette évaluation psycho-cognitive et fonctionnelle était répétée 1 mois après la chirurgie lors du suivi téléphonique du patient (V2).

5.3. Prise en charge et traitements associés

En dehors des investigations spécifiques à l'étude décrites dans les chapitres 5.1 et 5.2, le protocole ne modifiait pas la prise en charge des patients. La prise en charge anesthésique et chirurgicale était réalisée selon les habitudes des praticiens et les protocoles du service.

6. Déroulement de la recherche

6.1. Pré-sélection / Recrutement

Lors de la consultation de pré-anesthésie, la pré-sélection des patients était réalisée par un investigateur à partir de leur dossier médical, selon les différents critères de sélection évaluables à cette date. Si le patient remplissait les critères de sélection de l'étude, une première information lui était délivrée avec la lettre d'information écrite dans un langage compréhensible par le patient.

6.2. Procédure d'inclusion

Les patients étaient adressés pour une consultation au service d'Explorations Fonctionnelles Vasculaires du CHU d'Angers pour bilan artériel des arcades palmaires dans le cadre du bilan préopératoire systématique avant une chirurgie cardiaque. La visite d'inclusion

avait lieu à la suite de cette consultation de routine. Si le patient remplissait les critères de sélection de l'étude, son consentement était recueilli par l'investigateur après un entretien et la délivrance une nouvelle fois de l'information. Le formulaire de consentement éclairé était signé en 2 exemplaires par les différentes parties.

La date de l'information, le délai de réflexion, la date de la signature du consentement par les 2 parties étaient stipulés dans le dossier source du patient.

6.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche

6.3.1. Visite d'inclusion – V0

- Anamnèse :

Motif et intitulé de la chirurgie

Antécédents médicaux et chirurgicaux, en particulier les facteurs de risque identifiés de complication postopératoire [186] qui sont les composantes de l'EuroSCORE II (score de risque de mortalité en chirurgie cardiaque)[187] :

- Facteurs personnels
 - Age : seuil >70 ans
 - Sexe féminin
 - BPCO (Utilisation de bronchodilatateurs ou corticoïdes au long court)
 - Artériopathie périphérique (claudication, sténose carotidienne >50%, intervention réalisée ou planifiée de l'aorte abdominale, des artères des membres ou des carotides)
 - Troubles neurologiques (limitation de la mobilité liée à une maladie musculo-squelettique ou neurologique)
 - Chirurgie cardiaque antérieure (chirurgie ayant nécessité l'ouverture du péricarde)
 - Insuffisance rénale chronique ou aiguë (créatininémie préopératoire >200 µmol/L).
 - Endocardite (patient sous antibiotiques pour endocardite lors de la chirurgie)
 - Etat préopératoire critique (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, "mort subite" récupérée, massage cardiaque préopératoire, ventilation mécanique préopératoire, agents vasopresseurs, ballon de contrepulsion, Insuffisance rénale aiguë (anurie ou oligurie <10 mL/h))
- Facteurs cardiaques
 - Angor instable
 - Fraction d'éjection du ventricule gauche:
Seuils >50% / 30%-50% / <30%
 - Infarctus du myocarde récent (dans les 3 derniers mois)

- Hypertension artérielle pulmonaire (Pression de l'Artère Pulmonaire Systolique >60 mmHg)
 - Facteurs chirurgicaux (non applicables à la population de l'étude)
- Traitements habituels et date d'arrêt

- Évaluation de la microcirculation (Cf. paragraphe 5.1)
- Évaluation psycho-cognitive et fonctionnelle préopératoire (Cf. paragraphe 5.2)
- Récupération des résultats du bilan biologique préopératoire habituel : hémoglobinémie, numération plaquettaire, ionogramme avec mesure de la créatininémie et de la CRP.

6.3.2. Visite de suivi V1 (sortie hôpital)

A la sortie du patient, les données peropératoires étaient recueillies :

- Durée et intitulé du geste
- Temps de clamage, temps de CEC, temps d'arrêt circulatoire
- Hémodynamique : doses de catécholamine

Le recueil de la survenue de complications s'effectuait également à la sortie de l'hospitalisation, en utilisant les données du suivi habituel :

- Indicateur de sévérité global de la cohorte : Calcul du score IGS II à 24h [188]
- Relevé des complications survenues durant l'hospitalisation :
 - Reprise chirurgicale tardive (supérieure à la 12ème heure) pour évacuation d'un épanchement péricardique (suintements, mesure du volume de drainage par les redons),
 - Évaluation de la défaillance d'organe par le calcul du score SOFA à 24/48/72 heures [189] : Calcul avec les données disponibles (PaO2 à la gazométrie artérielle, numération plaquettaire, pression artérielle et dose d'amines, score de Glasgow, bilirubinémie, créatininémie et diurèse), date de sevrage des amines,
 - Dépistage de la confusion à l'aide des scores CAM [160] ou CAM-ICU [161,190] toutes les 48-72 heures,
 - Insuffisance rénale aiguë (IRA) \geq stade 2 selon la classification KDIGO (diurèse et créatininémie)[159],
 - Insuffisance respiratoire (acute lung injury) définie par une PaO2 <55mmHg en air ambiant, un ratio PaO2/FiO2 <250 ou une Saturation pulsée en Oxygène (SpO2) <90% et nécessité d'une oxygénothérapie,

- Épisode de Fibrillation Atriale durant le séjour hospitalier (hors patient déjà en Fibrillation Atriale en préopératoire),
- Atteinte hépatique (cytolyse >10N et/ou Bilirubine totale >33 μ mol/L et/ou Baisse du TP et du FV <60%). Le bilan hépatique est réalisé selon les habitudes de service.
- Surveillance biologique de routine : Évolution de la créatininémie, du taux de lactate artériel (pic) et de la troponinémie.
- Durée du séjour en réanimation.

6.3.3. Visite de suivi V2 (1 mois post-opératoire)

Contact téléphonique avec le patient :

- Vérification l'absence de survenue d'infection de cicatrice,
- Évaluations psycho-cognitive et fonctionnelle postopératoire (Cf. paragraphe 5.2).

Tableau récapitulatif des investigations :

VISITES	Pré-sélection	Visite d'inclusion	Visite de suivi V1 Sortie d'hospitalisation		Sortie d'étude V2
	Consultations de chirurgie cardiaque et d'anesthésie	Consultation EFV	Intervention chirurgicale J0	Hospitalisation postopératoire	Contact téléphonique
DATES DES VISITES	J-30 à J0 (préopératoire)		J10 (estimation)		J30
Critères d'inclusion / non inclusion	X	X			
Remise de la note d'information	X	X			
Consentement éclairé signé		X			
EXAMEN MEDICAL					
Revue des ATCD et traitements		X			
EuroSCORE II		X			
Examen clinique	X		X	X	
Examens de biologie prescrits en routine	X		X	X	
Exploration microcirculatoire		X			
Evaluation psycho-cognitive et fonctionnelle		X		X	X
SURVEILLANCE					
Données peropératoires			X		
Complications postopératoires			X	X	X
Evènements Indésirables		X			
Traitements concomitants		X	X	X	X

6.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Les participants pouvaient demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.

L'investigateur pouvaient interrompre temporairement ou définitivement la participation d'une personne pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts de ce participant, en particulier en cas d'effet indésirable grave ou de fait nouveau vis-à-vis de la recherche.

En cas de perdu de vue, l'investigateur mettait tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne et assurer le suivi prévu dans l'étude. En cas de sortie prématurée, l'investigateur devait en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

Les personnes perdues de vue ou sorties prématurément de l'étude ne étaient pas remplacées.

Les patients exclus (cf chapitre 4.3) étaient sortis d'étude et remplacés jusqu'à atteindre l'effectif prévu pour l'étude (cf chapitre 3.2).

Les données recueillies pour les personnes perdues de vue ou sorties prématurément de l'étude seraient exploitées au moment des analyses y compris en cas de retrait du consentement (sauf demande d'effacement des données personnelles par le participant).

6.5. Durée de la recherche

Durée de la période d'inclusion : 1 an

Durée de participation à l'étude pour un participant : 2 mois au maximum

Durée totale de l'étude : 14 mois

7. Rapport Bénéfices / Risques

Les risques et les contraintes prévisibles pour les participants à l'étude, décrits dans les paragraphes ci-dessous étaient acceptables au regard des bénéfices attendus.

7.1. Bénéfices

7.1.1. Bénéfice individuel

L'évaluation psycho-cognitive et fonctionnelle pouvait permettre la détection d'une situation de dépendance, le dépistage d'une altération de la mémoire ou d'une dépression. Le patient devait alors être invité par l'investigateur principal à faire le point sur ce problème auprès de son médecin traitant à l'issue de sa participation à l'étude.

L'évaluation microcirculatoire n'apportait pas de bénéfice individuel compte tenu des connaissances actuelles.

7.1.2. Bénéfice collectif

L'acquisition de nouveaux outils permettant une meilleure prédiction des complications est l'une des 10 priorités de recherche en anesthésie réanimation [2] :

- En particulier pour anticiper les besoins postopératoires et adapter au mieux la prise en charge au patient. Les unités spécifiques (unité de soins continus/ réanimation) sont une ressource rare, mieux cibler les patients qui en auront besoin est un objectif. Cela passe par une prévision préopératoire des besoins techniques postopératoires (hémodialyse, ventilation mécanique, catécholamines,...) afin de répondre aux défaillances rénale, respiratoire, hémodynamique,...
- Une meilleure compréhension du rôle de la microcirculation dans l'évolution psychocognitive et fonctionnelle postopératoire. Notamment du délirium post-opératoire dont l'étiologie microcirculatoire est suspectée. Si cette hypothèse est confirmée, cela ouvrirait des perspectives de recherche diagnostiques et thérapeutiques.

L'évolution de la microcirculation sous CEC n'est pas complètement superposable à celle d'une chirurgie classique de par le syndrome de réponse inflammatoire systémique majeure qu'elle déclenche. Néanmoins, l'évaluation microcirculatoire pourrait être étendue à d'autres types de chirurgies lourdes pour lesquelles la question de la meilleure filière postopératoire se pose.[191]

Micro et macrocirculation sont considérées comme des systèmes indépendants une fois les situations aiguës déclarées. Une dépendance a été décrite dans certain cas tels que l'hypotension sévère.[192] En prenant en compte qu'il existe des données qui suggèrent que différentes catégories de populations pouvaient nécessiter des objectifs hémodynamiques différents [193,194], il n'est pas exclu que l'étude préalable de la microcirculation soit un outil fiable dans l'établissement de ces objectifs. Cette question se pose notamment pendant la CEC où deux niveaux de pression peuvent être proposés (50-60mmHg vs 80-100mmHg). Le choix entre les différents niveau de pression fait encore débat à l'heure actuelle.[195] La question de ces objectifs de Réanimation est également l'une des principales priorités de recherche (goal-directed therapy).[2]

7.2. Risques

Vu le caractère non invasif du Laser Speckle Contraste Imaging, il n'y avait pas de risque spécifique lié à la recherche pour les patients. La mise en place et l'utilisation sont indolores. Seule une contrainte temporelle, liée au temps de réalisation de l'évaluation (35 minutes) était prévisible.

L'évaluation microcirculatoire n'est pas douloureuse. La iontophorèse peut être responsable d'une sensation limitée à un picotement et la stimulation thermique à une sensation de chaleur. Il n'y a pas de risque de brûlure à la température de la sonde thermique utilisée dans l'étude (44°C).

Il n'y a pas de contre-indication connue à l'utilisation du dispositif.

L'évaluation psycho-cognitive et fonctionnelle ne présente pas de risque spécifique. Seule une contrainte temporelle, liée au temps de réalisation de l'évaluation (deux fois 12 minutes) est prévisible.

Le protocole ne modifie pas la prise en charge et les médicaments des patients.

8. Évaluation de la sécurité

Tous les évènements indésirables graves ou non graves survenant au cours de l'étude étaient traités conformément aux procédures établies par le CHU d'Angers selon la réglementation en vigueur.

Les évènements indésirables / effets indésirables / incidents étaient à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, cosmétovigilance...) en conformité avec la réglementation en vigueur.

Il était recommandé aux déclarants de spécifier que le patient est inclus dans un essai clinique et d'identifier précisément l'essai clinique concerné.

Au regard de l'innocuité de l'évaluation réalisée, il n'était pas prévu de comité de surveillance.

9. Statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et leur intervalle interquartile, et comparées par le test de Mann & Whitney. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages, et comparées par le test exact de Fisher.

Les flux microcirculatoires mesurés pendant l'iontophorèse ont été comparés selon les trois paramètres (l'amplitude du pic, le temps jusqu'au pic et l'AUC à 3 min) en utilisant le test U de Mann-Whitney expliquant la survenue d'un critère de jugement.

Afin de trouver le meilleur seuil qui pourrait permettre aux indicateurs microcirculatoires de prédire les lésions d'organes postopératoires, nous avons construit des courbes de ROC qui expliquaient l'occurrence des lésions d'organes postopératoires pour chaque paramètre significatif. Une valeur seuil a été choisie à partir du point de la courbe ROC le plus proche du coin supérieur gauche du graphique (c'est-à-dire le meilleur compromis entre spécificité et sensibilité).

La corrélation entre les paramètres d'intérêt et les indicateurs microcirculatoires a été testée à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson.

Nous avons évalué l'utilité des mesures microcirculatoires pour prédire la survenue d'un critère de jugement en construisant des modèles multivariés. Le modèle multivarié de

régression logistique devait expliquer la survenue du critère de jugement choisi par les indicateurs microcirculatoires significatifs et les variables préopératoires qui différaient significativement entre les patients avec et sans événement ($P < 0,05$ non ajusté). Nous avons utilisé le meilleur compromis entre la spécificité et la sensibilité sur la courbe ROC pour dichotomiser les variables significatives continues. L'absence de colinéarité entre les variables a été vérifiée sur une matrice de corrélation ($r < 0,400$). Nous avons utilisé la méthode d'élimination conditionnelle descendante (seuil de suppression des variables $> 0,10$).

L'AUC de la courbe ROC (AUROC) qui expliquait la survenue de lésions organiques postopératoires par EuroSCORE II (score de risque validé couramment utilisé en chirurgie cardiaque en Europe) pour prédire le critère d'évaluation primaire a été calculée comme référence.

Une valeur de p inférieure à $0,05$ était considérée comme indiquant une signification statistique.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS (version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

10. Gestion des données

10.1. Modalités de recueil des données

Recueil des complications et suivi biologique à partir du dossier médical et de la base de données de chirurgie cardiaque anévrysmale (AB2C).

Appel téléphonique à un mois en utilisant le numéro laissé par le patient lors de son inclusion.

10.2. Circuit des données et confidentialité

Les personnes ayant un accès direct aux données prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité et les résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Les données étaient recueillies de manière codées, elles ne devaient en aucun cas faire apparaître en clair les noms et les adresses des personnes concernées. Seules la première lettre du nom du participant et la première lettre de son prénom étaient recueillies. Les participants étaient identifiés par un numéro composé du numéro de centre et d'un numéro d'ordre d'inclusion dans le centre.

Une liste de correspondance est conservée au sein du CHU d'Angers sous la responsabilité de l'investigateur principal du centre. Cette liste est conservée pendant la durée réglementaire prévue pour ce type de recherche.

Les données sont gérées dans une base de données EPIDATA V4 hébergée au CHU d'Angers.

10.3. Droit d'accès aux données et documents sources

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- Le promoteur s'assure que chaque participant qui se prête à la recherche a donné son accord pour l'accès aux données individuelles le concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.
- les investigateurs mettent à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de la qualité, de l'audit de la recherche ou, le cas échéant, d'inspections par les autorités compétentes, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

10.4. Contrôle et assurance qualité

Un grade de monitoring est défini en fonction du risque de l'étude défini selon les procédures du promoteur.

10.5. Archivage

L'investigateur et le promoteur s'assurent de la conservation des documents et des données relatives à la recherche selon la réglementation en vigueur. Les moyens employés pour conserver ces documents essentiels doivent permettre que ces documents restent complets et lisibles tout au long de la période de conservation requise.

L'investigateur est responsable de la conservation des documents essentiels de l'étude sur le lieu de recherche. S'il quitte l'établissement, il en informe le promoteur et délègue la continuité de la conservation par écrit.

11. Considérations éthiques et réglementaires

11.1. Qualification de la recherche

Catégorie 2 : recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales.

11.2. Comité d'éthique et Autorité compétente

Le dossier de l'étude (notamment le protocole, le résumé, la liste des investigateurs associés et la lettre d'information de l'étude) a été soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France I qui a émis un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche.

En cas de modification substantielle apportée au dossier de l'étude par l'investigateur, elle devait être approuvée par le promoteur qui demande l'avis du CPP avant sa mise en œuvre.

La date de fin d'étude a été transmise par le promoteur au CPP dans un délai de 90 jours. La date de fin de la recherche correspond au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche, ou le cas échéant, la date théorique de fin d'étude prévue dans le protocole (si l'objectif d'inclusion n'est pas atteint et sans demande de prolongation).

11.3. Traitement des données à caractère personnel - CNIL

La gestion de données de cette étude entraine dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le CHU d'Angers, promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » (numéro de déclaration 1174822).

11.4. Spécificités du protocole

11.4.1. Participation concomitante à une autre recherche et définition de la période d'exclusion

La participation concomitante à une étude interventionnelle modifiant la prise en charge n'était pas possible pendant toute la période d'inclusion du patient dans l'étude, soit 2 mois au maximum. Après la sortie d'étude, aucune période d'exclusion au cours de laquelle les patients qui se prêtaient à la présente étude ne pouvaient participer à une autre recherche n'est prévue.

11.4.2. Indemnisation des personnes participant à la recherche

Aucune indemnité en compensation des contraintes subies n'était prévue pour les patients participant à cette étude.

11.4.3. Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche

L'objet de l'étude étant bien en relation avec la pathologie des patients inclus, il n'était pas prévu d'inscrire les patients dans le fichier national des personnes qui se prêtent volontairement à des recherches biomédicales.

11.4.4. Assurance

Le Promoteur avait souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin ou collaborateur impliqué dans la réalisation de l'étude (contrat d'assurance SHAM : numéro 147412). Il assurerait également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

12. Comité scientifique et de pilotage

Le comité scientifique et de pilotage de l'étude était composé de l'investigateur coordonnateur, le Dr Samir Henni, du Pr Pierre Abraham, du Pr Christophe Baufreton, du Pr Sigismond Lasocki et de Dr Stanislas Abrard. Il s'est réuni à l'initiative du coordonnateur deux fois au cours de l'étude. Il avait pour fonction de corriger et de valider le protocole et le cahier d'observation de l'étude, ainsi que de proposer et/ou d'évaluer des études ancillaires. Il prenait les décisions concernant le déroulement de l'étude, notamment la décision de son arrêt prématuré ou de sa prolongation, la réévaluation de l'effectif de l'étude. Il validait l'analyse statistique et coordonnait la rédaction des documents issus des résultats de l'étude dont les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude.

13. Règles relatives à la publication

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude ont été et seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur de l'étude en collaboration avec les co-investigateurs principaux et les scientifiques associés. Les coauteurs du rapport et des publications sont les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le méthodologiste et/ou le biostatisticien et les chercheurs associés.

Le CHU d'Angers est mentionné dans toutes les publications concernant l'étude.

L'étude a été enregistrée sur un site web en libre accès (ClinicalTrials) avant l'inclusion du premier participant dans cette étude.

Chapitre 6 : Articles

Éditorial N°2 : Présentation de l'étude MONS [196]

Mean diaphragmatic thickness at TLC significantly decreased from T_{PRE} to T_{POST} for right and left hemidiaphragms (from 3.0 ± 1.0 to 2.3 ± 0.7 mm, $P = 0.003$ and from 3.0 ± 1.2 to 2.4 ± 1.1 mm, $P = 0.047$, respectively). Right and left TF significantly decreased at T_{POST} (from 78 ± 50 to $51 \pm 26\%$, $P = 0.040$ and from 79 ± 44 to $60 \pm 38\%$, $P = 0.016$, respectively). Thickening fraction at T_{POST} was below the pre-established threshold value for diaphragmatic dysfunction in four out of 19 patients (21%) and below the pre-established threshold value for left diaphragmatic dysfunction in six out of 24 patients (25%).

Interobserver agreement was measured on 189 static images (Cohen's κ for T_{PRE} and T_{POST} were 0.83 and 0.80, respectively).

The sternotomic approach was significantly associated with a higher reduction in left TF at T_{POST} compared with mini-invasive techniques (78 ± 39 vs. $39 \pm 26\%$, respectively; $P = 0.0106$). Four patients underwent CPAP after extubation: three of them showed unilateral left diaphragmatic dysfunction, whereas only one developed bilateral diaphragmatic dysfunction. Left TF at T_{POST} was significantly lower in patients who needed CPAP after extubation (67 ± 34 vs. $16 \pm 8\%$, respectively; $P = 0.007$).

We found a more severe reduction of left diaphragmatic TF in patients undergoing surgical sternotomic approach, probably due to ice-cardioplegia, that can be a risk factor for intra-operative phrenic nerve injury.¹ It follows that mini-invasive surgical approaches, might have a reduced impact on diaphragmatic function, leading for example to a reduced need for rescue therapies after extubation, such as CPAP.

In the current study, using the threshold value for TF of 30%,^{3,6,7} we identified 21 and 25% right and left diaphragmatic dysfunction, respectively. All the patients who underwent CPAP treatment had unilateral or bilateral diaphragmatic dysfunction. Our study has some limitations. First, we did not plan any follow-up to monitor diaphragmatic dysfunction in the long-term period. Secondly, in five patients, examination of the right hemidiaphragm was not feasible due to surgical dressings and chest tubes. Thirdly, patients were evaluated within a slightly broad time interval of 1 week after surgery. Lastly, sample size was too small to speculate either on possible surgical and clinical variables playing a role as risk factors for diaphragmatic dysfunction.

In conclusion, this study showed the feasibility of bedside point-of-care diaphragmatic ultrasound in the cardiac surgical field for the evaluation of postoperative diaphragmatic dysfunction.

Acknowledgements relating to this article

Assistance with the letter: we would like to thank Prof M Rinaldi, Prof M Boffini and Dr AC Trompeo for their clinical and academic

support and Dr C Filippini for her support in data analysis and interpretation.

Financial support and sponsorship: none.

Conflicts of interest: none.

References

- 1 Dimopoulou I, Daganou M, Karakatsani A, et al. Phrenic nerve dysfunction after cardiac operations: electrophysiologic evaluation of risk factors. *Chest* 1998; **113**:8–14.
- 2 Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax* 1995; **50**:1157–1161.
- 3 Dubé B-P, Dres M, Mayaux J, et al. Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison to phrenic stimulation and prognostic implications. *Thorax* 2017; **72**:811–818.
- 4 Umbrello M, Formenti P, Longhi D, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care* 2015; **19**:161.
- 5 Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2012; **38**:796–803.
- 6 DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, et al. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax* 2014; **69**: 431–435.
- 7 Ferrari G, De Filippi G, Elia F, et al. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J* 2014; **6**:8.

DOI:10.1097/EJA.0000000000000969

Pre-operative evaluation of microcirculation for the prediction of complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation

Study protocol

Stanislas Abrard, Sigismund Lasocki and Samir Henni

From the Département d'Anesthésie Réanimation (SA, SL) and Département de Médecine Vasculaire, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers University Hospital, Angers, France (SA, SH)

Correspondence to Stanislas Abrard, Département d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers University Hospital, 4 Rue Larrey, 49100 Angers, France

Tel: +33 6 83 23 70 54; e-mail: stanislas.abrard@chu-angers.fr

Editor,

The vascular endothelium plays a key role in this inflammatory reaction and in the microcirculatory changes that occur during cardiac surgery.¹ Microcirculation is the main site of many essential functions such as coagulation, immunological functions, inflammatory response, regulation of homeostasis and vasomotor tone control. Cardiac surgery under cardiopulmonary bypass is known to induce a systemic inflammatory response syndrome.¹ Many factors such as surgical trauma, blood loss, transfusion, hypothermia, hypoperfusion and cardiopulmonary bypass itself may promote this inflammatory reaction.

First, cardiopulmonary bypass is responsible for morphological modifications resulting in impairment in capillary

Eur J Anaesthesiol 2019; **36**:612–622

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

perfusion and compromising the density of perfused capillaries.² Perfusion heterogeneity in a patient is responsible for poorly perfused areas and areas of hypervelocity in capillaries which may constitute an arteriovenous shunt.² These alterations are associated with peri-operative lactaemia independently of haemodynamic parameters.

Second, cardiopulmonary bypass is associated with functional alterations and a decrease in microvascular reactivity as shown by various methods, including but not limited to laser-Doppler during local thermal stimulation or iontophoresis of acetylcholine, in vitro acetylcholine stimulation and near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test. Endothelium-dependent vasoconstriction and heat induced vasodilation are altered in cardiac surgery patients.³⁻⁵ Previous studies have shown strong individual variability in microcirculatory profiles, particularly before surgery. The large SDs in baseline measurements imply significant heterogeneity among these study populations.

Microvascular alterations are involved in acute organ dysfunctions such as acute lung injury, acute kidney injury, hepatocellular injury, myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease, delayed wound healing, encephalopathy and long-term cognitive impairment and disability. In several acute pathological conditions, microcirculatory impairment was identified as an independent predictor of mortality.⁶⁻⁹

Microcirculatory impairment could thus play an important role in cardiac surgery outcome. De Backer *et al.* reported that a decrease in the proportion of perfused vessels after cardiac surgery was correlated with both peak lactate and changes in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score. Nam *et al.* showed that a decrease in microvascular reactivity after cardiac surgery was independently associated with the volume of postoperative bleeding.⁴ In a study using a vascular occlusion test and near-infrared spectroscopy to measure microvascular reactivity, Kim *et al.*⁵ reported higher complication rates and longer hospital stay lengths in patients with lower microvascular reactivity recovery on postoperative day 1. Postoperative restoration of microvascular reactivity correlates with clinical outcomes in cardiac surgery patients.

Disrupted microcirculation has been observed in a number of chronic diseases, including but not limited to hypertension, diabetes mellitus, atheromatous plaques, coronary artery disease, obesity, depression and chronic renal disease, common conditions in cardiac surgery patients. To our knowledge, Feng *et al.*¹⁰ are the only authors to have taken one of these pre-operative conditions into account. They have shown that poorly controlled diabetes resulting in impaired arteriolar function before and after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass was associated with increased expression and activation of protein kinase C and enhanced oxidative stress. However, neither the impact of these pre-operative conditions on pre-operative

microcirculatory function nor the outcomes after cardiac surgery, especially in relation to cognitive function, have ever been studied.

To adequately address the issue of the impact of pre-operative microcirculatory function on postoperative outcomes, we designed the MONS study (Preoperative Evaluation of Microcirculation for the Prediction of Complications after Cardiac Surgery under Extracorporeal Circulation), an observational prospective cohort study, registered at Clinical-Trials.gov (NCT 03631797), which is a powerful tool to investigate the prognostic value of pre-operative microcirculatory function in patients scheduled for cardiac surgery under cardiopulmonary bypass for the occurrence of postoperative complications. Sixty patients scheduled for an elective valvular or coronary cardiac surgery under cardiopulmonary bypass at our university hospital will be included. Patients with a dark skin phototype, undergoing emergency or combined (valve and coronary arterial bypass grafting) surgery, or signs of delirium or other forms of cognitive alteration before surgery will be excluded. Microcirculatory function will be evaluated in each patient before surgery using a laser speckle contrast imaging device (Perimed, Järfälla, Sweden) placed on the forearm. The microvascular perfusion changes induced by iontophoresis of acetylcholine and sulfate nitroprussiate, reactive hyperaemia after ischaemia caused by calibrated skin pressure (standardised device) and dermal response to local thermal stimulation (thermal hyperaemia) will be recorded. Primary judgment criteria will consist of late surgical re-intervention (>12 h) for evacuation of pericardial effusion (seeps), surgical wound disintegration or surgical site infection within 30 postoperative days, SOFA scores greater than 2 at 48 h, postoperative confusion (assessed using the Confusion Assessment Method or the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit), acute kidney injury (stage ≥ 2 according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes classification), acute lung injury [defined as $P_{aO_2} < 55$ mmHg in ambient air, $P_{aO_2} : F_{iO_2}$ ratio < 250 or pulse oxygen saturation (SpO_2) $< 90\%$ and need for oxygen therapy], atrial fibrillation over the course of the hospital stay (excluding patients with permanent atrial fibrillation pre-operatively) and hepatocellular injury (cytotoxicity > 10 N, prothrombin rate and factor V decreased $< 60\%$). Secondary outcomes will include functional and psycho-cognitive evolution at 30 postoperative days as evaluated by changes in the modified Rankin scale, activities of daily living score, brief Geriatric Depression Scale and Mc Nair test.

Sophisticated pre-operative assessment is needed to provide a more accurate risk of complications. Thus, assessments aimed at identifying patients those in need of peri-operative critical care and improving care in the peri-operative period are of great importance. Data suggest that patients could require different haemodynamic goals. Individualised haemodynamic management

Eur J Anaesthesiol 2019; **36**:612–622

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

strategy tailored to individual patient physiology may improve postoperative outcomes. Pre-operative microcirculation assessment may be a reliable tool in establishing this individualised strategy.

Acknowledgements relating to this article

Assistance writing the letter: none.

Financial support and sponsorship: none.

Conflicts of interest: none.

References

- 1 Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; **97**:215–252.
- 2 Koning NJ, Simon LE, Astar P, et al. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; **307**:H967–H975.
- 3 Gomes V, Gomes MB, Taborica E, et al. Postoperative endothelial dysfunction assessment using laser Doppler perfusion measurement in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; **58**:468–477.
- 4 Nam K, Oh H-M, Koo C-H, et al. Microvascular reactivity measured by vascular occlusion test is an independent predictor for postoperative bleeding in patients undergoing cardiac surgery. *J Clin Monit Comput* 2018; **32**:295–301.
- 5 Kim TK, Cho YJ, Min JJ, et al. Microvascular reactivity and clinical outcomes in cardiac surgery. *Crit Care* 2015; **19**:316.
- 6 Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis. *Shock* 2018; **45**:259–270.
- 7 Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; **32**:1825–1831.
- 8 De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004; **147**:91–99.
- 9 Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; **49**:88–98.e1-2.
- 10 Feng J, Liu Y, Chu LM, et al. Changes in microvascular reactivity after cardiopulmonary bypass in patients with poorly controlled versus controlled diabetes. *Circulation* 2012; **126** (11_Suppl_1):S73–S80.

DOI:10.1097/EJA.0000000000000968

Management of neuraxial anaesthesia for intrapartum caesarean delivery based on the quality of epidural labour analgesia

A case series

W. Anton Visser and Roxanne D. Zwijnenburg

From the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Amphia Hospital, Breda, The Netherlands (WAV, RDZ)

Correspondence to W. Anton Visser, Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Amphia Hospital, 21 Molengracht, 4818 CK Breda, The Netherlands
Tel: +31 765954471; fax: +31 765953831; e-mail: avisser@amphia.nl

Editor,

Management of the parturient presenting for intrapartum caesarean delivery (IPCD) with an epidural catheter in situ is a common challenge for the obstetric

anaesthetist.^{1,2} Epidural top up (ETU) has been associated with conversion rates to general anaesthesia of up to 21%.² Risk factors include an increased number of boluses during labour and enhanced urgency for caesarean delivery.³ Spinal anaesthesia may be considered instead of ETU when there is doubt about the quality of epidural labour analgesia (ELA).¹ However, this course of action may be rejected because of concern for a high spinal block,² which may prompt clinicians to proceed with a suboptimal epidural catheter. Although we recently demonstrated the efficacy and safety of routinely performing spinal anaesthesia for *all* patients presenting for IPCD following ELA,⁴ this practice remains controversial. Indeed, an unknown number of women in our study might have received successful ETU. Therefore, at present, we use ETU for all IPCDs when the quality of the block is confirmed. However, given the reassuring results of our previous study, we perform spinal anaesthesia when inadequate ELA is suspected. We reviewed a cohort of 96 consecutive parturients presenting for IPCD with an epidural catheter in situ managed as such, to assess the overall failure rate of neuraxial anaesthesia in this group.

Our Institutional Review Board approved this study and waived the requirements for written informed consent (Amphia Advisory Committee on Medical Research in Humans, approval issued 31 October 2017 by Miss Els Biemans). The first author has maintained a data base of all parturients for whom he provided both ELA and surgical anaesthesia for IPCD since June 2010. Women presenting for Category 1 IPCD, that is immediate threat to the life of the mother or the foetus, were not included.

Epidural analgesia commenced on maternal request, independent of cervical dilation. A bolus dose of 12 to 18 ml of bupivacaine 1.25 mg ml⁻¹ with sufentanil 1 µg ml⁻¹ was given and a continuous infusion of the same solution was started. Nursing staff customised epidural infusion rates within a range of 8 to 14 ml h⁻¹, and administered bolus doses of 6 ml on request of the mother, to a maximum of once every 30 min.

Upon arrival for IPCD in the operating room holding area, all patients were asked about the quality of their ELA. When ELA had been satisfactory, an initial epidural injection of 10 ml was administered in the holding area, consisting of lidocaine 18 mg ml⁻¹, sufentanil 0.5 µg ml⁻¹ and adrenaline 5 µg ml⁻¹. When block height had not reached the T6 level after 10 min, another 5 to 10 ml was given. When ELA had not been completely satisfactory, or had required repeated bolus doses, the epidural catheter was removed and spinal anaesthesia was performed at the L3 to L4 or L2 to L3 interspace using 1.8 ml of bupivacaine 0.5% with glucose and 0.7 ml of sufentanil 5 µg ml⁻¹.

Our results after 96 consecutive parturients show that the overall incidence of conversion to general anaesthesia due

Eur J Anaesthesiol 2019; **36**:612–622

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Article N°1 : Étude de l'association entre microcirculation préopératoire et défaillance d'organe postopératoire de chirurgie cardiaque sous CEC.[197]

RESEARCH

Open Access



Preoperative endothelial dysfunction in cutaneous microcirculation is associated with postoperative organ injury after cardiac surgery using extracorporeal circulation: a prospective cohort study

Stanislas Abrard^{1,2,3,4,8*} , Olivier Fouquet^{3,5}, Jérémie Riou⁶, Emmanuel Rineau^{1,3}, Pierre Abraham^{3,7}, Cyril Sargentini¹, Yannick Bigou², Christophe Baufreton^{3,5}, Sigismond Lasocki^{1,3} and Samir Henni^{2,3}

Abstract

Background: Cardiac surgery is known to induce acute endothelial dysfunction, which may be central to the pathophysiology of postoperative complications. Preoperative endothelial dysfunction could also be implicated in the pathophysiology of postoperative complications after cardiac surgery. However, the relationship between preoperative endothelial function and postoperative outcomes remains unknown. The primary objective was to describe the relationship between a preoperative microcirculatory dysfunction identified by iontophoresis of acetylcholine (ACh), and postoperative organ injury in patients scheduled for cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB).

Methods: Sixty patients undergoing elective cardiac surgery using CPB were included in the analysis of a prospective, observational, single-center cohort study conducted from January to April 2019. Preoperative microcirculation was assessed with reactivity tests on the forearm (iontophoresis of ACh and nitroprusside). Skin blood flow was measured by laser speckle contrast imaging. Postoperative organ injury, the primary outcome, was defined as a Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) 48 h after surgery greater than 3.

Results: Organ injury at 48 h occurred in 29 cases (48.3%). Patients with postoperative organ injury (SOFA score > 3 at 48 h) had a longer time to reach the peak of preoperative iontophoresis of acetylcholine (133 s [104–156] vs 98 s [76–139] than patients without, $P=0.016$), whereas endothelium-independent vasodilation to nitroprusside was similar in both groups. Beyond the proposed threshold of 105 s for time to reach the peak of preoperative endothelium-dependent vasodilation, three times more patients presented organ dysfunction at 48 h (76% vs 24% below or equal 105 s). In multivariable model, the time to reach the peak during iontophoresis of acetylcholine was an independent predictor of postoperative organ injury (odds ratio = 4.81, 95% confidence interval [1.16–19.94]; $P=0.030$).

Conclusions: Patients who postoperatively developed organ injury (SOFA score > 3 at 48 h) had preoperatively a longer time to reach the peak of endothelium-dependent vasodilation.

Trial registration Clinical-Trials.gov, NCT03631797. Registered 15 August 2018, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631797>

*Correspondence: stanislas.abrard@chu-lyon.fr

⁸ Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon CEDEX 03, France
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Keywords: Endothelial function, Preoperative evaluation, Cardiac surgery, Organ dysfunction

Introduction

Background

Microcirculation plays a central role in many essential life functions: coagulation, immunological functions such as diapedesis, inflammatory response, regulation of homeostasis, and vasomotor tone control. The capillary network is essential for the transport of nutrients and oxygen required for organ function.

Microcirculation alterations occur in several chronic diseases such as hypertension, diabetes mellitus and chronic renal disease [1, 2]. These diseases are associated with postoperative complications and organ dysfunction [3, 4]. The presence of preoperative microcirculatory alterations has also been associated with postoperative complications after non-cardiac surgeries. Gocke et al. found an association between preoperative endothelial function and cardiovascular events after vascular surgery [5, 6]. Additionally, cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB) is known to induce microcirculatory alterations. On one hand, cardiac surgery under CPB induces morphological alterations. Morphological modifications are characterized in sublingual video-microscopy by impaired capillary perfusion [7–9], glycocalyx thickness [7], perfusion heterogeneity and poorly perfused areas [10]. On the other hand, CPB induces microcirculatory functional alteration, also called endothelial dysfunction, as a decrease in endothelium-dependent and heat vasodilation [11]. These alterations are associated with elevated postoperative lactatemia independently of macrocirculatory parameters [8]. This side effect of CPB could amplify pre-existing microcirculatory alteration caused by chronic diseases.

The assessment of vascular functional responsiveness is not applicable by video-microscopy. Other non-invasive techniques, such as laser Doppler, are frequently used to measure microvascular blood flow. Among laser Doppler techniques, the laser speckle contrast imaging (LSCI) provides a two-dimensional perfusion index proportional to blood flow in relative units (mV) [12]. LSCI measurement of cutaneous skin blood flow is easily accessible and well correlated to others vascular beds [13, 14]. In order to assess their functional response capacity, capillaries should be stimulated to measure a change of blood flow. Iontophoresis is a method for non-invasive transdermal drug delivery based on the transfer of charged molecules using a low-intensity electric current. This method can be used to stimulate the capillaries. Combined with LSCI, acetylcholine (ACh) and sulfate nitroprusside (SNP) iontophoresis has been widely used to assess microvascular

endothelial-dependent and -independent vasodilation, respectively [12, 15].

In cardiac surgery, preoperative measurements by video-microscopy are currently only used as baseline measurements for research. Furthermore, preoperative microcirculation measurements have never been used as a prognostic value for postoperative organ injury. Based on the simplicity of using LSCI and iontophoresis in a conscious patient during a consultation, we chose to use these techniques for preoperative microcirculatory assessment.

Objective

The primary objective of this study was to describe the relationship between preoperative microcirculatory function, assessed by iontophoresis of acetylcholine and nitroprusside, and postoperative organ injury in a small patient population scheduled for cardiac surgery using CPB.

Materials and methods

Study design and ethics

The prospective observational cohort study MONS (microcirculation in cardiac surgery) was approved by institutional review board of Ile de France 1 (CPP IDF1; Hôtel-Dieu - 1 Place du Parvis Notre-Dame 75181 Paris CEDEX 04 France) (Chairperson Dr. C. Grillot-Courvalin) on 10 October 2018 (Ethical Committee No. 2018-A2341-54) and registered at Clinical-Trials.gov (NCT03631797) [16]. A signed informed consent was obtained from each patient. The study was reported according to the STROBE statement.

Participants and setting

The cohort enrolled 60 patients scheduled for elective valvular or coronary cardiac surgery using CPB at our university hospital from January 2019 to April 2019. Patients with emergency surgery, combined surgery [valve and coronary arterial bypass grafting (CABG)], delirium or cognitive dysfunction before surgery were excluded from the MONS cohort. Patients with dark skin were also excluded because LSCI was not validated in this population yet.

Variables

Patients' preoperative characteristics including age, risk score in cardiac surgery EuroSCORE II [17], medical and surgical history, treatments and preoperative biological data were recorded. Intraoperative data including the use

of vasoactive drugs, surgical time, CPB and aortic cross-clamp times were collected.

The primary endpoint was the occurrence of organ injury, defined as a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score greater than 3 at 48 h after surgery. The SOFA score is used to track patients' status during their stay in an intensive care unit (ICU) to determine the extent of organ failure [18, 19]. This score is composite and based on six different scores, one each for the respiratory, cardiovascular, hepatic, coagulation, renal and neurological systems. The choice of a cutoff at 3 in our study was supported by the association with poor outcomes after cardiac surgery. Furthermore, we chose to avoid the term of failure which relates to multi-organ failure associated with high mortality. The incidence of a multi-organ failure is too rare in cardiac surgery to base a preliminary study on it.

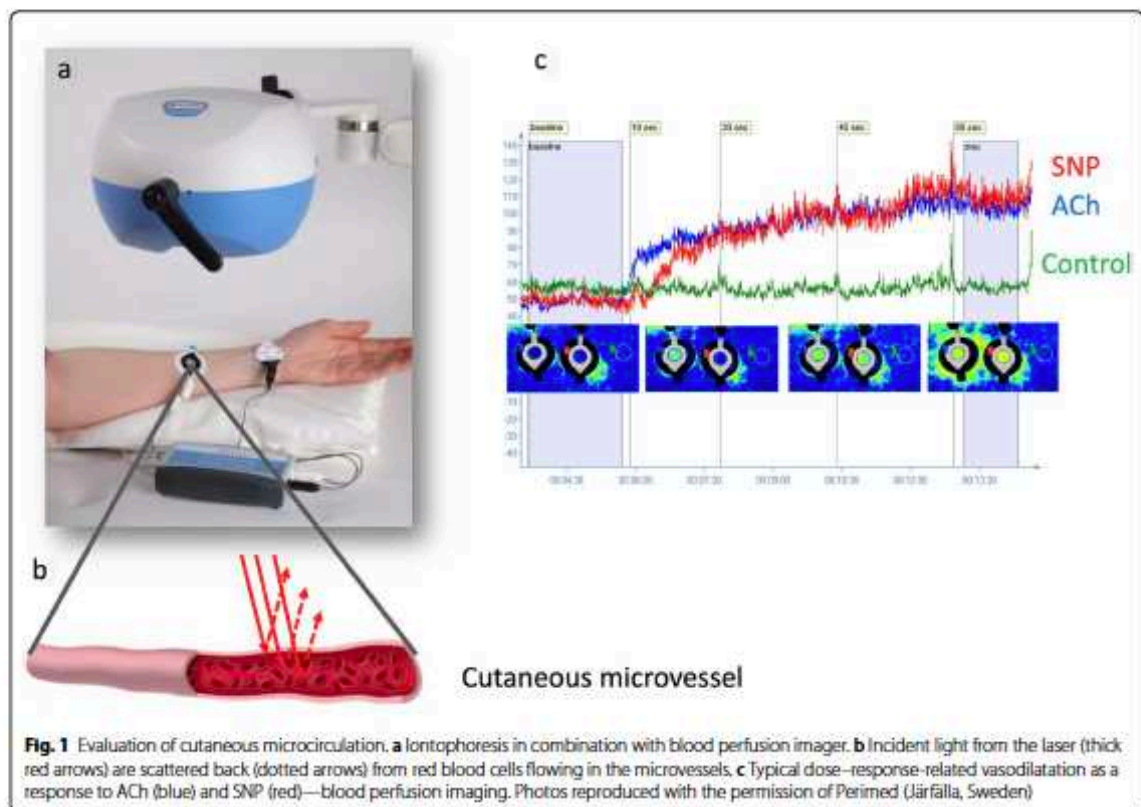
Secondary endpoints included the postoperative severity of illness SAPS II score [20] measured at 24 h after surgery, the evolution of SOFA at 24, 48 and 72 h, the peaks of arterial lactate and serum creatinine, the duration of use of catecholamines, and the length of ICU and hospital stay. The need for late surgical re-intervention

(greater than 12 h) during the 30 postoperative days and the occurrence of atrial fibrillation or acute kidney injury \geq stage 2 according to the KDIGO classification [21] during the hospital stay were recorded. The occurrence of other significant episodes including acute lung injury at 48 h after surgery (defined as a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio less than 300 at 48 h) or hemodynamic failure (defined as the failure of catecholamines weaning within 48 h) were also recorded.

Safety and feasibility outcomes were monitored about the absence of adverse events or interference with clinical management; successful acquisition, signal processing and storage of skin perfusion data.

Data sources and measurement

Microcirculation was evaluated for each patient a day before anesthesia and surgery. In a quiet consultation room at 22 ± 1 °C, a LSCI (Pericam PSI NR, Perimed, Järfälla, Sweden) was placed briefly 15 cm over the left forearm of patients, in the supine position, for non-invasive and continuous measurements of skin microvascular perfusion changes on 20-mm² regions of interest (Fig. 1a). When laser light hit a matt surface, it generated



a high-contrast, grainy pattern called the speckle pattern. Moving red blood cells make the speckle pattern fluctuate, and the contrast decreases as the velocity of the scatterers increases (Fig. 1b). LSCI could assess relative changes from a baseline in relative units (laser speckle perfusion units, LSPU = 10 mV) [12]. A Comfeel®/aluminum bilayer patch served as control [22]. Measurements were recorded with a frequency of 16 Hz and a resolution of 100 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ using an acquisition system (PIM Soft, Perimed, Järfälla, Sweden). After the measurement of baseline flow for 3 min, iontophoresis of ACh and SNP were used to stimulate skin microvessels in order to assess their endothelial-dependent and -independent reactivities, respectively [12, 15]. ACh 2% 200 μl and SNP 1% 200 μl (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) were delivered by the application of monopolar DC current of very low intensity (0.1 mA) using two small imbibed electrodes, anodal and cathodal, respectively, placed on the skin (electrodes LI 611, 3 M, Maplewood, USA). A Perilont generator (Perimed, Järfälla, Sweden) was programmed to deliver a 2 mC current using an intensity of 0.10 mA with a duration of 20 s. Delivery automatically stopped at the end of the stimulation period. The microvascular response flow curves induced by ACh and SNP were recorded 5 min in order to reach the plateau response (Fig. 1c). Previous data indicated that the maximum responses occur during this time interval [23]. Recorded parameters were the peak amplitude (peak–baseline amplitude), the area under the curve (AUC) within 3 min of the microvascular flux and the time to reach the peak. Final filtered signal was obtained by subtracting movement artifact recorded on this region of interest [22].

Bias

To reduce the interpatient variability, the patient course was standardized (see paragraph "Study procedure"). The results from the microcirculation evaluation were kept unknown to the surgical and intensive care team, and thus did not change patient management.

Study procedure

Anesthesia was induced with intravenous propofol (target controlled infusion with a target plasma concentration of 2 to 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$), sufentanil (target controlled infusion with a target cerebral site effect concentration of 1 ng/mL before sternotomy then 0.5 to 0.8 ng/mL after) and atracurium (bolus induction of 0.5 mg/kg repeated if necessary). Anesthesia was maintained by sufentanil, inhaled sevoflurane (MAC target of 0.8 to 1.0) during the non-bypass period instead of propofol during the CPB. In addition, bleeding was managed in the intraoperative period by the systematic use of a cell-saving device and

an anti-fibrinolytic agent infusion (tranexamic acid intravenously administered over 60 to 120 min, 50 mg/kg or 100 mg/kg for patients with dual antiplatelet inhibition therapy). The mean arterial blood pressure during both CPB and non-CPB periods was maintained between 65 and 75 mmHg with norepinephrine infusion.

In a closed system (collapsible closed venous reservoir), heparin-coated CPB circuits (Carmeda, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) or phosphorylcholine-coated CPB circuits (Phisio, LivaNova, Mirandola, Italy) with a membrane oxygenator and a cardiomy reservoir were used. This circuit configuration nearly eliminates the blood–air interface for CABG surgery. Cardiomy suction was used for transfusion of the mediastinal shed blood after treatment by the cell-saving device. CPB was performed under normothermia ($>36^\circ\text{C}$) using a roller pump (Cobe, Lakewood, CO, USA) maintaining a flow rate of 2.4 L/min/m². CPB priming (a mixture of Ringer's solution and gelatin at 2:1 ratio) volume was reduced to a minimum using the retrograde autologous priming technique. Myocardial protection was kept constant throughout the period of investigation and was achieved by cold blood antegrade/retrograde cardioplegia (4:1 blood cardioplegia with Plegisol solution, Hospira, Paris, France). Once the patient was disconnected from CPB, the residual blood remaining in the extracorporeal circuit was recirculated through the cell-saving device (Compact A; Dideco, Mirandola, Italy), filtered and washed, before being transfused to the patient [24]. Anticoagulation was carefully monitored using heparin titration curves (Hepcon, HMS Plus, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) with a target activated clotting time (ACT) of 250 s for CABG and 350 s for valvular surgery. The protamine reversal dose was determined after titration by the Hepcon Heparin Management System [25].

Routine postoperative pharmacological management included oral administration of 100 mg acetylsalicylic acid once daily, started on the first postoperative day, and subcutaneous injection of 1 mg/kg of enoxaparin started on the first postoperative day and terminated at hospital discharge. Patients with indwelling drug-eluting coronary stents implanted within 1 year before surgery were supplemented with 75 mg oral clopidogrel daily in addition to acetylsalicylic acid.

Quantitative variables and statistical methods

Quantitative data are expressed as medians and interquartile ranges (IQR) and compared using the Mann–Whitney *U* test. Qualitative data are described using numbers and percentages and compared using the Fisher's exact test.

For the primary endpoint, patients were separated into two groups, according to the occurrence of postoperative

organ injury (i.e., a SOFA score > 3 at 48 h post-surgery) or not. Their microcirculatory flows measured during iontophoresis were compared according to the three parameters (the peak amplitude, the time to the peak and the AUC at 3 min) using the Mann–Whitney *U* test.

In order to find the best threshold that could allow iontophoresis to predict postoperative organ injury, we built receiver operating characteristics (ROC) curves which explained the occurrence of postoperative organ injury for each significant parameter. A cutoff value was chosen from the point in the ROC curve that was the closest to the top left corner of the graph (i.e., best compromise between specificity and sensitivity).

The ability of ACh iontophoresis, with the chosen cutoff value, to predict the secondary endpoints was searched. Correlation between parameters of interest and quantitative secondary endpoints were tested using the Pearson's correlation coefficient. In order to confirm that the association between SOFA and the result of the microcirculatory reactivity test remained constant, correlation between significant parameters of microcirculatory reactivity and SOFA at 24, 48 and 72-h was tested using a mixed linear regression model.

In order to investigate the usefulness of microcirculatory measurements in predicting the occurrence of the primary outcome, a multivariable model was constructed. The multivariable model assessing the occurrence of postoperative organ injury by significant parameters of iontophoresis and potentially preoperative confounding variables that significantly differed between patients with and without an event (unadjusted $P < 0.05$). We used the best compromise between specificity and sensitivity on the ROC curve to dichotomize the continuous significant variables. The absence of collinearity between variables was checked on the correlation matrix ($r < 0.400$). Then, each selected variables were entered in logistic regression model. We used the method of backward conditional elimination (cut-off for variable suppression $P > 0.10$). Variables were retained in the model if their suppression resulted in a significant change to the model ($P < 0.05$).

AUC of ROC curve (AUROC) which explained the occurrence of postoperative organ injury by EuroSCORE II, validated commonly used risk score in cardiac surgery in Europe, to predict the primary endpoint was calculated as reference [17]. The accuracy of the probability of occurrence of the primary endpoint according to our model was compared to EuroSCORE II.

A P -value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. Statistical analyses were performed using SPSS (IBM, Chicago, IL, USA). We did not use an imputation method for missing data. For patients who died in hospital, the worst value of 28 days was assigned for ICU

and hospital length of stay. We proceeded in the same way for catecholamine duration if the patient died before the catecholamine weaning.

Results

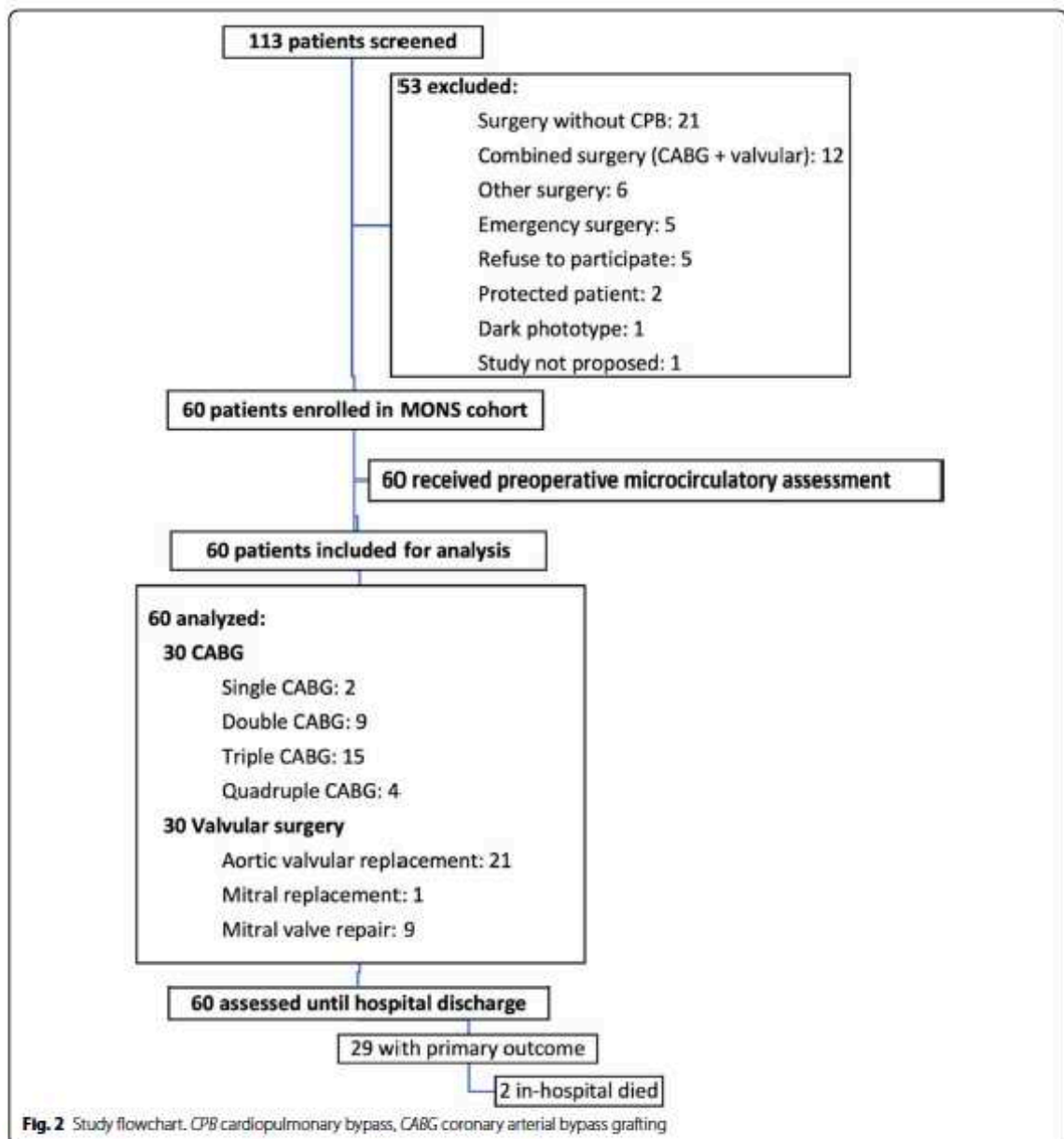
Participants

Sixty patients were enrolled in the cohort MONS during the study period. Among them, 30 patients were scheduled to undergo valvular surgery and 30 patients to undergo CABG surgery. Patients were predominantly male (93.3%). The median age was 67 [57–73] years. The patient flowchart is presented in Fig. 2. Patient characteristics are presented in Table 1. The median preoperative hemoglobinemia was 14.4 [13.5–15.3] g/dL. No patient was transfused before surgery. The median duration of surgery was 197 [168–249] min with 95 [72–119] min using CPB and 69 [51–95] min of aortic clamping. All patients were admitted to ICU postoperatively. The median length of ICU stay and hospital stay were 4.7 [4.0–6.1] days and 8.0 [7.0–10.0] days, respectively.

Primary outcome data

Microcirculatory evaluation was performed preoperatively for all included patients. All perfusion data were retained for analysis and were of suitable quality for signal processing. Results of iontophoresis are reported in Table 2. The rate of organ injury (SOFA score > 3 at 48 h) was 48.3%. Patients who postoperatively developed organ injury had a significantly longer time to reach the peak with preoperative iontophoresis of ACh (133 [104–156] s vs 98 [76–139] s for patients without organ injury; $P = 0.016$). The peak amplitude and AUC within 3 min after iontophoresis of ACh were not significantly different between the two groups. Results of iontophoresis of SNP were not significantly associated with organ injury at 48 h (Table 2). The time to reach the peak with preoperative iontophoresis of SNP tended to be different between patients with and without postoperative organ injury. Times to reach the peak with preoperative iontophoresis of ACh and SNP were correlated ($r = 0.445$; $P < 0.001$).

Patients with postoperative organ injury were older (70 [66–74] years vs 60 [54–69] years for patients without organ injury; $P = 0.002$), had less angina in their medical history (11.7% vs 28.3% for patients without organ injury; $P = 0.019$), lower preoperative Cockcroft creatinine clearance (87 [81–113] mL/min vs 124 [107–157] mL/min for patients without organ injury; $P < 0.001$) and higher left ventricle ejection fraction (65 [60–70]% vs 60 [54–65]% for patients without organ injury; $P = 0.023$). Patients with atrial fibrillation or anticoagulant treatment had significantly more postoperative organ injury than other patients (15.0% vs 1.7% for patients without organ injury; $P = 0.005$) (Table 1). The median length of ICU stay was



5.2 [4.2–6.3] days in the group with organ injury vs 4.1 [3.1–5.3] days for others ($P=0.005$). The length of hospital stay was also increased in the group with organ injury vs others (9.0 [7.0–14.0] days vs 7.0 [7.0–8.0] days, respectively, $P=0.029$). The postoperative serum creatinine peak was higher for patients with organ injury, 107 [78–176] vs 80 [72–90] $\mu\text{mol/L}$ for others ($P=0.002$). The median postoperative peak of arterial lactate was

slightly higher for patients with organ injury (2.1 mmol/L [1.6–3.2]) vs others (1.7 mmol/L [1.5–2.1]) ($P=0.033$).

Other analyses

Cut-off of microcirculatory measurements

The time to reach the peak at preoperative iontophoresis of ACh had an AUC of ROC curve at 0.681, 95% confidence interval (95% CI 0.545 to 0.818) (Fig. 3).

Table 1 Characteristics of patients

Characteristic	Total cohort	SOFA > 3 at 48 h	SOFA ≤ 3 at 48 h	P value
N	60 (100.0)	29 (48.3)	31 (51.7)	–
Male sex	56 (93.3)	27 (45.0)	29 (48.3)	1.000
Age at the enrollment, years	67 [57–73]	70 [66–74]	60 [54–69]	0.002
Body mass index, kg/m ²	27.0 [24.3–30.8]	27.7 [24.3–31.2]	26.8 [24.3–30.5]	0.641
Smokers	30 (50.0)	15 (25.0)	15 (25.0)	1.000
Medical conditions				
Diabetes mellitus	17 (28.3)	6 (10.0)	11 (18.3)	0.258
Hypertension	31 (51.7)	16 (26.7)	15 (25.0)	0.617
Dyslipidemia	25 (41.7)	12 (20.0)	13 (21.7)	1.000
Angina	24 (40.0)	7 (11.7)	17 (28.3)	0.019
Myocardial infarction	18 (30.0)	7 (11.7)	11 (18.3)	0.405
Peripheral artery disease	5 (8.3)	3 (5.0)	2 (3.3)	0.666
Left ventricle ejection fraction, %	60 [55–65] (n=49)	65 [60–70] (n=26)	60 [54–65] (n=23)	0.023
Preoperative atrial fibrillation;	10 (16.6)	9 (15.0)	1 (1.7)	0.005
Paroxysmal	5 (8.3)	4 (6.7)	1 (1.7)	
Permanent	5 (8.3)	5 (8.3)	0	
Preoperative biology				
Cockcroft creatinine clearance, mL/min	109 [85–134]	87 [81–113]	124 [107–157]	< 0.001
Preoperative platelet count, G/L	218 [195–275]	212 [184–255]	229 [198–284]	0.143
Preoperative hemoglobinemia, g/dL	14.4 [13.5–15.3]	14.6 [13.6–15.5]	14.3 [13.4–15.0]	0.139
Preoperative CRP rate, mg/L ^a	4 [4–4]	4 [4–4]	4 [4–4]	0.282
Preoperative medications				
Beta-blocker	41 (68.3)	21 (35.0)	20 (33.3)	0.585
ACE inhibitors or ARB	38 (63.3)	17 (28.3)	21 (35.0)	0.593
Antiplatelet therapy	41 (68.3)	17 (28.3)	24 (40.0)	0.166
Aspirin therapy	40 (66.7)	16 (26.7)	24 (40.0)	0.100
Dual antiplatelet therapy	21 (35.0)	9 (15.0)	12 (20.0)	0.595
Calcium channel blocker	8 (13.3)	5 (8.3)	3 (5.0)	0.465
Anticoagulant	10 (16.7)	9 (15.0)	1 (1.7)	0.005
Statins therapy	40 (66.7)	19 (31.7)	21 (35.0)	1.000
Skin perfusion confounders				
Skin temperature during evaluation, °C	32.9 [32.1–33.7]	32.9 [32.1–33.8]	32.9 [32.0–33.5]	0.412
Elective CABG	30 (50.0)	11 (18.3)	19 (31.7)	0.120
Elective valvular surgery	30 (50.0)	18 (30.0)	12 (20.0)	
EuroSCORE II	0.81 [0.67–1.19]	1.05 [0.76–1.39]	0.80 [0.56–1.06]	0.020
Intraoperative confounders				
Duration of surgery, min	197 [168–249]	205 [166–245]	195 [168–249]	0.690
Duration of aortic clamping, min	69 [51–95]	84 [59–119]	64 [48–80]	0.044
Duration of CPB, min	95 [72–119]	102 [80–144]	86 [60–114]	0.067
Intraoperative total dose of heparin, UI	22,250 [16,500–28,875]	24,000 [17,500–29,000]	21,000 [16,000–27,000]	0.325
Intraoperative norepinephrine	n=41	n=22	n=19	0.958
Dose by weight by duration of CPB, µg/kg/min	0.154 [0.092–0.247]	0.15 [0.09–0.28]	0.18 [0.07–0.25]	

Data are expressed as median [interquartile range] or number (percentage of the entire cohort)

Italic values indicate a P value < 0.05

ACE inhibitor angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB angiotensin II receptor blocker, CABG coronary arterial bypass grafting, CRP C reactive protein, CPB cardiopulmonary bypass, SOFA Sequential Organ Failure Assessment

^a Limit of detection < 4 mg/L

Table 2 Association between iontophoresis results and a SOFA score > 3 at 48 h

Iontophoresis	Parameter	Total cohort	SOFA > 3	SOFA ≤ 3	P
Acetylcholine	Peak amplitude, LSPU	33.9 [17.0–48.4]	35.5 [24.0–48.3]	26.2 [13.8–49.2]	0.274
	Time to peak, s	111 [88.5–142.7]	133 [104–156]	98 [76–139]	<i>0.016</i>
	Area under the curve within 3 min, PU/s	8980 [6701–11122]	9383 [7525–11102]	8179 [5942–11330]	0.277
Nitroprusside	Peak amplitude, LSPU	34.5 [22.0–49.5]	34.2 [25.0–43.9]	35.4 [16.1–50.2]	0.684
	Time to peak, s	214 [164–245]	225 [182–258]	178 [142–235]	0.054
	Area under the curve within 3 min, PU/s	7922 [6699–9843]	7711 [6363–10172]	8225 [6735–9686]	0.684

Results of iontophoresis are presented with medians [interquartile range]. Presented data have been filtered by subtraction of movement artifact. P values were obtained for patients with and without an event, using the Mann–Whitney U test

Italic value indicates a P value < 0.05

LSPU laser speckle perfusion units, SOFA Sequential Organ Failure Assessment

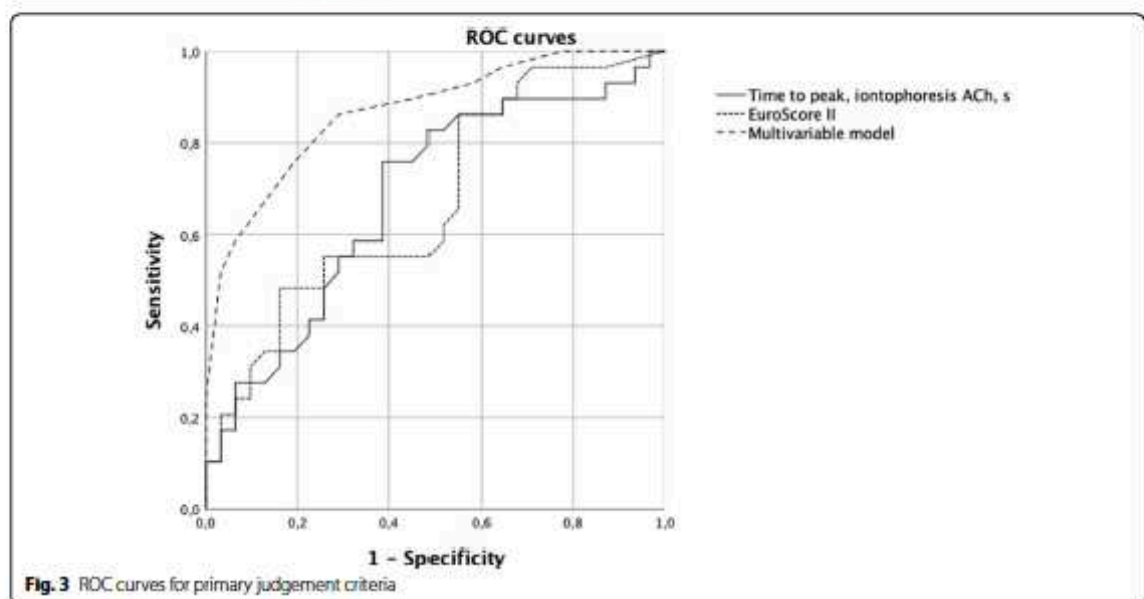


Fig. 3 ROC curves for primary judgement criteria

At the threshold of 105 s, the time to reach the peak at preoperative iontophoresis of ACh had 76% (95% CI 56 to 89) and 61% (95% CI 42 to 77) of sensitivity and specificity, respectively, for postoperative organ injury. In the subgroup of patients with time to reach the peak at preoperative iontophoresis of ACh > 105 s, the incidence of organ injury was 76% while it was 24% in subgroup of patients with faster ACh response. In our population, the predictive positive and negative values were 65% (95% CI 46 to 80) and 73% (95% CI 52 to 88), respectively.

A > 105 s time to reach the peak during iontophoresis of ACh was associated with higher age ($P=0.006$) and lower renal function ($P=0.002$) (Additional file 1: Table S1). Patients with a prolonged response time had higher EuroSCORE II than other patients (1.09

[0.75–1.35] vs 0.77 [0.56–0.89]; $P=0.003$). Other patient's baseline characteristics were not associated with a time to reach the peak during iontophoresis of ACh > 105 s.

Secondary endpoints

The correlation between the preoperative time to reach the peak during iontophoresis of ACh and the severity of the organ injury represented by the SOFA score was moderate but significant throughout the postoperative follow-up (at 24 h $r=0.426$, at 48 h $r=0.448$, at 72 h $r=0.448$; $P<0.001$). These results were confirmed by the significant correlation between the time to the peak during iontophoresis of ACh and another severity of critical illness score, the SAPS II ($r=0.471$, $P<0.001$) (Additional file 1: Figure S1).

A time to reach the peak of microcirculatory flow during iontophoresis of ACh > 105 s was not significantly associated with postoperative significant episode (acute lung injury at 48 h, acute kidney failure of stage > 1, hemodynamic failure at 48 h, late surgical re-intervention and occurrence of episode of atrial fibrillation) (Additional file 1: Table S2). ICU and hospital length of stay ($r=0.561$, $P<0.001$; $r=0.607$, $P<0.001$, respectively) were moderately correlated with the time to reach the peak of microcirculatory flow during iontophoresis of ACh (Additional file 1: Figure S2). The duration of use of catecholamines ($r=0.312$, $P=0.015$) and arterial lactatemia postoperative peak ($r=0.379$, $P=0.003$) were also significantly correlated with the time to reach the peak during iontophoresis of ACh with a lower strength of association. No significant correlation was found between the time to the peak during iontophoresis of ACh and the serum creatinine postoperative peak ($r=0.207$, $P=0.113$).

Multivariable analysis

Preoperative factors associated with organ injury in univariate analysis (Table 1) were included in the logistic regression model. The best compromise between specificity and sensitivity on the ROC curve was used to dichotomize the continuous variables (Additional file 1: Table S3). The time to reach the peak of microcirculatory blood flow during iontophoresis of ACh was the only significant microcirculatory indicator. Preoperative atrial fibrillation (odds ratio [OR] [95% CI] = 24.39 [1.63–364.44]; $P=0.021$), age greater than 65 years (OR [95% CI] = 10.56 [2.13–52.25]; $P=0.004$) and the time to reach the peak during iontophoresis of ACh longer than 105 s (OR [95% CI] = 4.81 [1.16–19.94]; $P=0.030$) were independently associated with postoperative organ injury (Table 3). The history of angina was non-significant adjustment factor retained by the model.

Comparison with EuroSCORE II

The AUROC of time to reach the peak of microcirculatory flow during iontophoresis of ACh (0.681 [0.545–0.818]) and the AUROC of EuroSCORE II to predict occurrence of organ injury at 48 h were close (0.675 [0.539–0.812]) (Fig. 3). The multivariable model had higher predictive capabilities (0.869 [0.779–0.958]) than EuroSCORE II.

Safety and feasibility

No adverse events and no incidents linked to preoperative microcirculatory evaluation were reported.

Table 3 Multivariable model for predictors of postoperative organ failure

Model	Odds ratio (95% CI)	P value
Age > 65 years	10.56 (2.13–52.25)	0.004
Preoperative atrial fibrillation	24.39 (1.63–364.44)	0.021
Time to reach the peak > 105 s, iontophoresis ACh	4.81 (1.16–19.94)	0.030
Preoperative angina	0.28 (0.06–1.22)	0.091

Variables not retained in the model: preoperative anticoagulant therapy ($P=0.647$), preoperative left ejection fraction > 62% ($P=0.268$); preoperative creatinine clearance > 105 mL/min ($P=0.208$)

Odds ratio (95% confidence interval)

Italic value indicate a P value < 0.05

ACh acetylcholine

Discussion

In this prospective cohort study, preoperative endothelial dysfunction, assessed by iontophoresis of ACh, was associated with postoperative organ injury (i.e., a SOFA score at 48 h > 3) in patients scheduled for cardiac surgery using CPB. Patients with delayed peak of endothelium-dependent vasodilation (> 105 s) had three times more organ dysfunction at 48 h. The time to reach the peak during iontophoresis of SNP was moderately correlated with the time to the peak during iontophoresis of ACh. However, endothelial independent vasodilation, assessed by iontophoresis of SNP was not significantly associated with organ injury at 48 h. This finding suggests that preoperative endothelium-dependent response [15] provides incremental information about the postoperative course and may be related to the pathogenesis of postoperative outcomes. This result was supported by the significant correlation found between the time to reach the peak during iontophoresis of ACh and severity of illness indicators, confirming the clinical impact of organ injury on these indicators.

Several preoperative factors associated with organ injury (i.e., a SOFA score at 48 h > 3) in univariable analysis are well-known predictors of worse outcomes in cardiac surgical population. The actual validated and commonly used risk score in cardiac surgery in Europe, EuroSCORE II, was significantly higher in patients with organ injury and patients with delayed peak at iontophoresis of ACh. In our multivariable model, a longer time to reach the peak during iontophoresis of ACh was an independent factor significantly associated with organ injury (Table 3). After iontophoresis was integrated into the multivariable model, the AUROC was substantially higher than the EuroSCORE II. Thus, the microcirculation evaluation seems to provide additional information compared to the medical conditions or conventional EuroSCORE II risk score. This result supports a role of

endothelial function in the risk of postoperative organ injury. Based on this result, a larger study on integration of preoperative microcirculation in a prognostic model could be designed.

Iontophoresis of ACh had been widely used to assess microvascular endothelial-dependent vasodilation [15]. Iontophoresis showed impairment of vasodilation in patients with type 2 diabetes, coronary artery disease and obstructive sleep apnea [26, 27]. These results are concordant with the potential value of using iontophoresis of ACh to identify a preoperative microcirculatory frailty state in patients with some chronic diseases. In clinical practice, LSCI is recognized as an excellent tool to estimate burn depth and its value in predicting the healing capacity of a burn wound is well established [28]. LSCI is also useful for classification and follow-up of systemic sclerosis [29, 30].

Our findings are supported by several previous studies on peri-operative course. Feng et al. [31] have shown that uncontrolled diabetes results in impaired in vitro arteriolar function before and after on-pump CAGB surgery, alongside enhanced oxidative stress. In patients undergoing vascular surgery, preoperative brachial artery flow-mediated dilation has been shown to be associated with short- and long-term major adverse cardiac events [5, 6, 32]. The brachial artery flow-mediated dilation used by the authors is a non-invasive method for the study of nitric oxide-dependent function. The brachial artery two-dimensional and pulsed Doppler flow velocity signals were obtained above the antecubital crease with a vascular ultrasound system. Hyperemia was observed at arm reperfusion after a brief ischemia. The arm ischemia was induced by inflating a blood pressure cuff on the proximal portion of the arm to occlude the arterial flow (> 200 mmHg) for 5 min. Huang et al. [32] showed that preoperative endothelium-dependent flow-mediated dilation and hyperemic flow velocity were lower in patients with an event (cardiac death, myocardial infarction, unstable angina, congestive heart failure or stroke) compared with those without an event ($4.4 \pm 2.8\%$ vs $7.0 \pm 4.9\%$ and 75 ± 39 vs 95 ± 50 cm/s, respectively). However, the brachial artery flow-mediated dilation used by the authors required a period of painful arm ischemia while iontophoresis, used in our study, is totally painless.

The postoperative effect of microcirculation on lactatemia in cardiac surgery using CPB is well known. De Backer et al. [8] found that the severity of postoperative microvascular alterations observed using sublingual video-microscopy is correlated with the lactatemia peak after cardiac surgery. Sublingual video-microscopy has been largely described for monitoring of the microcirculation during cardiac surgery. Microcirculatory impairment assessed by sublingual video-microscopy is

associated with inadequate tissue perfusion, leading to peri-operative complications and poor outcomes [33]. Limitations of these methods are linked to oral access, complexity of signal processing (need to be revised manually by an experienced operator), movement and pressure artifacts [15]. In addition, video-microscopy provides only a semi-quantitative measure and no information on the functional capacity of vessels. The better two-dimensional spatial resolution of the LSCI allows for lower spatial variability than the Doppler laser and video-microscopy in vivo do. Although in vivo video-microscopy only allows for morphological analysis, the LSCI allows for the use of a wide variety of microcirculatory reactivity tests [12, 15]. Furthermore, preoperative microcirculation has never been evaluated for the preoperative assessment of patient before a cardiac surgery. In our study, the correlation between postoperative lactatemia was also found. Our method showed the advantage to find this correlation with preoperative measurements and to be easily usable and well tolerated in a conscious patient. In addition, possible movement artifacts are easily subtracted by a non-experimenter operator throughout signal processing [22].

One implication of the present study is the possible use of non-invasive examination of endothelial function in the clinical assessment of individual patients. Further work in a larger group of patients is required to build and validate a prognostic model integrating preoperative endothelium-dependent vasodilation. Indeed, currently the large overlap of the time to reach the peak with iontophoresis of ACh between the patients with and without postoperative organ dysfunction did not allow for clinical use of this indicator. For this purpose, one possibility is to define a grey zone around which the lower and upper thresholds could have high sensitivity and specificity values. This method was not applicable in this study because of the low number of patients. Among many outlets, this technique might be used to frame therapeutic decisions about a particular patient's care. For example, patients with prolonged endothelial response could benefit from less invasive option proposal (percutaneous transluminal coronary angioplasty or transcatheter aortic valve implantation) or specific hemodynamic management such as liberal volume expansion or high-blood pressure target [34, 35]. Conversely, patients with a low risk of organ dysfunction after cardiac surgery could be monitored in an intermediate care unit rather than ICU.

In this study, only preoperative anticoagulant therapy was associated with the occurrence of postoperative organ dysfunction (Table 1). This is a confounding bias. The association was mediated by the preoperative atrial fibrillation (Table 3). A possible protective effect of statin therapy mediated by improvement of the

microcirculation was not demonstrated in this study. Preoperative statin therapy was not associated with a significantly different time to reach the peak during iontophoresis of ACh. This result is consistent with previous studies that found neutral or detrimental effects of statins in cardiac surgery particularly about the kidney outcomes [36]. In the same way, despite the detrimental effect of atrial fibrillation, a chronic beta-blocker therapy was not associated with a decrease in organ dysfunction or a shorter time to reach the peak during iontophoresis of ACh [37]. Our study did not identify a drug pathway to correct endothelial-dependent response time, supposing this would be of interest.

Probably the most important limitation of this study (or any such observational study) is that the association does not necessarily indicate causal relationship. Not all of the postoperative outcomes are fully correlated with preoperative microcirculatory flow response. Various other unexpected events as surgical trauma, anatomical or technical difficulties, bleeding, anesthesia stress or hypotension can occur in the peri-operative period for one single type of surgery. For example, depending on the complexity of surgery performed (ranging from single to quadruple bypass), the surgical CABG procedure differs and, as a result, potentially impairs the microcirculation. Koning et al. [9] showed that microcirculation, assessed by sublingual video-microscopy, is preserved during off-pump but not on-pump cardiac surgery. However, each of these factors may have reduced the acuity of the preoperative microcirculatory indicators in our study. Of course, preoperative abnormal microcirculation might be less likely to tolerate occurrence of the peri-operative unexpected events. In this study, the multivariable model was constructed in order to investigate the usefulness of preoperative variables in predicting the occurrence of the primary outcome. For this reason, intraoperative variables were not taking into account in multivariable model construction. This has led to not including the duration of aortic clamping associated with organ injury at 48 h (Table 1) in the model. However, this variable was probably not independent of the complexity of the surgery and comorbidities. Nevertheless, this may have constituted a bias.

The time to endothelial response to ACh was correlated, in our study, with several reference indicators of postoperative outcomes (ICU and hospital length of stay and the duration of use of catecholamine). However, the cut-off that we found at 105 s was not associated with significant postoperative events such as persistent hemodynamic failure. A better evaluation of predictive value of delay of endothelial response for occurrence of each organ failure separately might be achieved.

Limitations of the present study include the small number of subjects and the complexity of our microcirculatory assessment method. The inter- and intra-individual variability of ACh response is approximately 20% [23]. Non-specific effect of the current itself during iontophoresis, named current-induced vasodilation, can interfere with the vasodilation potency of administered drugs [15]. These identified problems may have diminished the discrimination capabilities of iontophoresis. Further studies will be required before this methodology would be considered a clinical tool for preoperative risk assessment. In addition, our data cannot be generalized to women. Finally, we need to investigate which preoperative markers may be the best to identify patients who are at greatest risk of postoperative morbidity and mortality, and hence may most likely require postoperative critical care [38, 39].

Conclusions

In our study, a longer time to reach the peak of endothelium-dependent vasodilation assessed preoperatively by iontophoresis of acetylcholine was associated with organ injury 48 h after a cardiac surgery using CPB. This well-tolerated and easily feasible technique could be a promising tool for prognostic model of postoperative organ injury after a cardiac surgery.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00789-y>.

Additional file 1: Table S1. Association between the time to reach the peak during iontophoresis of ACh > 105 s and characteristic of patients. **Figure S1.** Relationship between the preoperative time to reach the peak during iontophoresis of ACh and postoperative severity illness scores. **Table S2.** Association between the time to reach the peak during iontophoresis of ACh > 105 s and qualitative secondary endpoints. **Figure S2.** Relationship between the time to reach the peak during iontophoresis of ACh and quantitative secondary endpoints. **Table S3.** Dichotomization of continuous variables significantly associated with organ injury.

Abbreviations

ACh: Acetylcholine; ACT: Activated clotting time; AUC: Area under the curve; AUROC: Area under the ROC curve; CPB: Cardiopulmonary bypass; CABG: Coronary arterial bypass grafting; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; LSCE: Laser speckle contrast Imaging; LSPU: Laser speckle perfusion units; ROC: Receiver operating characteristics; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SNP: Sulfate nitroprusside.

Acknowledgements

The authors would like to thank the medical staff (Angers University Hospital, Angers, France) who collectively included the patients, performed the experiments and registered the data:

Vascular medicine: Samir HENNI, MD Ph.D.; Pierre ABRAHAM, MD Ph.D.; Jeanne HERSANT, MD; Anne-Sophie GOURDIER, MD; Yannick BIGOU, MD; Philippe BOUYE, MD Ph.D.; Marie Sophie LEGRAND-FERNANDEZ, MD.

Cardiac surgery: Christophe BAUFRETON, MD Ph.D.; Olivier FOUQUET, MD Ph.D.; Simon DANG VAN, MD.

Anesthesiology and Intensive Care: Cyril SARGENTINI, MD; Sigismond, LASOCKI, MD Ph.D.; Emmanuel RINEAU, MD; Emmanuelle LONGEAU, MD; Audrey JEANNETEAU, MD; Antoine, GROS, MD; Marie DUBILLOT, MD; Laurence CHAUSSERET, MD; Jean-Jacques CORBEAU, MD; Jean-Gilles BUKOWSKI, MD; Benoit COUSIN, MD.

We thank Stephanie MARECHAL-GIRAULT (Vascular Medicine, Angers University Hospital, Angers, France) for technical support. We thank the secretaries of Surgical Intensive Care Unit B and Vascular Medicine Department (Angers University Hospital, Angers, France), as well as the nurses and medical staff at all of the participating departments without whom the MONS study would never have been completed.

Authors' contributions

SA designed and conducted the study, analyzed the data, and wrote the manuscript. OF helped to conduct the study. JR helped to design the study, analyzed the data, and was a major contributor in writing the manuscript. ER helped to conduct the study and was a major contributor in writing the manuscript. PA helped to design the study and was a major contributor in writing the manuscript. CS helped to conduct the study. YB helped to conduct the study. CB helped to design the study and was a major contributor in writing the manuscript. SL helped to design the study and was a major contributor in writing the manuscript. SH designed and conducted the study. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Support was provided solely from departmental sources (Vascular Medicine, University Hospital of Angers, France).

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

This study used data from the observational prospective cohort MONS (Microcirculation in cardiac surgery) approved by Institutional review board of Île de France 1 (CPP IDF1; Hôtel-Dieu - 1 Place du Parvis Notre-Dame 75181 Paris CEDEX 04 France) (Chairperson Dr. C. Grillot-Courvalin) on 10 October 2018 (Ethical Committee No. 2018-A2341-54. A signed informed consent was obtained from each patient.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Angers, Angers, France. ² Vascular Medicine, University Hospital of Angers, Angers, France. ³ MITOVASC Institut, INSERM 1083 - CNRS 6015, University of Angers, Angers, France. ⁴ Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. ⁵ Department of Cardiac Surgery, University Hospital of Angers, Angers, France. ⁶ Micro Et Nanomedecines Translationnelles, MINT, UMR INSERM 1066, UMR CNRS 6021, University of Angers, Angers, France. ⁷ Sports Medicine, University Hospital of Angers, Angers, France. ⁸ Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon CEDEX 03, France.

Received: 15 August 2020 Accepted: 8 December 2020

Published online: 07 January 2021

References

- Kruger A, Stewart J, Sahityani R, O'Riordan E, Thompson C, Adler S, et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk. *Kidney Int.* 2006;70:157–64.
- Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut E, Safar ME, et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation.* 2008;118:968–76.
- Roques F. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:816–23.
- De Somer F. End-organ protection in cardiac surgery. *Minerva Anestesiol.* 2013;79:285–93.
- Gökce N, Kearney JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoban JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002;105:1567–72.
- Gökce N, Kearney JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoban JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1769–75.
- Koning NJ, Vonk AB, Vink H, Boer C. Side-by-side alterations in glycocalyx thickness and perfused microvascular density during acute microcirculatory alterations in cardiac surgery. *Microcirculation.* 2016;23:69–74.
- De Backer D, Dubois MJ, Schartz D, Koch M, Ducart A, Banvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1396–403.
- Koning NJ, Vonk AB, Meesters MI, Oomens T, Verlaak M, Jansen EK, et al. Microcirculatory perfusion is preserved during off-pump but not on-pump cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:336–41.
- Koning NJ, Simon LE, Asfar P, Baufreton C, Boer C. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307:H967–75.
- Gomes V, Gomes MB, Tibirica E, Lessa MA. Post-operative endothelial dysfunction assessment using laser Doppler perfusion measurement in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:468–77.
- Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34:373–84.
- Tew GA, Klonizakis M, Moss J, Ruddock AD, Saxton JM, Hodges GJ. Reproducibility of cutaneous thermal hyperaemia assessed by laser Doppler flowmetry in young and older adults. *Microvasc Res.* 2011;81:177–82.
- Tew GA, Klonizakis M, Crank H, Briers JD, Hodges GJ. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res.* 2011;82:326–32.
- Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19:47–64.
- Abrard S, Lasocki S, Henri S. Pre-operative evaluation of microcirculation for the prediction of complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: study protocol. *Eur J Anaesthesiol (EJA).* 2019;36:613.
- Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734–44 (discussion 744–5).
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793–800.
- Pstila T, Kuikkonen S, Vento A, Pettilä V, Suojaranta-Ylinen R. Relation of the sequential organ failure assessment score to morbidity and mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:2072–8.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957–63.
- KDIGO Consortium. Section 2: AKI definition. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:19–36. <https://doi.org/10.1038/kisup.2011.32>.
- Omajee I, Signolet I, Humeau-Heutier A, Martin L, Henrion D, Abraham P. Optimisation of movement detection and artifact removal during laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2015;97:75–80.
- Tesselaar E, Sjöberg F. Transdermal iontophoresis as an in-vivo technique for studying microvascular physiology. *Microvasc Res.* 2011;81:88–96.
- Shapiro OM, Korach A, Pinaud F, Dabali A, Bao Y, Corbeau JJ, et al. Safety and efficacy of biocompatible perfusion strategy in a contemporary

- series of patients undergoing coronary artery bypass grafting—a two-center study. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:196.
25. Baufreton C, de Brux JL, Binuani P, Corbeau J-J, Subayi JB, Daniel JC, et al. A combined approach for improving cardiopulmonary bypass in coronary artery surgery: a pilot study. *Perfusion*. 2002;17:407–13.
 26. IJzerman RG, de Jongh RT, Beijl MA, van Welzenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Semé EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:536–42.
 27. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:434–41.
 28. Mirdell R, Farnébo S, Sjöberg F, Tesseläar E. Accuracy of laser speckle contrast imaging in the assessment of pediatric scald wounds. *Burns*. 2018;44:90–8.
 29. Ruaro B, Sulli A, Smith V, Paolino S, Pizzorni C, Cutolo M. Short-term follow-up of digital ulcers by laser speckle contrast analysis in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res*. 2015;101:82–5.
 30. Ruaro B, Paolino S, Pizzorni C, Cutolo M, Sulli A. Assessment of treatment effects on digital ulcer and blood perfusion by laser speckle contrast analysis in a patient affected by systemic sclerosis. *Rheumatism*. 2017;69:134.
 31. Feng J, Liu Y, Chu LM, Singh AK, Dobrilovic N, Fingleton JG, et al. Changes in microvascular reactivity after cardiopulmonary bypass in patients with poorly controlled versus controlled diabetes. *Circulation*. 2012;126:573–80.
 32. Huang AL, Silver AE, Shwenke E, Schopfer DW, Jahangir E, Titus MA, et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2113–9.
 33. Flick M, Duranteau J, Scheeren TWL, Saugel B. Monitoring of the sublingual microcirculation during cardiac surgery: current knowledge and future directions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019. <https://doi.org/10.1053/jjvca.2019.10.038>.
 34. Futier E, Christophe S, Robin E, Petit A, Pereira B, Desbordes J, et al. Use of near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. *Crit Care*. 2011;15:R214.
 35. Asfar P, Meztani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583–93.
 36. Putzu A, de Carvalho CMPD, de Almeida JP, Belletti A, Cassina T, Landoni G, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2018;8:95.
 37. Fomier W, Jacquet-Lagrèze M, Collenot T, Teixeira P, Portran P, Schweizer R, et al. Microvascular effects of intravenous esmolol in patients with normal cardiac function undergoing postoperative atrial fibrillation: a prospective pilot study in cardiothoracic surgery. *Crit Care*. 2017;21:302.
 38. Gillies MA, Sander M, Shaw A, Wijesundera DN, Myburgh J, Aldecoa C, et al. Current research priorities in perioperative intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1173–8116.
 39. Taccone P, Langer T, Grasselli G. Do we really need postoperative ICU management after elective surgery? No, not any more! *Intensive Care Med*. 2017;43:1037–8.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

Article N°2 : Étude de l'association entre microcirculation préopératoire et insuffisance rénale aiguë postopératoire de chirurgie cardiaque sous CEC. (Under review)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Original Research article

Preoperative endothelial dysfunction for the prediction of acute kidney
injury after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass.
Prospective cohort MONS-AKI study.

Stanislas ABRARD (M.D.)^{a, b, c} - Stanislas.abrard@chu-lyon.fr
Antoine STREICHENBERGER (M.D.)^a - antoine.streichenberger@chu-lyon.fr
Jérémy RIOU (Ph.D.)^{d, e} - jeremie.riou@univ-angers.fr
Jeanne HERSANT (M.D.)^{b, f} - jeanne.hersant@chu-angers.fr
Emmanuel RINEAU (M.D.)^{b, g} - emmanuel.rineau@chu-angers.fr
Matthias JACQUET-LAGREZE (M.D. Ph.D.)^{c, h, i} - matthias.jacquet-lagreze@chu-lyon.fr
Olivier FOUQUET (M.D. Ph.D.)^{b, j} - olfouquet@chu-angers.fr
Samir HENNI (M.D. Ph.D.)^{b, f} - samir.henni@chu-angers.fr
Thomas RIMMELE (M.D. Ph.D.)^{a, c, k} - thomas.rimmele@chu-lyon.fr

- a. Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hospices Civils de Lyon, Edouard Herriot Hospital; 5 pl d'Arsonval, 69437 Lyon, France.
- b. MitoVasc Institut, INSERM 1083 - CNRS 6015, University of Angers; 3 rue Roger Amsler, 49100 Angers, France.
- c. Faculté de médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1; 8 Avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France
- d. Department of Methodology and Biostatistics Delegation to Clinical Research and Innovation, Angers University Hospital; 4 rue Larrey 49933 Angers, France.
- e. Micro Et Nanomedecines Translationnelles, MINT, UMR INSERM 1066, UMR CNRS 6021, University of Angers; 3 rue Roger Amsler, 49100 Angers, France.
- f. Vascular Medicine, University Hospital of Angers; 4 rue Larrey 49933 Angers, France.
- g. Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Angers; 4 rue Larrey 49933 Angers, France.
- h. CarMeN Laboratory, Inserm UMR 1060, Université Claude Bernard Lyon 1; 59 Bd Pinel 69500 Bron, France
- i. Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Hospices Civils de Lyon, University Hospital Louis Pradel; 59 Bd Pinel 69500 Bron, France
- j. Department of Cardiac Surgery, University Hospital of Angers; 4 rue Larrey 49933 Angers, France.
- k. EA 7426, Pathophysiology of Injury-Induced Immunosuppression, Hospices Civils de Lyon-Biomérieux-University Claude Bernard Lyon 1; 5 pl d'Arsonval, 69437 Lyon, France.

Corresponding author:

Dr Stanislas ABRARD

Service d'Anesthésie-Réanimation, hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon, France.

Stanislas.abrard@chu-lyon.fr

Phone number: +33 4 72 11 69 44

Declarations

Financial Disclosures: None

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Trial registration: Clinical-Trials.gov, NCT03631797. Registered 15 August 2018,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631797>

Word count

Abstract: 246

Introduction: 249

Discussion: 965

Overall word count (excluding Abstract and References): 3022

Abbreviated Title: Microcirculation and AKI in cardiac surgery

Author contributions

Conceptualization: SA, AS, TR

Data curation: SA, JH, SH

Formal analysis: SA, AS, JR, SH, TR

Funding acquisition: SH

Investigation: SA, AS, JH, ER, OF

Methodology: SA, AS, JR, TR

Project administration: SA, AS, SH, TR

Resources; Software: SH

Supervision: SA, SH, TR

Validation: SA, MJL, SH, TR

Writing - original draft: SA, AS

Writing - review & editing: SA, AS, JR, JH, ER, MJL, OF, SH, TR

Abstract

Background: Up to 42% of patients develop acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery. The aim of this study was to describe the relationship between preoperative microcirculatory function and postoperative AKI after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB).

Methods: The prospective observational cohort MONS enrolled 60 patients scheduled for valvular (n=30, 50%) or coronary (n=30, 50%) surgery using CPB. Preoperative microcirculation was assessed during preoperative consultation from January 2019 to April 2019 at the University Hospital of Angers, France, using endothelium-dependent and -independent reactivity tests on the forearm (iontophoresis of acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (SNP), respectively). Skin blood flow was measured by laser speckle contrast imaging. The primary endpoint was the occurrence of AKI according to the KDIGO classification during the hospital stay.

Results: Forty-three (71.7%) patients developed AKI during the in-hospital follow-up, 15 (25%) were classified KDIGO stage 1, 20 (33%) KDIGO stage 2, and 8 (13%) KDIGO stage 3. Regarding preoperative microcirculation, a higher peak amplitude of vasodilation in response to iontophoresis of ACh was found in patients with postoperative occurrence of AKI (35 [20-49] vs 23 [9-44] LSPU, $p = 0.04$). Iontophoresis of SNP was not significantly different according to AKI occurrence (34 [22-49] vs 36 [20-50] LSPU, $p = 0.95$). In a multivariable model, the preoperative peak amplitude at iontophoresis of ACh was independently associated with postoperative AKI (OR 1.045 [1.001-1.092], $p = 0.045$).

Conclusions: The preoperative peak amplitude of endothelium-dependent vasodilation is independently associated with the postoperative occurrence of AKI.

1
2
3
4
5 **Key Points Summary:**
6

7 **Question:** The impact of preoperative microcirculation on kidney function after cardiac sur-
8
9 gery using cardiopulmonary bypass has rarely been studied.
10

11 **Findings:** The preoperative amplitude of endothelium-dependent response is independently
12
13 associated with the postoperative occurrence of acute kidney injury.
14

15 **Meaning:** Preoperative microcirculation status contributes to the pathogenesis of acute kid-
16
17 ney injury after cardiac surgery.
18
19
20
21

22
23
24 **Abbreviations**
25

26
27 ACh: acetylcholine
28

29 AKI: acute kidney injury
30

31
32 AUC: area under the curve
33

34 AUROC: area under the ROC curve
35

36 CPB: cardiopulmonary bypass
37

38
39 KDIGO: kidney disease improving global outcomes
40

41 IQR: interquartile ranges
42

43
44 LSCI: laser speckle contrast imaging
45

46 LSPU: laser speckle perfusion units
47

48
49 LTH: local thermal hyperemia
50

51 MONS: Microcirculation and Cardiac surgery Study
52

53
54 ROC: receiver operating characteristics
55

56
57 SNP: sulfate nitroprusside
58
59
60
61
62
63
64
65

1. Introduction

Up to 42% of patients develop acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery, which significantly affects morbidity and mortality.^{1,2} Hypoperfusion, ischemia–reperfusion injury, neurohumoral activation, inflammation, and oxidative stress seem to be frequently involved in such postoperative AKI. Microcirculatory alterations could also contribute to the development of AKI after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB). Microcirculation is affected after cardiac surgery using CPB as demonstrated by a reduced density of perfused capillary,^{3–8} increased flow heterogeneity,³ decreased endothelium-dependent vasoconstriction, and decreased heat vasodilation.⁹ This injurious process is thought to lead to an inflammatory state in which inflammatory cells adhere to the peritubular capillary endothelium, causing medullary congestion and further reduction in the renal oxygen delivery.¹⁰

In the MONS cohort study,^{11,12} preoperative endothelial dysfunction, assessed by iontophoresis of acetylcholine (ACh), was independently associated with postoperative organ dysfunction (i.e. a SOFA score at 48h >3) in patients scheduled for cardiac surgery using CPB. Time to endothelial response to ACh was significantly correlated with several indicators of postoperative outcomes (ICU and hospital length of stay and duration of vasopressor use). A prolonged time to reach the peak during iontophoresis of ACh was associated with higher age and lower renal function. Therefore, a more precise evaluation of the predictive value of endothelial response for occurrence of kidney dysfunction was needed.

The primary aim of the current study was to describe the relationship between preoperative microcirculatory function and postoperative AKI in patients scheduled for cardiac surgery using CPB.

2. Materials and Methods

2.1. Study design and ethics

This was a secondary analysis of a prospective observational cohort developed to assess microvascular reactivity in patients undergoing cardiac surgery using CPB. This analysis was planned in the protocol of the original prospective observational cohort study MONS (microcirculation in cardiac surgery). This study was approved by the *Ile de France 1* (CPP IDF1, Paris, France) Institutional Review Board (Ethics Committee No. 2018-A2341-54) on October 10, 2018 and written informed consent was obtained from all subjects participating in the trial. The trial was registered prior to patient enrollment at clinicaltrials.gov (NCT03631797, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631797>, Principal investigator: S. Henni, Date of registration: 15 August 2018). This manuscript adheres to the applicable STROBE guidelines.

2.2. Participants and setting

The cohort enrolled 60 patients scheduled for elective valvular or coronary cardiac surgery using CPB at a French university hospital from January 2019 to April 2019. Patients with emergency surgery, combined surgery (valve surgery and coronary arterial bypass grafting), dark skin (laser speckle is not validated in this population), delirium or cognitive dysfunction before surgery were not included in the MONS cohort (Figure 1).

2.3. Variables

Perioperative data was obtained from the database: preoperative characteristics, Cleveland Clinic Score for AKI to assess risk of dialysis during the postoperative period in cardiac surgery,¹³ medical and surgical history, intraoperative use of vasoactive drugs, surgical time,

1
2 CPB, and aortic clamp times. Preoperative creatinine clearance was calculated at hospital ad-
3 mission before the surgery.
4
5
6

7
8
9 To date, no consensus definition for cardiac surgery-associated AKI exists, but the
10 KDIGO criteria for AKI are commonly used in clinical practice.^{14,15} The primary endpoint
11 was the occurrence of AKI according to the KDIGO classification during the hospital stay fol-
12 lowing surgery. Postoperative serum creatinine course and urine output, measured prospec-
13 tively, were used to correctly classify patients. Secondary endpoints were the duration of vas-
14 opressor use and the length of ICU and hospital stay.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

25 26 **2.4. Data sources and measurement**

27
28 Microcirculation was evaluated for each patient, before anesthesia and surgery, as previ-
29 ously described.^{11,12} Briefly, a laser speckle contrast imaging (LSCI; Pericam PSI NR,
30 Perimed, Järfälla, Sweden) was placed over the forearm of patients to non-invasively measure
31 the relative changes in skin microvascular perfusion (laser speckle perfusion units, LSPU =
32 10 mV) during iontophoresis of ACh and sulfate nitroprusside (SNP) in order to assess endo-
33 thelial-dependent and-independent vaso-reactivities (Supplemental Figure A).^{16,17} To that
34 end, 200 µl of ACh 2% and 200 µl of SNP 1% (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) were
35 delivered by two small imbedded electrodes placed on the skin (electrodes LI 611, 3 M, Maple-
36 wood, USA) on which the application of monopolar direct current by PeriIont generator
37 (Perimed, Järfälla, Sweden) was programmed to deliver a 2 mC current using an intensity of
38 0.10 mA with a duration of 20 s. The microvascular response flow curves induced by ACh
39 and SNP were recorded during 5 min in order to reach the plateau response. Recorded varia-
40 bles were the peak amplitude (peak–baseline amplitude), the area under the curve (AUC)
41 within 3 min of the microvascular flux, and the time to reach the peak (Supplemental Figure
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2 B). A Comfeel®/aluminum bilayer patch served as control. Measurements were recorded with
3
4 a frequency of 16 Hz and a resolution of 100 µm/pixel using an acquisition system (PIM Soft,
5
6 Perimed, Järfälla, Sweden). The final filtered signal was obtained by subtracting movement
7
8 artifacts recorded on the region of interest. ¹⁸
9
10

11
12
13
14 Local heating of the skin induces a microvascular response known as local thermal hyper-
15
16 emia (LTH), which is useful in the evaluation of systemic microvascular endothelial function.
17
18 ¹⁶ This methodology is currently used to evaluate microvascular reactivity in several clinical
19
20 situations such as diabetes, advanced age, and chronic kidney disease. After measuring the
21
22 resting microvascular flow for 3 min using a heating laser probe (PF 5001, Perimed, Järfälla,
23
24 Sweden) positioned on the forearm's skin, the endothelium-dependent vasodilation of skin
25
26 microcirculation was recorded using the LSCI during a prolonged (20 min) local heating of
27
28 the probe to 44.0°C. The microvascular response to local heating is biphasic. Recorded varia-
29
30 bles were the first peak amplitude (peak–baseline amplitude) related to axon reflex-dependent
31
32 vasodilation, the time to reach the first peak, and the plateau amplitude (plateau–baseline am-
33
34 plitude) related to NO-dependent vasodilation.
35
36
37
38
39
40

41 42 43 44 2.5. Bias

45
46 To reduce inter-patient variability, the patient course was standardized as described previ-
47
48 ously. ¹² Briefly, the mean arterial blood pressure during the CPB and non-CPB periods was
49
50 controlled using a norepinephrine infusion, with objectives between 60 and 70 mmHg and be-
51
52 tween 65 and 75 mmHg, respectively. Heparin-coated CPB circuits (Carmeda, Medtronic,
53
54 Minneapolis, MN, USA) or phosphorylcholine-coated CPB circuits (Phisio, LivaNova, Mi-
55
56 randola, Italy) were used with a membrane oxygenator and a cardiotomy reservoir. CPB was
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2 performed under normothermia ($> 36^{\circ}\text{C}$) using a roller pump (Cobe, Lakewood, CO, USA)
3
4 maintaining a flow rate of 2.4 L/min/m^2 .
5
6
7
8

9
10 Routine postoperative anticoagulation management was performed as previously de-
11 scribed.¹² Intravenous fluid therapy using 750 mL per day of dextrose 5% solution was ad-
12 ministered until the oral route had been resumed. Isotonic fluid expansion and/or diuretics
13 were administered after evaluation of volemia on either clinical, laboratory, or ultraso-
14 nographic criteria. All patients had diuresis monitoring by urinary catheter for at least the first
15 postoperative 48 hours. The results from the microcirculation evaluation were kept unknown
16 to the surgical and intensive care teams, and thus did not change patient management.
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 27 28 29 **2.6. Statistics**

30
31 Quantitative data are expressed as medians and interquartile ranges (IQR) and compared
32 using the Mann–Whitney U test. Qualitative data are described using numbers and percent-
33 ages and compared using the Fisher’s exact test.
34
35
36
37
38
39
40

41 For the primary endpoint, patients were separated into two groups, according to the occur-
42 rence of in-hospital postoperative AKI (\geq KDIGO 1) or not. Their microcirculatory flows
43 measured during iontophoresis were compared according to the three variables (the peak am-
44 plitude, the time to reach the peak, and the AUC at 3 min) using the Mann–Whitney U test.
45
46 To predict postoperative AKI, receiver operating characteristics (ROC) curves were built to
47 explain the occurrence of postoperative AKI with microcirculation as the explanatory varia-
48 ble.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2 To investigate the usefulness of microcirculatory measurements in predicting the occur-
3
4 rence of the primary outcome, a multivariable model was constructed. The multivariable
5
6 model assessed the occurrence of postoperative AKI by significant variables of iontophoresis
7
8 and potential preoperative confounding variables that significantly differed between patients
9
10 with and without an event (unadjusted $P < 0.15$). The absence of collinearity between varia-
11
12 bles was checked on the correlation matrix ($r < 0.400$) and variance inflation factor < 5 . Then,
13
14 each selected variable was entered in a logistic regression model. A backward conditional
15
16 elimination method was used (cut-off for variable suppression $P > 0.10$). Variables were re-
17
18 tained in the model if their suppression resulted in a significant change to the model ($P <$
19
20 0.05).
21
22
23
24
25
26
27
28

29 The AUC of ROC curve (AUROC) that explained the occurrence of postoperative AKI by
30
31 Cleveland Clinic Score to predict the primary endpoint was calculated as reference. The accu-
32
33 racy of the probability of occurrence of the primary endpoint according to our model was
34
35 compared to that of Cleveland Clinic Score.
36
37
38
39
40

41 A P -value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were per-
42
43 formed using SPSS (IBM, Chicago, IL, USA). We did not use an imputation method for miss-
44
45 ing data. The value of 28 days was assigned for length of stay for patients who died in hospi-
46
47 tal. The same 28-day value was applied for vasopressor use duration if the patient died before
48
49 the vasopressor weaning.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

3. Results

3.1. Participants

Patient characteristics are described in Table 1. After surgery, all patients were admitted to the ICU, with a median length of stay of 4.7 [3.9-6.1] days in the ICU, and 8 [7-10] days in hospital before discharge.

3.2. Primary outcome

During the 26 postoperative days of median follow-up, 43 patients (71.7%) developed AKI according to the KDIGO classification; 15 (25.0%) had AKI stage 1, 20 (33.3%) had AKI stage 2, and 8 (13.3%) developed AKI stage 3 (Figure 1, Supplemental Table).

Patients with postoperative AKI were significantly more often male ($n = 42$, 97.7% in the AKI group vs $n = 14$, 82.3% in the no AKI group, $p = 0.03$), and had a higher body weight (80 [75-91] kg vs 70 [65-85] kg, $p = 0.033$). Surprisingly, the BMI was not significantly different between the two groups (27.5 [27-31] kg/m² in the AKI group vs 25.5 [22.5-29.7] kg/m² in the no AKI group, $p = 0.07$). No significant difference was observed between patients who developed AKI after surgery and those who did not regarding age and preoperative medical conditions. No significant difference was found regarding preoperative EuroSCORE II, Cleveland Clinic Score, duration of surgery, duration of aortic clamping, and duration of CPB (Table 1).

3.3. Microcirculatory evaluation

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 2 shows cutaneous blood flow during iontophoresis of ACh and LTH. A significantly higher peak amplitude of vasodilation at iontophoresis of ACh was found in patients with postoperative AKI (35 [20-49] LSPU vs 23 [9-44] LSPU, $p = 0.04$) compared to patients without postoperative AKI (Figure 2A; Table 2). The time to reach the peak amplitude of ACh tended to be longer in the AKI group (117 [90-143] s vs 102 [73-138] s in the no AKI group, $p = 0.10$). The preoperative vasoreactivity at iontophoresis with SNP was not significantly different between the AKI and no AKI group (34 [22-49] vs 36 [20-50] LSPU, $p = 0.95$) (Table 2).

Patients who developed postoperative AKI had a significantly lower median time to reach the peak of vasodilation after local LHT (216 [186-224] s vs 225 [205-242] s, $p = 0.04$) than patients in the no AKI group (Figure 2B; Table 2).

3.4. Secondary analyses

3.4.1. AUROC analysis

The peak amplitude at iontophoresis of ACh exhibited an AUROC predicting the occurrence of postoperative AKI of 0.669 [0.506-0.831], $p = 0.044$, very near to the AUROC for the time to reach the peak of LTH vasodilation (0.674 [0.531-0.816], $p = 0.038$). The AUROC for the Cleveland Clinic Score was lower (0.478 [0.320-0.637], $p = 0.795$) than that of microcirculatory indicators for predicting postoperative AKI (Figure 3).

3.4.2. Multivariate analysis

In multivariate analysis, the variables retained as predictors of postoperative AKI were: CPB time (OR 1.024 [1.000-1.049], $p = 0.052$), peak amplitude at iontophoresis of ACh (OR 1.045 [1.001-1.092], $p = 0.045$), body weight (OR 1.057 [1.000-1.117], $p = 0.049$), and

1
2 age (OR 1.091 [1.012-1.176], $p = 0.024$; Table 3). Several variables, known in the literature
3
4 as potential risk factors of postoperative AKI such as hypertension, sex, EuroSCORE II, pe-
5
6 ripheral artery disease, diabetes mellitus, and surgery type (valvular or CABG) were not re-
7
8 tained in the model. This multivariable model exhibited an AUROC of 0.817 [0.706-0.928], p
9
10 < 0.001. The predictive capability of the model was higher than that of Cleveland Clinic
11
12 Score, peak amplitude at iontophoresis of ACh, and time to reach the peak of vasodilation at
13
14 LTH alone for postoperative AKI prediction (Figure 3).
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

4. Discussion

In this analysis of the prospective MONS cohort, preoperative endothelial dysfunction, assessed by iontophoresis of ACh, was associated with the occurrence of AKI after elective cardiac surgery using CPB. In our multivariable model, a higher peak of vasodilation amplitude during preoperative iontophoresis of ACh was an independent factor significantly associated with postoperative occurrence of AKI.

In accordance with the first analysis of the MONS cohort,¹² the endothelium-independent vasodilation pathway, evaluated by iontophoresis of SNP, was not associated with postoperative outcomes nor postoperative AKI. Herein, an association between a later peak of vasodilation after local thermal stimulation and postoperative AKI was found. The initial peak is mostly dependent on sensory nerves, while the late plateau phase is mostly NO-dependent.^{16,17} These results are explained by the common pathway between endothelium-dependent vasodilation and neuronal-dependent vasodilation (adenylate cyclase pathway via CGRP and substance P). To our knowledge, no other study has shown an association between iontophoresis or LTH and AKI after cardiac surgery. These results support a relationship between preoperative microcirculatory dysfunction and postoperative AKI.

Previous studies on preoperative evaluation of endothelial dysfunction and postoperative outcomes such as AKI are conflicting. In their study that prospectively enrolled 199 patients scheduled for vascular surgery, Gokce *et al.*¹⁹ performed a vaso-occlusion test with a cuff above the brachial artery and analyzed the artery vasodilation after deflation using ultrasound. They found a strong association between preoperative impaired flow-mediated vasodilation and postoperative cardiovascular events during the median 390 days of follow-up. In their

1
2 study, McIlroy *et al.*²⁰ prospectively included 218 patients and preoperatively evaluated reac-
3
4 tive hyperemia associated with peripheral arterial tonometry (EndoPAT-2000, Itamar Medical
5
6 Ltd., Caesarea, Israel). An association was found between preoperative endothelium dysfunc-
7
8 tion and myocardial injury but not with AKI. As opposed to the MONS-AKI study in which
9
10 the vasodilation was induced chemically and with heating, these studies used flow-mediated
11
12 vasodilation. Vasodilation after flow-mediated vasodilation follows the same endothelium-
13
14 dependent pathways than the tests used herein but the method used to measure microcircula-
15
16 tory reactivity differs between the studies. Indeed, the indirect measurement of microcircula-
17
18 tory reactivity through its macrocirculatory manifestation (brachial or digital artery) differs
19
20 from the direct measurement of microcirculation performed in the present study. Further re-
21
22 search should establish the best measurement method and precise the link between preopera-
23
24 tive endothelium dysfunction and postoperative AKI, in cardiac and non-cardiac surgery.
25
26
27
28
29
30
31
32

33
34 Risk factors for cardiac surgery-associated AKI identified in the literature are numerous.
35
36 ²¹ The multivariable model applied herein retained only 3 of these risk factors (body weight,
37
38 CPB time, age) as associated with preoperative microcirculatory data (peak of amplitude of
39
40 ACh). Preoperatively, no association with known risks factors of postoperative AKI, such as
41
42 hypertension, diabetes mellitus, age, peripheral arteriopathy was found. These are chronic fac-
43
44 tors that also alter microcirculation.¹¹ We therefore suggest that altered microcirculatory
45
46 function is a better indicator of frailty than any of these factors individually. As there is a vali-
47
48 dated score to preoperatively predict AKI in cardiac surgery, the model herein was compared
49
50 to the Cleveland Clinic Score.¹³ Even though this score was initially designed to assess risk
51
52 of AKI requiring dialysis during the postoperative period in cardiac surgery, the AUROC of
53
54 the multivariate model performed in the present study was better to predict postoperative
55
56 AKI. Stage 1 AKI is usually considered less clinically relevant than stage 2 and 3. However,
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2 in the present study, stage 1 AKI patients were included because even small increases in cre-
3
4 atinine of 0.5 mg/dL following cardiac surgery have been shown to have strong deleterious
5
6 effects.^{22,23} In the light of these results, including microcirculatory data might be an interest-
7
8 ing approach to build a robust score for preoperative AKI prediction after cardiac surgery.
9
10 Moreover, the present analysis suggests that microcirculation contributes to the pathogenesis
11
12 of postoperative AKI.
13
14
15
16
17
18

19 In the present study, the surgery and anesthesia procedures were standardized and repro-
20
21 ducible. Generalizability to other types of surgery and other outcomes should be taken with
22
23 caution as further research is needed. Few studies have investigated preoperative microcircu-
24
25 lation data, although it seems to contribute to the pathogenesis of postoperative organ failure.
26
27
28
29
30

31 The present study has several limitations. First, male sex was associated with the occur-
32
33 rence of postoperative AKI. Women were underrepresented in this study, possibly inducing a
34
35 confounding effect regarding the observed association of AKI occurrence with body weight.
36
37 Second, as only 60 patients were included, a lack of power should be taken into account.
38
39 Building strong and validated data will require a larger prospective cohort study. Third, a
40
41 higher rate of postoperative AKI was detected in the present cohort compared to the 40% AKI
42
43 rate after cardiac surgery reported in the literature.³ This finding may be explained by several
44
45 aspects. Patients with stage 1 KDIGO were included herein, and among them, many were
46
47 classified as such because of postoperative oliguria without any serum creatinine change. In
48
49 this case, the retrograde autologous priming technique for CPB and restrictive routine postop-
50
51 erative strategy for IV fluids used may have favored oliguria. Furthermore, the use of the
52
53 KDIGO criteria follows the recommendation of Kidney Disease Clinical Trialists for small
54
55 exploratory studies.²⁴ Another explanation could be linked to the prospective nature of the
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2 study design, which may have increased the detection of sub-clinical AKI compared to declar-
3
4 ative studies. Finally, like in all observational studies, the associations found in the MONS-
5
6 AKI study do not demonstrate causality. Larger trials are warranted to confirm these prelimi-
7
8 nary results.
9
10

11 12 13 14 **Conclusions** 15

16
17 In this analysis of the MONS cohort study, preoperative endothelium-dependent vasodila-
18
19 tion, assessed by the amplitude of peak after iontophoresis of ACh, was associated with post-
20
21 operative AKI after cardiac surgery using CPB. These results support the hypothesis of a link
22
23 between preoperative microcirculation status and the pathogenesis of AKI after cardiac sur-
24
25 gery using CPB. Given its feasibility, the cutaneous evaluation of microcirculation seems to
26
27 be a noninvasive and harmless promising technique.
28
29
30

31 32 33 34 **5. Acknowledgement** 35

36
37 We would like to acknowledge Pr. J.L. Fellahi M.D. Ph.D. (Department of Anesthesiol-
38
39 ogy and Intensive Care Medicine, Hospices Civils de Lyon, University Hospital Louis Pradel,
40
41 Lyon, France) for his help regarding this work and V. Landel, Ph.D. (Direction de la Recher-
42
43 che Clinique et de l'Innovation, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France) for manuscript edit-
44
45 ing.
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

6. References

1. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared J-P, Paganini EP. Improved Survival in Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;50:703–11.
2. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery. *Circulation* 2009;119:2444–53.
3. Koning NJ, Simon LE, Asfar P, Baufreton C, Boer C. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H967-75.
4. Koning NJ, Vonk AB, Meesters MI, Oomens T, Verkaik M, Jansen EK, Baufreton C, Boer C. Microcirculatory perfusion is preserved during off-pump but not on-pump cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:336–41.
5. Koning NJ, Vonk AB, Vink H, Boer C. Side-by-Side Alterations in Glycocalyx Thickness and Perfused Microvascular Density During Acute Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery. *Microcirculation* 2016;23:69–74.
6. Bauer A, Kofler S, Thiel M, Eifert S, Christ F. Monitoring of the sublingual microcirculation in cardiac surgery using orthogonal polarization spectral imaging: preliminary results. *Anesthesiology* 2007;107:939–45.
7. De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, Vincent JL. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1396–403.
8. Uil CA den, Lagrand WK, Spronk PE, Domburg RT van, Hofland J, Lüthen C, Brugts JJ, Ent M van der, Simoons ML. Impaired sublingual microvascular perfusion during surgery with cardiopulmonary bypass: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:129–34.
9. Gomes V, Gomes MB, Tibirica E, Lessa MA. Post-operative endothelial dysfunction assessment using laser Doppler perfusion measurement in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:468–77.
10. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:500–14.
11. Abrard S, Lasocki S, Henni S. Pre-operative evaluation of microcirculation for the prediction of complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: Study protocol. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2019;36:613.

12. Abrard S, Fouquet O, Riou J, Rineau E, Abraham P, Sargentini C, Bigou Y, Baufreton C, Lasocki S, Henni S. Preoperative endothelial dysfunction in cutaneous microcirculation is associated with postoperative organ injury after cardiac surgery using extracorporeal circulation: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2021;11:4.
13. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. *JASN* 2005;16:162–8.
14. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:19–36.
15. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:697–711.
16. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation* 2012;19:47–64.
17. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:373–84.
18. Omarjee L, Signolet I, Humeau-Heutier A, Martin L, Henrion D, Abraham P. Optimisation of movement detection and artifact removal during laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res* 2015;97:75–80.
19. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1769–75.
20. McIlroy DR, Chan MTV, Wallace SK, Grover A, Koo EGY, Ma J, Symons JA, Myles PS. Is Preoperative Endothelial Dysfunction a Potentially Modifiable Risk Factor for Renal Injury Associated With Noncardiac Surgery? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2015;29:1220–8.
21. Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao Y-B, Chen L, Zhang Y, Ma R-Y. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2,157 Cases and 49,777 Controls - A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2016;6:237–50.
22. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery 11Access the “Journal Club” discussion of this paper at <http://www.elsevier.com/locate/ajmselect/22>The VA Continuous Improvement in Cardiac Surgery Program was initially supported by the Health Services Research and Development Service, Veterans Health Administration, and funded through VA Patient Care Services. *The American Journal of Medicine* 1998;104:343–8.
23. Lassnigg A. Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15:1597–605.
24. Lazzareschi D, Mehta RL, Dember LM, Bernholz J, Turan A, Sharma A, Kheterpal S, Parikh CR, Ali O, Schulman IH, Ryan A, Feng J, Simon N, Pirracchio R, Rossignol P,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Legrand M. Overcoming barriers in the design and implementation of clinical trials for acute kidney injury: a report from the 2020 Kidney Disease Clinical Trialists meeting. Nephrology Dialysis Transplantation 2022;gfac003.

7. Tables

Table 1. Patient characteristics.

Characteristics	AKI	No AKI	P value
N (%)	43 (71.7)	17 (28.3)	-
Male sex	42 (97.7)	14 (82.3)	0.03
Age at enrollment, years	68 [60-74]	66 [47-72]	0.38
Body mass index, kg/m²	27 [25-31]	25 [22-30]	0.07
Body weight, kg	80 [75-91]	70 [65-85]	0.03
Smokers	23 (53.5)	7 (41.2)	0.29
Medical conditions			
Diabetes mellitus	13 (30.2)	4 (23.5)	0.60
Hypertension	25 (58.1)	6 (35.3)	0.11
Dyslipidemia	17 (39.5)	8 (47.1)	0.59
Angina	13 (30.2)	5 (29.4)	0.95
Peripheral artery disease	4 (9.3)	1 (5.9)	0.66
Left ventricle ejection fraction, %	65 [57-72]	60 [59-73]	0.71
Preoperative atrial fibrillation	9 (20.9)	1 (5.9)	0.16
Preoperative laboratory parameters			
Cockcroft creatinine clearance, ml/min	103 [84-131]	111 [86-135]	0.47
Preoperative platelet count, G/L	215 [191-260]	245 [209-297]	0.17
Preoperative hemoglobinemia, g/dL	14.3 [13.7-15.3]	14.6 [13.4-15.2]	0.71
Preoperative CRP rate, mg/L *	4.6 [4.1-5.3]	4.1 [4-4]	0.39

1				
2				
3	Preoperative medications			
4	Beta-blocker	30 (69.8)	11 (64.7)	0.70
5				
6	ACE inhibitor or ARB	28 (65.1)	10 (58.8)	0.65
7				
8	Antiplatelet therapy	30 (69.8)	11 (64.7)	0.70
9				
10	Aspirin therapy	29 (67.4)	11 (64.7)	0.84
11				
12	Dual antiplatelet therapy	16 (37.2)	5 (29.4)	0.57
13				
14	Calcium channel blocker	6 (13.9)	2 (11.8)	0.82
15				
16	Anticoagulant	9 (20.9)	1 (5.9)	0.16
17				
18	Statin therapy	29 (67.4)	11 (64.7)	0.84
19				
20	Elective CABG	22 (51.1)	8 (47.1)	0.95
21				
22	Elective valvular surgery	21 (48.8)	9 (52.9)	0.77
23				
24	EuroSCORE II	0.8 [0.7-1.2]	0.8 [0.6-0.9]	0.27
25				
26	Cleveland Clinic Score	1.0 [0-1.0]	1.0 [0-1.5]	0.80
27				
28	Intraoperative confounders			
29				
30	Duration of surgery, min	197 [181-254]	199 [141-242]	0.27
31				
32	Duration of aortic clamping, min	75 [54-103]	57 [54-79]	0.16
33				
34	Duration of CPB, min	101 [73-125]	83 [71-91]	0.08
35				
36				
37				
38				
39				
40	Data are expressed as median [interquartile range] or number (percentage of the group).			
41				
42	* Limit of detection < 4 mg/L			
43				
44	AKI: acute kidney injury. ACE inhibitor: Angiotensin converting enzyme inhibitor. ARB:			
45	Angiotensin II receptor blocker. CABG: Coronary Arterial Bypass Grafting. CRP: C reactive			
46	protein. CPB: cardiopulmonary bypass.			
47				
48				
49				
50				
51				
52				
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
61				
62				
63				
64				
65				

Table 2. Microcirculatory assessment results according to acute kidney injury occurrence.

Test	Variable	AKI	No AKI	P
Iontophoresis	Peak amplitude, LSPU	35 [20-49]	23 [9-44]	0.04
	ACh Time-to-peak, s	117 [90-143]	102 [73-138]	0.10
	AUC3min, PU/s	9114 [7373-11141]	5942 [5200-11197]	0.40
Iontophoresis	Peak amplitude, LSPU	34 [22-49]	36 [20-50]	0.95
	SNP Time-to-peak, s	213 [162-251]	219 [172-230]	0.95
	AUC3min, PU/s	8097 [6735-9896]	7711 [6674-10140]	0.61
LTH	Peak amplitude, LSPU	60 [48-75]	55 [42-69]	0.38
	Time-to-peak, s	225 [205-242]	216 [186-224]	0.04
	Plateau amplitude, PU/s	73 [58-93]	69 [49-90]	0.99

Data presented have been filtered by subtracting movement artifacts.

Data are expressed as median [interquartile range].

The P value was obtained for patients with and without AKI using the Mann Whitney U test.

LSPU: laser speckle perfusion unit. ACh: Acetylcholine. SNP: sulfate nitroprusside.

LTH: local thermal hyperemia.

Table 3. Stepwise model for predictors of postoperative acute kidney injury.

Variables	Odds Ratio [95% CI]	P value
CPB time, min	1.024 [1.000;1.049]	0.052
Peak amplitude, iontophoresis ACh, LSPU	1.045 [1.001;1.092]	0.045
Body weight, kg	1.057 [1.000;1.117]	0.049
Age, years	1.091 [1.012;1.176]	0.024

Variables not retained by the model: Hypertension ($P=0.388$); Sex ($P=0.203$); Euroscore II ($P=0.747$); Peripheral artery disease ($P=0.668$); Chronic obstructive pulmonary disease ($P=0.655$); Diabetes mellitus ($P=0.366$); Type of surgery (CABG/valvular surgery) ($P=0.924$).

Excluded for collinearity: preoperative serum creatinine (with Euroscore II), aortic clamping time (with CPB time).

CPB: cardiopulmonary bypass. ACh: Acetylcholine. CABG: Coronary arterial bypass grafting.

8. Figure legends

Figure 1. Study flow chart.

AKI: acute kidney injury.

Figure 2. Cutaneous microcirculatory blood flow during stimulation tests.

A. Iontophoresis of acetylcholine.

B. Local thermal hyperemia.

Data are expressed in laser speckle perfusion unit (LSPU) as median [interquartile range] after subtraction of movement artifacts.

ACh: Acetylcholine.

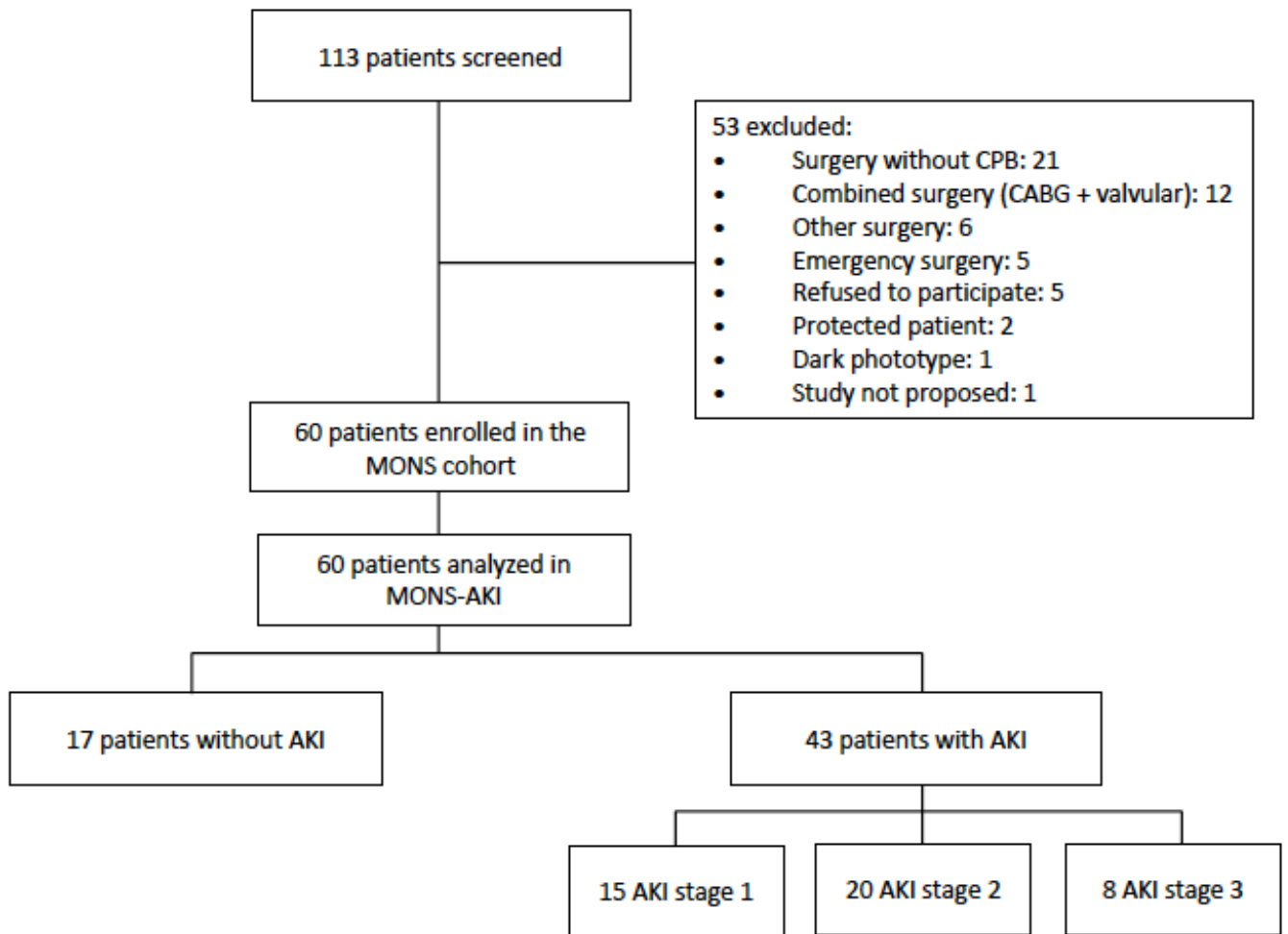
Figure 3. ROC curves for the prediction of postoperative AKI.

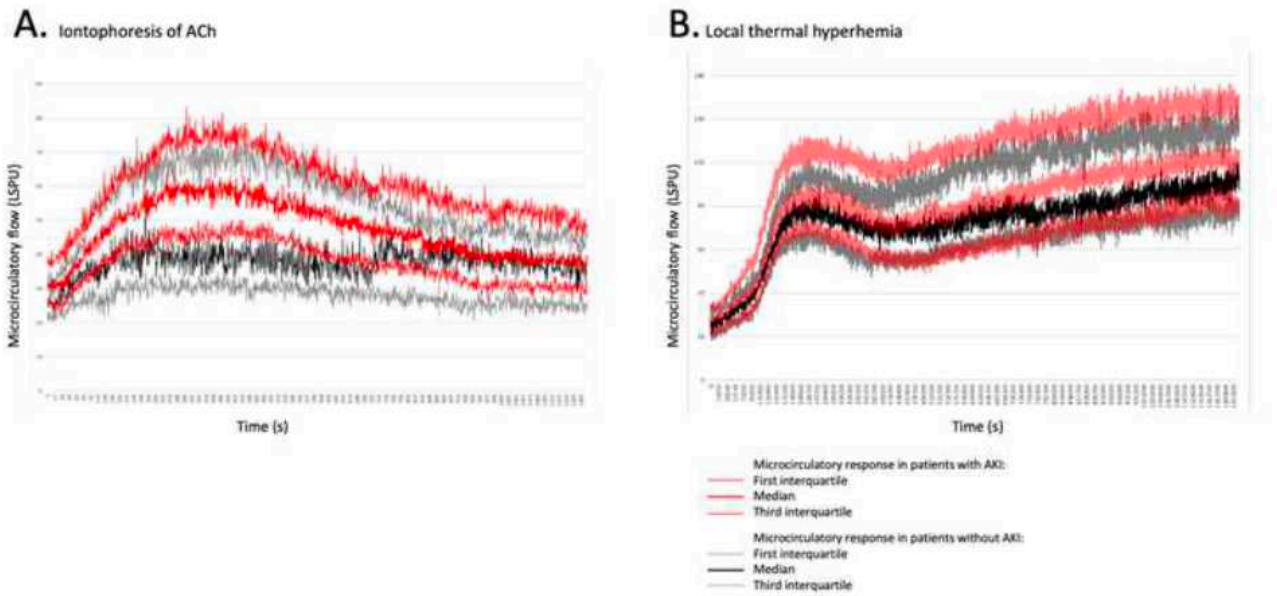
At the threshold of 32.5 LSPU, the peak amplitude of ACh had a sensitivity of 62%, and a specificity of 71% to predict postoperative AKI. In the subgroup of patients with a pre-operative iontophoresis of ACh peak > 32.5 LSPU, the proportion of organ injury was 84% compared to 59% in the subgroup of patients with a smaller ACh response ($p = 0.045$).

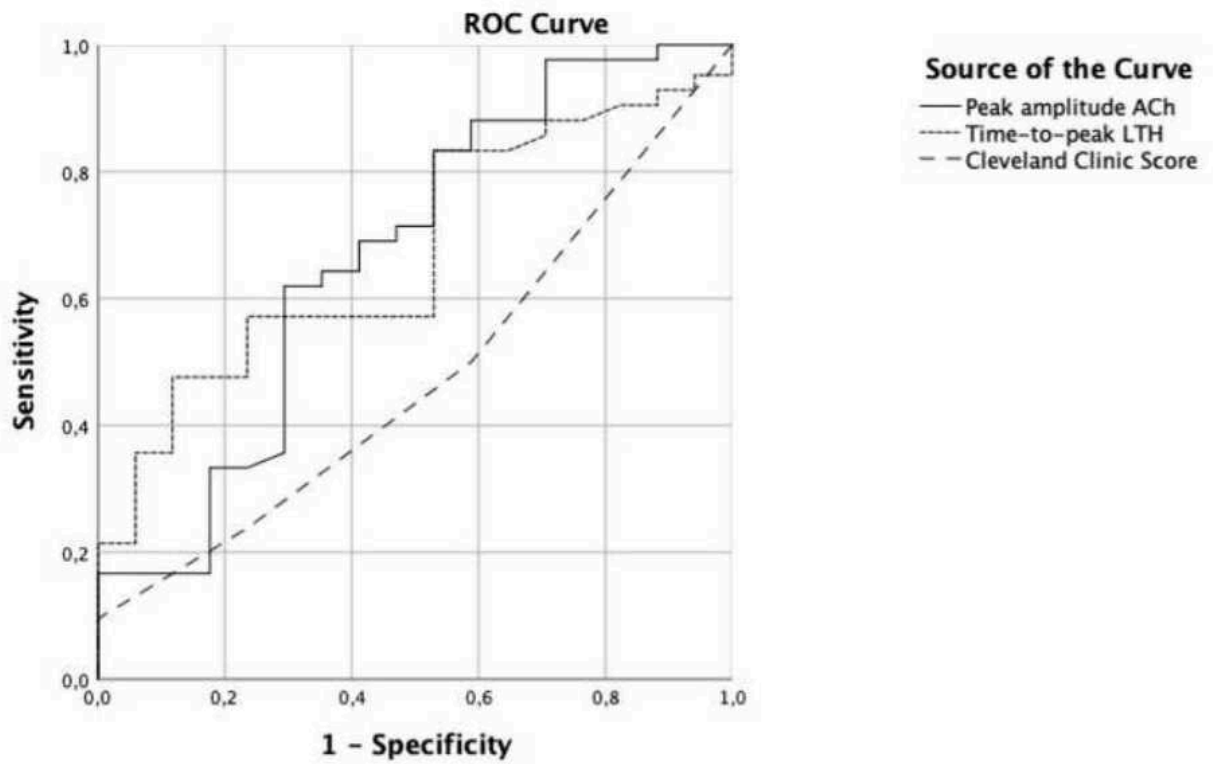
ACh: Acetylcholine. LTH: local thermal hyperemia.

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;Flow-chart_v2.pdf](#)







Supplemental Table. Patient characteristics and outcomes according to the acute kidney injury stage.

Characteristics	Total cohort	No AKI	AKI stage 1	AKI stage 2	AKI stage 3
N	60 (100)	17 (28)	15 (25)	20 (33)	8 (13)
Serum creatinine peak, $\mu\text{mol/L}$	84 [77-108]	77 [68-85]	92 [80-108]	80 [75-96]	179 [159-294]
Oliguria, n	39 (65)	0 (0)	11 (73)	20 (100)	8 (100)
Days with AKI, n	2 [0-3]	0 [0]	2 [1-2]	2 [2-3]	6 [4-8]
Body weight, kg	78 [70-91]	70 [66-85]	78 [68-85]	80 [77-93]	90 [73-91]
Body mass index (BMI)	27 [24-31]	26 [22-30]	27 [24-30]	28 [26-32]	29 [26-33]
Length of ICU stay, days	4.7 [3.9-6.1]	4.1 [3.2-5.5]	4.2 [3.8-6.1]	4.3 [3.9-5.9]	5.3 [5.1-12.5]
Length of hospital stay, days	8 [7-10]	7 [7-8]	9 [6-14]	7.5 [7-9]	12 [10-18]
Catecholamine use, days	0.5 [0.3-0.9]	0.4 [0.3-0.9]	0.5 [0.3-0.8]	0.4 [0.3-0.5]	1.1 [0.4-6.1]

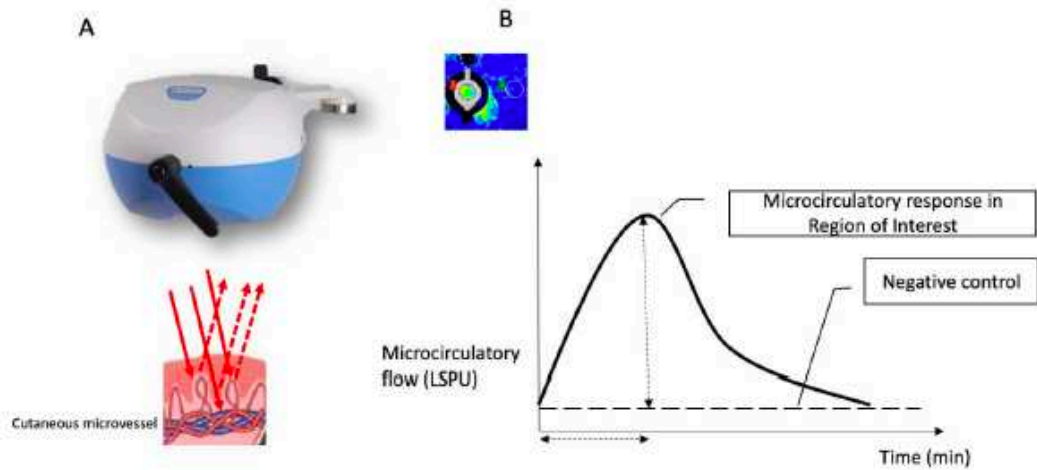
Acute kidney injury was classified according KDIGO classification. [17]

Data are expressed as median [interquartile range] or number (percentage of the entire cohort)

Oliguria was defined using KDIGO criteria ($< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for $> 6\text{h}$).

AKI: acute kidney injury.

Supplemental Figure. Measurement of cutaneous microcirculation.



A. Cutaneous blood perfusion imager. Incident light from the laser (thick red arrows) are scattered back (dotted arrows) from red blood cells flowing in the microvessels.

B. Typical dose-response vasodilatation to iontophoresis after definition of a region of interest. Recorded variables are figured by dotted arrows (peak–baseline amplitude and time-to-peak).

Revue didactique : Appréhender l'insuffisance microcirculatoire en anesthésie. (Under review).

Revue de littérature

Appréhender l'insuffisance microcirculatoire en anesthésie

Understanding the microcirculatory dysfunction in perioperative anesthesia.

S. Abrard^{1, 2, 3}

M. Jacquet-Lagrèze^{2, 4, 5}

F. Dépret^{6, 7, 8, 9}

J. Catella^{10, 11, 12, 13}

S. Henni^{3, 14}

A-C. Lukaszewicz^{1, 2, 15}

P. Guerci^{16, 17}

Affiliation

1. Service d'Anesthésie-Réanimation, Hospices Civils de Lyon, Hopital Edouard Herriot, Lyon, France.
2. Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.
3. Institut MitoVasc, INSERM 1083 - CNRS 6015, Université d'Angers, Angers, France.
4. Service d'Anesthésie-Réanimation, Hospices Civils de Lyon, Hopital Louis Pradel, Lyon, France
5. CarMeN Laboratoire, Inserm UMR 1060, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
6. Service d'anesthésie réanimation médecine péri opératoire et centre de traitement des brûlés de l'hôpital Saint-Louis, DMU Parabol, GHU-Nord, APHP, Paris, France
7. Unité Inserm U942, Hôpital Lariboisière, Paris, France
8. Université Paris Cité, Paris, France
9. Réseau INI-CRCT, Nancy, France
10. Service de Médecine Interne et Vasculaire, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, 69003 Lyon, France.
11. Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), Sorbonne, 75015 Paris, France.
12. Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69008 Lyon, France.
13. UMR 5305: Laboratoire de Biologie Tissulaire et Ingénierie Thérapeutique, CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1, Institut de Biologie et Chimie des Protéines, 69367 Lyon, France.
14. Médecine Vasculaire, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France.
15. EA 7426, Pathophysiology of Injury-Induced Immunosuppression, Hospices Civils de Lyon-Biomérieux-Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.
16. Département of Anesthesiology and Critical Care Medicine University Hospital of Nancy, Nancy, France.
17. INSERM 1116, Défaillance cardiaque aigue et chronique (DCAC), Université de Lorraine, Nancy, France.

Auteur correspondant :

Dr Stanislas ABRARD

Service d'Anesthésie-Réanimation,

Hospices Civils de Lyon, Hopital Edouard Herriot,

5 place d'Arsonval

69437 Lyon, France.

Tel : +33 4 72 11 69 44

Mail : stanislas.abrard@chu-lyon.fr

COI:

MJL is cofounder and shareholder of the DiCARTECH company that has been created to build and sell a device that measure capillary refill time. PG has been supported by LFB for travel expenses.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Résumé

L'amélioration des outils et des connaissances ont permis d'appréhender de manière fine la structure et la fonction microcirculatoire. En anesthésie, ces nouvelles connaissances comprennent deux champs d'application : la réanimation hémodynamique dans le contexte per et post-opératoire, mais également des usages spécifiques pour l'évaluation préopératoire.

Concernant la réanimation hémodynamique peropératoire, la microcirculation peut servir d'indicateur thérapeutique afin de développer une médecine personnalisée. Des données suggèrent que le monitoring de la microcirculation pourrait être utilisé pour renseigner le clinicien sur la perfusion tissulaire et guider l'expansion volémique.

Concernant les usages spécifiques à l'anesthésie, plusieurs études ont montré une association indépendante entre des paramètres microcirculatoires préopératoires et le devenir des patients. La microcirculation préopératoire pourrait être utilisée comme marqueur pronostic lors de l'évaluation préopératoire. Ainsi, chez les patients ayant des paramètres microcirculatoires préopératoires anormaux, des stratégies préventives visant à optimiser la microcirculation avant ou pendant la chirurgie tels que des programmes de préhabilitation, pourraient conduire à une diminution des dysfonctions d'organes en postopératoire. Des stratégies thérapeutiques ciblant directement la fonction microcirculatoire ont démontré qu'elles pouvaient améliorer la perfusion tissulaire.

Actuellement, l'enjeu de la recherche est de réunir les conditions afin que la microcirculation puisse être utilisée comme biomarqueur ou comme outil de monitoring en pratique clinique quotidienne. Il faudra définir les indicateurs les plus pertinents dans les différents cas d'usage, d'intégrer ces indicateurs dans des protocoles et valider que leur utilisation permette une amélioration du pronostic des patients.

Mots clés : Microcirculation, Anesthésie, Médecine périopératoire, Réanimation hémodynamique, Monitoring, Perfusion tissulaire

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Abstract

The improvement of tools and knowledge have now made possible to understand the structure and the function of the microcirculation. For the anesthesiologist, this new knowledge allows a personalized medicine through two fields of application: perioperative hemodynamic resuscitation, and specific uses in anesthesiology for preoperative evaluation.

Concerning intraoperative hemodynamic management, microcirculation can be used as a therapeutic biomarker. Data suggest that the monitoring of microcirculation could be used to provide information on tissue perfusion for establish hemodynamic targets and to guide volume expansion.

Regarding specific uses in anesthesiology, several studies have shown an independent association between preoperative microcirculatory parameters and outcomes. Preoperative microcirculation could be used as a prognostic factor during preoperative evaluation. Thus, in patients with abnormal preoperative microcirculatory parameters, preventive strategies aimed at optimizing microcirculation before or during surgery, such as prehabilitation programs, could lead to postoperative decrease in organ dysfunction. Some teams have also shown that therapeutic strategies directly targeting microcirculatory function could improve it.

Microcirculation has not been sufficiently studied to be used as a biomarker or monitoring tool in daily clinical practice. Further studies are needed to define the most relevant indicator in the various cases of use, to integrate these indicators into protocols and to validate that their use lead to decrease in terms of morbidity and mortality.

Keywords: Microcirculation, Anesthesia, Perioperative medicine, Hemodynamic resuscitation, Monitoring, Tissular perfusion.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1. Introduction

L'approche de l'hémodynamique en Anesthésie-Réanimation est essentiellement axée sur l'étude de la macrocirculation avec notamment ses déterminants principaux ; la pression artérielle et le débit cardiaque. Du fait de la simplification et de l'accessibilité des outils de monitoring, la mesure du débit cardiaque a pris une place prépondérante dans l'évaluation de l'état circulatoire peropératoire des patients et, par extension, dans l'évaluation de leur perfusion tissulaire. Cette approximation a conduit à résumer la perfusion tissulaire par la qualité de la circulation sur les grands axes vasculaires, soit la macrocirculation. Cependant, la microcirculation est un déterminant majeur de la perfusion tissulaire. En réanimation, il s'agit d'un champ de recherche extrêmement dynamique. De nombreux travaux ont montré son implication dans la genèse des lésions d'organes aboutissant à des défaillances multi-organiques grevant le devenir des patients. L'amélioration des outils et des connaissances de la microcirculation permettent aujourd'hui d'appréhender plus finement la perfusion tissulaire au niveau périphérique ou d'un organe et de se rapprocher de la cible réelle de la réanimation hémodynamique : la perfusion du lit capillaire. Il s'agit de l'unité fonctionnelle circulatoire au contact direct des cellules qui en assure les besoins énergétiques, évitant ainsi, en situation agression, d'éventuelles dysfonctions d'organe.[1]

En anesthésie, ces nouvelles connaissances comprennent deux champs d'application : (i) la réanimation hémodynamique périopératoire notamment en chirurgie lourde, et (ii) les usages spécifiques à l'anesthésie dans l'évaluation préopératoire des patients fragiles et avec des comorbidités cardiovasculaires pour la mise en place d'une stratégie protectrice. En chirurgie programmée, la période préopératoire est une opportunité unique d'évaluation de l'état clinique du patient intégrant la recherche d'une dysfonction microcirculatoire alors qu'il se présente dans une phase de stabilité de son état clinique et qu'on s'apprête à « stresser » son système cardiovasculaire. En effet, le vieillissement associé ou non à des pathologies chroniques peuvent être à l'origine d'une dysfonction microcirculatoire chronique. L'étude de la microcirculation est l'opportunité de mettre à profit ce temps préopératoire à des fins de personnalisation de la prise en charge et d'anticipation d'éventuelles complications. Le contexte périopératoire est donc précisément le champ d'actions le plus prometteur pour agir sur la microcirculation.

Cette revue de la littérature à destination de l'Anesthésiste-Réanimateur est essentiellement axée sur les connaissances issues de l'étude de la microcirculation en Anesthésie. Elle présente l'évolution et la personnalisation des objectifs de la réanimation hémodynamique peropératoire, le concept de cohérence

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

hémodynamique, les applications anesthésiques de l'étude de la microcirculation ainsi que les nouveaux outils prometteurs pour le monitoring.

2. La perfusion tissulaire comme cible hémodynamique peropératoire

Le système microcirculatoire est un organe à part entière composé des artérioles, des capillaires et des veinules. Un lit capillaire est l'unité fonctionnelle de la microcirculation composée des vaisseaux entretenant le plus de proximité avec les cellules qui composent les tissus (Figure 1).

La fonction principale de la microcirculation est d'assurer l'apport des besoins énergétiques à chaque cellule composant chaque tissu de l'organisme. La perfusion tissulaire dépend de l'équilibre entre les forces convectives (liées au gradient des pressions hydrostatique et oncotique) et diffusives (liées à la distance entre la cellule cible et le capillaire nourricier). Les capillaires sont composés d'une monocouche de cellules endothéliales recouvertes par endroit de cellules musculaires lisses, permettant régulation et échanges entre le flux sanguin et les tissus. L'endothélium représente environ 1 % du poids du corps mais couvre la surface vasculaire de 5000 m² chez un adulte.[2] Il est le siège de nombreuses fonctions endothéliales essentielles (coagulation, inflammation, immunité, vasomotricité, homéostasie). Il sert de barrière entre le sang et les tissus permettant l'homéostasie mais autorise le passage de cellules immunitaires grâce à des signaux de dangers dans le cas d'infection ou d'inflammation tissulaires par exemple. A l'état d'équilibre, l'endothélium possède une fonction anticoagulante pour faciliter le flux sanguin. Lorsqu'il est lésé, il expose le facteur tissulaire, initiateur de la cascade de la coagulation.

Concept de cohérence hémodynamique

La cohérence hémodynamique, également appelée couplage hémodynamique, exprime la dépendance entre macro- et microcirculation.[3] En situation de cohérence hémodynamique fonctionnelle, une altération des conditions hémodynamiques systémiques entraîne des anomalies microcirculatoires mais la correction de la macrocirculation est suivie d'une normalisation de la microcirculation. Ces 2 circulations évoluent donc parallèlement à l'état « couplé ». En revanche, dans certaines situations pathologiques, ce lien de cohérence entre la correction des altérations macrocirculatoires et microcirculatoires disparaît. Il existe de fait une perte de la cohérence ou découplage hémodynamique. Dans cette situation, la correction par les mesures classiques de réanimation ne permet pas de corriger la perfusion microcirculatoire donc tissulaire. On constate la persistance

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

voire l'aggravation de défaillance d'organe malgré les actions de réanimation entreprises (Figure 2). Cette situation est en particulier rencontrée dans le sepsis ou les état inflammatoires majeurs.[4]

Cette situation de perte de la cohérence hémodynamique peut être rencontrée en anesthésie, comme au cours d'une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC) par exemple.[5-7] Le traumatisme chirurgical, par l'exposition aux alarmines (ou damage associated molecular patterns, DAMPs), peut en lui-même provoquer des événements inflammatoires semblables à ceux rencontrés dans le choc septique.[8] Cette approche permet à l'anesthésiste de comprendre pourquoi le maintien de la stabilité macrocirculatoire au cours du geste chirurgical ne suffit pas à assurer une perfusion tissulaire adéquate et donc une protection des organes. Il existe alors un intérêt à rechercher des indicateurs permettant de suivre la qualité de la perfusion tissulaire. Cette situation s'est parfaitement illustrée pour le réanimateur dans le choc septique.[9]

3. Les outils d'évaluation clinique de la microcirculation

3.1. Objectiver la perfusion tissulaire

De nombreux outils sont disponibles pour l'étude de la microcirculation. Il faut considérer la perfusion tissulaire comme la résultante de la performance de la macro et de la microcirculation combinées. Dans ce système interdépendant, la microcirculation peut présenter des anomalies se traduisant par une hypoperfusion périphérique. L'insuffisance microcirculatoire n'est pas toujours la conséquence d'une anomalie macrocirculatoire et justifie donc d'un monitoring dédié.

Cette insuffisance microcirculatoire est mesurable par : (i) les techniques qui permettent de visualiser les microvaisseaux, principalement la vidéomicroscopie intravitale, qui renseignent sur l'architecture ou structure du lit capillaire. Certains indicateurs dérivés de la vidéomicroscopie, tel que le pourcentage de capillaires perfusés, la densité totale en vaisseaux, ou la vitesse des globules rouges au sein de ces capillaires apportent des informations sur un autre axe : (ii) la perfusion microtissulaire et en conséquence la fonction microcirculatoire.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

3.1.1. Analyse structurelle de la microcirculation

L'analyse structurelle de la microcirculation renseigne tout particulièrement sur les déterminants diffusif (c'est-à-dire la distance qui sépare le globule rouge circulant de la cellule composant le tissu) et convectif de la microcirculation (manière dont sont perfusés les capillaires). L'outil dont le développement est le plus avancé en anesthésie-réanimation pour l'étude structurelle de la microcirculation est la vidéomicroscopie sublinguale (Table 1). Cette technique peut montrer, chez les patients en insuffisance microcirculatoire, la présence de leucocytes activés dans les capillaires (rolling), une diminution de la densité de capillaire perfusés et une hétérogénéité de perfusion avec coexistence de zones faiblement perfusées et de zones où est relevée une hypervélocité des hématies au sein des capillaires pouvant constituer un shunt artério-veineux.[10-14]

3.1.2. Analyse fonctionnelle de la microcirculation

La fonction microcirculatoire est étudiée par le biais d'indicateurs de perfusion du lit capillaire. La qualité de la perfusion tissulaire peut en premier lieu être étudiée au niveau local, ciblée sur un lit capillaire précis (vidéomicroscopie sublinguale par exemple). Les informations apportées peuvent alors renseigner sur les forces convectives (c'est-à-dire le flux faisant avancer le globule rouge) et diffusive (permettant la diffusion de l'oxygène dans le tissu) permettant un diagnostic des déterminants de la fonction microcirculatoire dans le territoire observé. Mais elle peut aussi être mesurée au niveau systémique à l'aide d'indicateurs globaux qui reflètent la somme des lits capillaires de l'organisme (PCO₂ gap par exemple). L'information est alors moins riche (mesure d'un paramètre unique) mais peut être combinée avec d'autres mesures. On peut également utiliser les différents indicateurs de perfusion pour mesurer la réponse à un test de la vasoréactivité (test de clampage ou de chauffage par exemple), ce qui offre des informations sur la capacité d'adaptation de la microcirculation.

Les principaux indicateurs systémiques de la fonction microcirculatoire en pratique clinique sont le taux de lactate plasmatique et la saturation veineuse en oxygène (SvO₂). La mesure répétée du taux de lactate artériel a été proposée comme le reflet du métabolisme anaérobie, et comme mesure de l'inadéquation entre la perfusion et les besoins tissulaires. Cependant, ce suivi souffre de nombreuses limites. Il nécessite des prélèvements réguliers et n'est le reflet que de la balance entre la production et l'élimination du lactate. Le métabolisme anaérobie n'est qu'une des sources potentielle de production du lactate dans le sang.[15] Dans ces conditions, une ascension du

1
2
3
4 taux de lactate, entre deux mesures, au cours d'une réanimation, n'est pas pathognomonique d'un échappement
5 aux thérapeutiques hémodynamiques instaurées. La concentration veineuse en oxygène et la SvO₂ ont été utilisées
6 pour refléter l'équilibre entre l'apport systémique d'oxygène et sa consommation. Il a été démontré que la SvO₂
7 est corrélée avec "autres paramètres hémodynamiques (débit cardiaque, gradient véno-artériel en CO₂).
8 Logiquement, de multiples essais cliniques intégrant un algorithme visant à optimiser la SvO₂ ont été menés, Ils
9 n'ont pas permis de réduire la mortalité.[16] La difficulté réside dans le fait que la valeur normale de la SvO₂ est
10 incertaine. Les shunts microcirculatoires et le dysfonctionnement mitochondrial au niveau cellulaire peuvent tous
11 deux augmenter la SvO₂ à un niveau supranormal, ce qui est également associé à une augmentation de la
12 mortalité.[17] La SvO₂ est donc un indicateur systémique sur lequel la microcirculation a une influence sans qu'il
13 n'y ait pour autant de corrélation entre la SvO₂ et la perfusion tissulaire mesurée au niveau local.[18] Cet indicateur
14 n'est pas utilisable en tant que cible thérapeutique. L'exemple le plus parlant est celui d'une SvO₂ ayant une valeur
15 normale voir supra normale au cours d'un état de choc septique réanimé alors qu'il existe des anomalies
16 microcirculatoires notables.

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31 Les indicateurs locaux renseignent notamment le praticien sur le flux des globules rouges (laser Doppler), la
32 saturation tissulaire en oxygène (StO₂) ou sur la part pulsatile et non-pulsatile du signal de pléthysmographie (index
33 de pulsativité, IP) (Table 1). Des anomalies de ces indicateurs peuvent témoigner d'une insuffisance
34 microcirculatoire à l'origine d'une inadéquation de la perfusion tissulaire avec les besoins locaux pouvant entraîner
35 des complications postopératoires.[5,19,20] Ces situations sont associées à de multiples affections aiguës allant
36 des défaillances d'organes à l'ischémie myocardique en passant par des difficultés de cicatrisation.[10] Il existe
37 cependant des situations pathologiques d'hétérogénéité de la perfusion des différents tissus. Une étude localisée
38 de la microcirculation peut être prise à défaut si elle n'est pas confrontée à des indicateurs systémiques.

39
40
41
42
43
44
45
46
47
48 La perfusion cutanée est un excellent reflet de la perfusion tissulaire. L'apparition de marbrures renseigne de
49 manière sensible le clinicien sur la perfusion tissulaire du patient. De la même manière, le temps de recoloration
50 cutané (TRC) qui mesure la vitesse de recoloration de la peau après application d'une pression manuelle, reste un
51 moyen très facile à mettre en œuvre pour des mesures répétées au lit du patient. Dans une étude prospective
52 incluant 111 patient en post opératoire de chirurgie abdominale majeure, les altérations de la perfusion
53 périphérique (définies comme TRC>4,5 secondes et/ou un IP<1,4 et/ou un gradient de température avant-bras au
54 bout du doigt >2°C) ont été associées au développement de complications sévères, indépendamment de

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

l'hémodynamique systémique.[21] La mesure de l'index de perfusion (IP) du signal de SpO₂ semble prometteur comme indicateur chiffré et continu de la perfusion tissulaire.[22] Dans une étude rétrospective incluant 1338 patients à haut risque chirurgical, une valeur de PI peropératoire ≤ 0.5 ou 1.5 était associée à une augmentation de l'incidence de complications post opératoires sévères et de la mortalité (OR 1.79, IC95% 1.02 à 1.09 ; p=0.02 et OR 1.65, IC95% 1.20 à 2.27 ; P=0.002, respectivement).[23]

3.1.3. Objectiver la vasoréactivité tissulaire

Il peut être difficile de tirer des informations d'une mesure statique à l'état de base de la perfusion tissulaire, quelle que soit la méthode, sur un organisme au repos, bien portant. Il y a deux raisons à cela : (i) la microcirculation peut sembler normale au repos mais être dans un état de compensation et (ii) la plupart des méthodes décrites ci-dessus qui n'ont pas de valeurs normales définies, celles-ci étant propres à chaque individu. Dans ces conditions, on utilise des échelles relatives où la valeur à l'état de basal sert de référence mais n'a donc pas de signification clinique propre. Le principe de ces méthodes est d'exposer la microcirculation à un stimulus local calibré et de mesurer la réponse microcirculatoire. De tels tests peuvent être réalisés en condition d'état clinique stable (ou basal) afin démasquer une réponse microcirculatoire pathologique alors que l'état de basal semblait fonctionnel ; et en contexte pathologique afin d'explorer l'atteinte de la capacité d'adaptation fonctionnelle de la microcirculation. L'étude de la vasoréactivité fait appel à la réalisation de tests utilisant un stimulus biochimique (acétylcholine, nitroprussiate) ou physique (chaleur, ischémie) afin de provoquer une réaction vasculaire, souvent une vasodilatation. L'impact de ce stimulus sur la perfusion tissulaire est enregistré par une méthode d'étude fonctionnelle décrite dans le Tableau 1.

Le test le plus simple et accessible en clinique, est le test vaso-occlusif [29] Au cours de ce test, un membre est placé en ischémie pour une courte période (3 à 5 min). La reperfusion est accompagnée d'une hyperhémie réactionnelle postocclusive, principalement dépendante de l'endothélium que l'on peut mesurer par Spectroscopie proche infrarouge (NIRS) tissulaire ou variation de l'index du signal de pulsatilité notamment. Mesurée à l'aide d'un échodoppler vasculaire, la vasodilatation observée sur les artères d'amont et d'aval de la zone d'ischémie est appelée vasodilatation médiée par le flux (FMV).

1
2
3
4 Un autre test consiste à appliquer localement une source de chaleur. L'hyperhémie cutanée locale à la chaleur
5 a été précisément décrite.[31] Elle comporte typiquement en laser-Doppler une réponse en vasodilatation
6 biphasique. Un premier pic est dépendant de la réponse nerveuse autonome suivi d'un plateau plus tardif dépendant
7 de l'endothélium par la voie du NO.[29] Cette technologie a été utilisée en anesthésie pour mettre en évidence une
8 diminution de la réactivité microcirculatoire au cours de la CEC chez 30 patients bénéficiant d'un pontage
9 coronarien.[32] Dans cette étude, le flux laser-Doppler basal restait inchangé durant la période périopératoire mais
10 l'hyperhémie cutanée locale et la pression artérielle moyenne chutaient significativement au cours de la CEC.
11 Compte tenu d'une conductance vasculaire stable au cours de la CEC, les auteurs concluaient à l'absence
12 d'altération de la perfusion tissulaire. La mise en œuvre de mécanismes compensateurs engageant la réactivité
13 microcirculatoire explique probablement le maintien de la perfusion tissulaire au prix d'une réduction de la réponse
14 à la chaleur dans cette étude.
15

16
17 L'injection locale de molécules vasoactives n'est pas possible car l'injection en elle-même provoque une
18 réaction vasculaire. En revanche, les techniques de microdialyse ou d'iontophorèse (électrophorèse à la surface de
19 la peau) permettent l'infusion de molécules d'intérêt de manière peu ou non invasive. L'application sublinguale a
20 également été décrite.[33] Ainsi l'observation d'une réponse endothélium dépendante (acétylcholine) ou
21 indépendante (nitroprussiate) est possible. Ces méthodes demandent un matériel spécifique uniquement disponible
22 en recherche pour le moment.
23
24

25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 3.2. Étude peropératoire de la microcirculation 41

42
43 Lors de sédations procédurales pédiatriques, dès les 3 premières minutes après injection de propofol, des
44 modifications de la perfusion tissulaire concomitantes de l'effet macrocirculatoire peuvent être observées.[34] En
45 vidéomicroscopie sublinguale, la densité totale de vaisseaux et de vaisseaux perfusés augmentaient respectivement
46 de 12% ($P = 0,018$) et 16% ($P = 0,018$) de manière simultanée à la diminution de la pression artérielle moyenne
47 de 15% ($P = 0,028$). L'index de flux microcirculatoire restait quant à lui stable.
48
49
50
51

52
53 Flick *et al.* ont montré chez 120 patients de chirurgie programmée non cardiaque que la microcirculation
54 sublinguale mesurée toutes les 30 minutes pendant l'intervention chirurgicale variait considérablement d'un
55 individu à l'autre. Globalement, les premières modifications intervenaient à l'induction, avant l'incision
56 chirurgicale, avec une augmentation de la densité totale des vaisseaux et une diminution de la vitesse des globules
57
58
59
60
61

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

rouges ainsi que de la proportion de vaisseaux perfusés sous anesthésie générale.[35] La survenue, en peropératoire de prostatectomie ouverte, d'un saignement modéré avec nécessité de soutien hémodynamique par noradrénaline n'entraînaient pas d'anomalies objectivables de la microcirculation sublinguale.[36] Dans cette situation, la cohérence hémodynamique entre la macrocirculation et l'index de flux microcirculatoire était conservée. La perfusion tissulaire des patients retrouvait son niveau préopératoire dans les 2 heures suivant la fin de l'intervention.

En chirurgie cardiaque, les études de vidéomicroscopie sublinguale lors de chirurgies sous CEC ont montré une diminution de la perfusion tissulaire significative et durable en postopératoire lorsque la CEC était non pulsatile. Ces anomalies n'étaient pas retrouvées dans les chirurgies sans CEC.[37-39] La réactivité endothéliale mesurée par NIRS au cours d'un test de vaso-occlusion était également altérée à la fin d'une chirurgie cardiaque ou aortique et cette altération persistait à J1 chez les patients présentant des complications.[40] Ce résultat était confirmé par un test d'hyperhémie thermique en laser-Doppler qui retrouvait également une baisse de la réactivité vasculaire per-CEC.[32]

Ainsi, plusieurs études se sont intéressées à l'évolution spontanée de la microcirculation en peropératoire. Les résultats sont divergents en fonction de nombreux facteurs tels que le patient, le type de chirurgie ou la technique et le site d'étude. Dans ces études, la cohérence hémodynamique entre la macro et la microcirculation était le plus souvent préservée en chirurgie non cardiaque.[35,36] Pour la chirurgie cardiaque, le recours à la CEC conduisait fréquemment à une perte de cohérence.[5,39] Il n'est pas exclu que des chirurgies lourdes, responsables d'un traumatisme chirurgical important associé à une attrition cellulaire massive conduisent à une réaction inflammatoire systémique avec une perte de cohérence hémodynamique similaire au sepsis.[41] De plus, le rôle du remplissage vasculaire massif dans ces chirurgies est encore incertain. Le lien entre insuffisance microcirculatoire et augmentation de la perméabilité de la barrière vasculaire reste à établir formellement.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

4. L'étude de la microcirculation en anesthésie

4.1. La microcirculation préopératoire comme marqueur pronostique

Il y a dans la pratique de l'anesthésie une situation singulière liée au fait que le patient rencontre le clinicien en amont de l'intervention qui représente l'épisode aigu, critique, mettant en jeu la réponse circulatoire du patient. Ceci va conduire à des cas d'usage spécifiques de l'évaluation microcirculatoire que nous allons décrire. Les outils objectivant, en préopératoire, le risque périopératoire d'un patient permettraient d'adapter la prise en charge, le parcours du patient et son information éclairée.[42] La consultation préanesthésique a pour but d'évaluer l'état général du patient, l'impact de ses comorbidités et ses capacités à répondre au stress chirurgical. Cette consultation constitue une opportunité dans l'anticipation des problématiques postopératoires, la définition précise de la balance bénéfico-risque dont l'évaluation est une préoccupation majeure du couple anesthésiste-chirurgien, l'information du patient et le choix de la meilleure filière postopératoire. Toutes les chirurgies ne s'accompagnent pas d'une dysfonction microcirculatoire, en particulier quand la macrocirculation est conservée (situation de cohérence hémodynamique conservée).[35] Il existe néanmoins des données documentant, dans plusieurs types de chirurgies, une altération microcirculatoire en peropératoire et son association avec des suites postopératoires grevées d'une augmentation de la morbi-mortalité.[5,20] Il est supposé que l'état de la microcirculation en préopératoire, conditionne la capacité de celle-ci à maintenir une perfusion tissulaire adéquate au cours de la chirurgie. La littérature a mis en évidence que la réactivité microcirculatoire est la résultante de nombreux paramètres notamment de pathologies chroniques telles que le diabète, l'hypertension et l'insuffisance rénale chronique.[43,44] L'âge est également impliqué dans l'altération de la réponse endothéliale.[45]

La mesure de la réactivité microcirculatoire, après un stimulus calibré, chez un individu donné, pourrait être qualifiée de réserve fonctionnelle microcirculatoire. Dans ce cadre, l'étude de la réactivité microcirculatoire endothéliale a fait l'objet de publications en chirurgie vasculaire avec des résultats prometteurs pour une évaluation pronostique. Dans une étude prospective incluant 199 patients avant une chirurgie vasculaire, Gokce *et al.*[46] ont effectué un test de vaso-occlusion avec un brassard positionné au niveau du bras et ont analysé l'hyperémie réactionnelle par vasodilatation de l'artère après dégonflage à l'aide d'un Doppler vasculaire. Ils ont trouvé une

1
2
3
4 forte association entre l'altération préopératoire de la FMV et les événements cardiovasculaires majeurs
5 postopératoires pendant la période de suivi (médiane à 390 jours de suivi ; 1-1020 jours) alors que la vasodilatation
6 endothélium-indépendante à la nitroglycérine était similaire dans les deux groupes. Dans le modèle de Cox, les
7 prédicteurs indépendants d'événements comprenaient l'âge, la lourdeur de la chirurgie et une fonction endothéliale
8 de l'artère brachiale altérée ($P = 0,002$). Le risque postopératoire d'événements cardiovasculaires majeurs était
9 environ neuf fois plus élevé chez les patients dont la FMV était comprise dans les deux tiers inférieurs (OR 9,5 ;
10 IC à 95 % de 2,3 à 40). Dans une autre étude, McIlroy *et al.* [47,48] se sont intéressés au dysfonctionnement
11 préopératoire de l'endothélium en chirurgie non cardiaque à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé. Ils ont
12 inclus de manière prospective 218 patients et ont évalué l'hyperémie réactionnelle postocclusive par tonométrie
13 artérielle périphérique (EndoPAT-2000, Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israël). Une association était retrouvée
14 entre la dysfonction de l'endothélium préopératoire et les lésions myocardiques postopératoires (troponinémie $>$
15 $0,4 \mu\text{g/l}$ au troisième jour) mais pas avec la survenue d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire. Ces méthodes
16 de mesure de l'hyperémie réactionnelle postocclusive (Doppler et tonométrie) ne se sont pas développées et les
17 appareils ne sont pas disponible dans la plupart des centres. Plus récemment, dans une cohorte prospective incluant
18 60 patients de chirurgie cardiaque sous CEC, valvulaire ou coronarienne programmée, la réactivité
19 microcirculatoire, induite par acétylcholine (vasodilatation endothélium dépendante) et mesurée par laser speckle
20 (correspond à un laser-Doppler 2Dimensions) a été étudiée. Cette étude a montré que les patients qui présentaient
21 une dysfonction d'organe postopératoire (définie par un score Sequential Organe Failure Assessment [SOFA] $>$ 3
22 à 48h) avaient des caractéristiques de réponse endothéliale différentes de ceux qui ne présentaient pas de
23 dysfonction d'organe postopératoire. [49] En effet, les patients qui présentaient une dysfonction d'organe en
24 postopératoire présentaient une vasodilatation à l'acétylcholine dont le pic était atteint plus tardivement que les
25 autres patients (133 s [104–156] vs 98 s [76–139], $P=0,016$). Le temps pour atteindre le pic de vasodilatation était
26 indépendamment associé à la survenue de dysfonction d'organe dans un modèle multivarié prenant en compte les
27 autres facteurs de risque de complication postopératoire (OR 4.81, IC95% 1.16 à 19.94, $P=0,030$). Lorsqu'il était
28 comparé au score de d'évaluation du risque de mortalité usuel en chirurgie cardiaque (EuroSCORE II), les deux
29 modèles étaient équivalents.
30
31

32 Ces exemples suggèrent que l'évaluation de la réserve fonctionnelle microcirculatoire par le truchement de la
33 réactivité du lit vasculaire des patients aurait un intérêt pour évaluer le risque d'insuffisance microcirculatoire lors
34

1
2
3
4 du stress chirurgical afin de mettre en place des stratégies pour éviter la survenue de dysfonctions d'organes ou de
5 complications cardio-vasculaires.
6

7 8 9 4.2. Guider la réanimation hémodynamique peropératoire

10
11
12 Toute la difficulté lors de la conduite d'une réanimation hémodynamique basée sur la macrocirculation est
13 d'établir et d'individualiser les objectifs de cette réanimation. L'attitude la plus commune est de fixer un objectif
14 de pression artérielle moyenne de 65 mmHg pour la quasi-totalité des patients. Bien qu'elle tienne peu compte de
15 la variabilité individuelle, elle est encore la stratégie la plus appliquée et la plus simple avec un recours à un
16 monitoring du débit cardiaque dans seulement 34% des chirurgies à risque.[50,51] Ce seuil de pression artérielle
17 moyenne de 65 mmHg est à considérer comme une borne de sécurité plutôt qu'un réel objectif. En effet, les
18 complications, en particulier rénales, sont plus fréquentes chez les patients ayant subi une hypotension
19 peropératoire inférieure à ce seuil.[52] Le choix d'un objectif de pression similaire à la pression artérielle
20 préopératoire permet d'en diminuer l'incidence.[53] Cependant, les limites d'une stratégie basée uniquement sur
21 la pression artérielle sont liées à la difficulté de choisir les moyens d'atteindre la pression ciblée, entre expansion
22 volémique, vasoconstricteurs ou inotropes. Une stratégie plus avancée consiste à diriger la réanimation
23 hémodynamique sur les données d'un monitoring du débit cardiaque. Cette stratégie provenant de la « goal
24 directed therapy (GDT) »[54] recherche une optimisation du débit cardiaque c'est-à-dire jusqu'à atteindre
25 l'augmentation maximale de chacun de ses déterminants. Dans une méta analyse publiée en 2019 incluant 65
26 études contrôlées randomisées et 9308 patients, l'utilisation du stratégie d'hémodynamique GDT était associée à
27 une réduction du risque d'insuffisance rénale aiguë post opératoire (OR 0.74, IC95% 0.62 à 0.87).[55] La limite
28 de cette stratégie est liée à l'absence de définition du débit cardiaque optimal pour chaque patient. Il y a un risque
29 d'incrémentations des thérapeutiques conduisant en quelque sorte à une sur-optimisation non justifiée par l'état
30 clinique du patient, et exposant dans certain cas à une iatrogénie telle que la surcharge hydro-sodée et la
31 dégradation de la paroi endothéliale.[56,57]

32
33
34 Choisir un chiffre de pression ou un débit cardiaque comme objectif de réanimation hémodynamique suppose
35 que ces deux mesures hémodynamiques, réalisées au niveau de vaisseaux de gros calibre reflètent la perfusion
36 tissulaire. Cette assertion repose sur l'hypothèse d'une cohérence hémodynamique conservée. Effectivement,
37 lorsque le protocole d'optimisation hémodynamique permet l'augmentation du flux microcirculatoire, il est associé
38

1
2
3
4 à une réduction de la défaillance des organes sans être nécessairement associé à des différences substantielles dans
5 l'hémodynamique globale comme l'ont montré Trzeciak *et al.*[58] Il n'existe pas de test validé pour la recherche
6 de la cohérence hémodynamique. Une diminution du score de marbrures ou du TRC après une action
7 hémodynamique (test de remplissage, augmentation d'amine ou d'inotrope) suggère fortement la présence d'un
8 couplage hémodynamique. Comme dans l'étude ANDROMEDA SHOCK[59], qui comparait deux stratégies de
9 réanimation chez des patients en choc septique, l'une visant une normalisation ou une diminution de la lactatémie,
10 la seconde visant une normalisation du TRC indépendamment de la diminution ou non de la lactatémie. La stratégie
11 visant la normalisation du TRC était associée à un meilleur pronostic ainsi qu'à l'utilisation de volumes de
12 remplissage et de doses de catécholamines plus faibles (Figure 2B).[60] Cependant, il existe, pour l'anesthésiste,
13 une incertitude concernant la latence et le caractère tardif de ces indicateurs cutanés, dont l'accessibilité, sous les
14 champs opératoire, n'est pas garantie.

27 4.3. Guider l'expansion volémique peropératoire

30 L'étude de la microcirculation pourrait guider l'expansion volémique. Les données disponibles en réanimation
31 qui montrent, après expansion volémique, chez les patients présentant une hypoperfusion tissulaire, une
32 amélioration microcirculatoire ainsi qu'une amélioration de la fonction des organes indépendantes de l'état
33 hémodynamique (situation de découplage), sont reproduites en anesthésie.[61] Lors d'une chirurgie abdominale
34 majeure, Bouattour *et al.*[62] ont démontré une altération de la microcirculation chez les patients présentant une
35 pré-charge dépendance (variation de la pression pulsée >13%) qui se corrigeait après remplissage vasculaire. Ces
36 résultats ont été confirmés dans une étude au bloc opératoire de chirurgie digestive lourde
37 (duodéno pancréatectomie, gastrectomie, colectomie) chez vingt-quatre patients qui avaient un monitoring de la
38 StO₂ musculaire en NIRS et une analyse des variations de la StO₂ au cours d'un test d'occlusion vasculaire
39 standardisé.[27] Ces mesures étaient effectuées après l'induction de l'anesthésie (mesure de référence) et avant /
40 après chaque test de remplissage réalisé lorsque les patients présentaient les critères de précharge dépendance
41 évaluée par la variation de pression pulsée ou la variation du volume d'éjection systolique. Il est apparu que les
42 patients hypovolémiques présentaient une diminution de la pente de resaturation tissulaire alors même que leur
43 débit cardiaque n'était pas significativement différent de sa valeur de référence en début d'intervention (situation
44 de découplage). Après un test de remplissage, la vitesse de resaturation tissulaire augmentait de 62% lorsque le
45 patient avait été macro-hémodynamiquement répondeur (augmentation du débit cardiaque > 15%) (couplage

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

conservé). Cependant elle augmentait tout de même de 26% lorsque le patient n'avait pas été répondeur sur la mesure du débit cardiaque. Cette amélioration de la réactivité microcirculatoire était découplée des données de la macrocirculation. Dans une dernière étude, la réponse à un test de remplissage était prédictible par l'étude de la variation de la perfusion tissulaire. Ainsi, une diminution de 27 % du TRC au cours d'un test de levé de jambe passif permettait de prédire une amélioration de la perfusion tissulaire (diminution du TRC de 25%) après remplissage avec une sensibilité de 87 % [IC 95 %, 73-100] et une spécificité de 100 % [IC 95 %, 74-100].[63]

Ces exemples illustrent l'inconstance de la cohérence hémodynamique et l'intérêt du monitoring de la microcirculation pour la décision de réalisation d'une expansion volémique (Figure 2A). Il n'existe cependant pas d'outil automatisé et validé pour utiliser ces indicateurs en pratique clinique. Il existe également des limites inhérentes aux particularités anesthésiques, l'accès aux doigts, aux genoux peut être entravé par les champs opératoires. Il n'existe pas de protocole validé utilisant le TRC ou les marbrures en combinaison avec les indicateurs macrocirculatoires pour guider une réanimation hémodynamique, en revanche il semble tout à fait licite de poursuivre une thérapeutique hémodynamique lorsque celle-ci s'accompagne d'une diminution du TRC ou d'une régression des marbrures.

5. Perspectives

Une meilleure compréhension de la microcirculation et de son implication dans les événements cliniques de la période périopératoire devrait permettre de développer une médecine personnalisée.

5.1. Lors de la consultation : la microcirculation préopératoire basale comme marqueur pronostique

Des études ont montré la faisabilité et l'intérêt d'une évaluation préopératoire de la réserve fonctionnelle microcirculatoire, par la mise en évidence d'une association entre certains paramètres microcirculatoires préopératoires et les devenir des patients. A l'avenir, la recherche d'une dysfonction endothéliale préopératoire pourrait être un élément de l'évaluation préopératoire, comme le sont la mesure de la pression artérielle et l'électrocardiogramme. Des travaux sont nécessaires sur le sujet afin de déterminer quels sont les paramètres microcirculatoires les plus informatifs. Il sera également important d'évaluer l'apport de cet élément dans la décision clinique. Cette évolution permettra-t-elle de mieux évaluer la balance bénéfice-risque à l'intervention, et

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

dans les situations défavorables, des interventions peu invasives permettront-elles d'améliorer la morbi-mortalité des patients à l'échelle individuelle et de la population ? (Tableau 2) Un exemple d'intégration des paramètres microcirculatoires préopératoires dans le parcours pré- et per-opératoire est proposé Figure 2C.

5.2. La microcirculation comme cible thérapeutique

La perspective d'utilisation de l'étude de la microcirculation en peropératoire est double, pour guider l'expansion volémique et renseigner le clinicien sur la perfusion tissulaire. Il convient de développer les outils et les procédures d'optimisation et de les valider pour les rendre accessibles aux cliniciens (Tableau 2). Un protocole simple de gestion hémodynamique peropératoire pourrait, lors de l'apparition de signes d'hypoperfusion tissulaire, proposer la réalisation d'un test dynamique afin de juger de l'adaptation de la volémie à la perfusion tissulaire (Figure 2A). Au cours de l'intervention, un monitoring microcirculatoire pourrait indiquer au clinicien la fenêtre individuelle de valeurs de pression artérielle et/ou de débit cardiaque pour une perfusion tissulaire ou la réactivité microcirculatoire optimisée et éviter le remplissage excessif (Figure 2B). Les modalités sont encore largement à définir.

5.3. L'optimisation de la microcirculation comme stratégie de prévention du risque opératoire

Une perspective est d'agir directement sur la microcirculation. Il s'agit de stratégies ciblant directement la fonction microcirculatoire dans le but de l'améliorer. Le rôle de la microcirculation en préopératoire n'est pas encore clair entre marqueur et facteur pronostique. Il a été démontré plus haut que la microcirculation était un marqueur pronostique en anesthésie mais il n'est pas exclu qu'il puisse également être un facteur sur lequel nous pourrions agir dès la période préopératoire. La construction d'une stratégie préventive visant à optimiser la microcirculation avant la chirurgie chez les patients ayant des paramètres microcirculatoires préopératoires anormaux serait une avancée majeure. Les programmes de préhabilitation pourraient ainsi inclure une amélioration de la réactivité microcirculatoire dans leurs cibles (Figure 2C). Les thérapeutiques ciblées administrées en peropératoire chez les patients à risque pourraient également être bénéfiques pour la fonction microcirculatoire. Dans cette indication plusieurs thérapeutiques (antioxydants, analogues de prostaglandines, stabilisateurs endothéliaux,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

pré conditionnement ischémique) ont montré une amélioration des fonctions microcirculatoires dans des situations d'agression aiguë (sepsis, ischémie-reperfusion, choc hémorragique).[64–67] Ce sont autant de pistes a explorer.

6. Conclusion

Cette revue présente les résultats des travaux disponibles à l'heure actuelle portant sur l'étude de la microcirculation en médecine périopératoire. Elle propose une sélection d'études destinées à l'anesthésiste-réanimateur afin de comprendre les nouvelles connaissances sur le sujet et leurs perspectives d'application en anesthésie. Il existe une grande diversité de travaux s'intéressant à l'étude de la structure ou de la fonction microcirculatoire. Ces travaux, présentés dans la revue, vont dans le sens de l'existence d'un continuum entre le terrain clinique, l'état de la microcirculation, le déroulement du périopératoire et la fonction des organes en postopératoire. Il existe également une interdépendance complexe entre macrocirculation et microcirculation par le biais de la cohérence hémodynamique. De nombreuses perspectives d'applications sont ainsi apparues pour l'évaluation préopératoire des patients, l'individualisation des objectifs hémodynamiques et de l'expansion volémique.

Ce tableau ne doit pas faire oublier le chemin qui reste à parcourir avant de pouvoir utiliser la microcirculation dans la pratique clinique quotidienne. La microcirculation n'a pas encore été suffisamment étudiée dans le contexte périopératoire pour être utilisée comme biomarqueur ou proposer un outil de monitoring. L'étude de la microcirculation en anesthésie a du retard par rapport à la réanimation alors que c'est précisément dans cette discipline que le champ d'actions est le plus prometteur. Il faut encore définir les indicateurs le plus pertinents dans les différents contextes, intégrer ces indicateurs dans des stratégies et enfin, valider que leur utilisation apporte un bénéfice en termes de morbi-mortalité pour le patient.

7. Références

- [1] Siegenthaler N, Giraud R, Assouline B, Bendjelid K. Perfusion tissulaire en réanimation. *Anesthésie & Réanimation* 2020;6:199–206. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2020.01.004>.
- [2] Yoshimoto M, Yoder MC. Birth of the blood cell. *Nature* 2009;457:801–3. <https://doi.org/10.1038/457801a>.
- [3] Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015;19:S8. <https://doi.org/10.1186/cc14726>.
- [4] De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2013;41:791–9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182742e8b>.
- [5] De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1396–403. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.07.002>.
- [6] Dekker NAM, Veerhoek D, Koning NJ, Leeuwen ALI, Elbers PWG, Brom CE, et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2019;74:609–18. <https://doi.org/10.1111/anae.14577>.
- [7] den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, van Domburg RT, Hofland J, Lüthen C, et al. Impaired sublingual microvascular perfusion during surgery with cardiopulmonary bypass: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:129–34. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.046>.
- [8] Balogh ZJ, Reumann MK, Gruen RL, Mayer-Kuckuk P, Schuetz MA, Harris IA, et al. Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries. *The Lancet* 2012;380:1109–19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60991-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60991-X).
- [9] Bakker J, Ince C. Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock. *Current Opinion in Critical Care* 2020;26:267–72. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000729>.
- [10] Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K. Predictive value of blood flow in the gastric tube in anastomotic insufficiency after thoracic esophagectomy. *World J Surg* 2002;26:1319–23. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6366-9>.
- [11] Koning NJ, Simon LE, Asfar P, Baufreton C, Boer C. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H967-75. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00397.2014>.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
- [12] Büchele GL, Ospina-Tascon GA, De Backer D. How microcirculation data have changed my clinical practice. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:324–31. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3280c1e5c5>.
- [13] Uz Z, Ince C, Shen L, Ergin B, van Gulik TM. Real-time observation of microcirculatory leukocytes in patients undergoing major liver resection. *Sci Rep* 2021;11:4563. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83677-0>.
- [14] Uz Z, van Gulik TM, Aydemirli MD, Guerci P, Ince Y, Cuppen D, et al. Identification and quantification of human microcirculatory leukocytes using handheld video microscopes at the bedside. *J Appl Physiol* (1985) 2018;124:1550–7. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00962.2017>.
- [15] Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* 2019;45:82–5. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>.
- [16] Ho KM. Pitfalls in Haemodynamic Monitoring in the Postoperative and Critical Care Setting. *Anaesth Intensive Care* 2016;44:14–9. <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400104>.
- [17] Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multicenter Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO₂) as a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Annals of Emergency Medicine* 2010;55:40–46.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.08.014>.
- [18] Bansch P, Flisberg P, Bentzer P. Changes in the sublingual microcirculation during major abdominal surgery and post-operative morbidity: Microcirculation and outcome after surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:89–97. <https://doi.org/10.1111/aas.12204>.
- [19] Ince C, Ertmer C. Hemodynamic coherence: Its meaning in perioperative and intensive care medicine. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2016;30:395–7. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2016.11.004>.
- [20] Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med* 2009;35:671–7. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1325-z>.
- [21] van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, van der Valk RJ, Lima A, Bakker J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care* 2014;18:R114. <https://doi.org/10.1186/cc13905>.
- [22] Coutrot M, Dudoignon E, Joachim J, Gayat E, Vallée F, Dépret F. Perfusion index: Physical principles, physiological meanings and clinical implications in anaesthesia and critical care. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2021;40:100964. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100964>.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- 78 [23] Agerskov M, Thusholdt ANW, Holm-Sørensen H, Wiberg S, Meyhoff CS, Hojlund J, et al. Association of
79 the intraoperative peripheral perfusion index with postoperative morbidity and mortality in acute surgical
80 patients: a retrospective observational multicentre cohort study. *British Journal of Anaesthesia*
81 2021;127:396–404. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.004>.
- 82 [24] Hariri G, Joffre J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand J-R, Urbina T, et al. Narrative review: clinical
83 assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care* 2019;9:37.
84 <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0511-1>.
- 85 [25] Vallée F, Nougé H, Mari A, Vodovar N, Dubreuil G, Damoiseil C, et al. Variations of Cutaneous
86 Capnometry and Perfusion Index During a Heating Challenge is Early Impaired in Septic Shock and Related
87 to Prognostic in Non-Septic Shock. *Shock* 2019;51:585–92.
88 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001216>.
- 89 [26] Menezes IAC de, Cunha CL da, Junior HC, Luy AM. Increase of Perfusion Index During Vascular
90 Occlusion Test is Paradoxically Associated With Higher Mortality in Septic Shock After Fluid
91 Resuscitation: A Prospective Study. *SHOCK* 2019;51:605–12.
92 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001217>.
- 93 [27] Futier E, Christophe S, Robin E, Petit A, Pereira B, Desbordes J, et al. Use of near-infrared spectroscopy
94 during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. *Crit Care*
95 2011;15:R214. <https://doi.org/10.1186/cc10449>.
- 96 [28] Lacroix S, Gayda M, Gremeaux V, Juneau M, Tardif J-C, Nigam A. Reproducibility of near-infrared
97 spectroscopy parameters measured during brachial artery occlusion and reactive hyperemia in healthy men.
98 *J Biomed Opt* 2012;17:0770101. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.17.7.077010>.
- 99 [29] Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin
100 microcirculation. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:373–84. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.05.007>.
- 101 [30] On behalf of the Cardiovascular Dynamics Section of the ESICM, Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De
102 Backer D, Shapiro NI, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically
103 ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care*
104 *Med* 2018;44:281–99. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5070-7>.
- 105 [31] Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol* (1985)
106 2010;109:1239–46. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00414.2010>.

- 107 [32] Salgado MA, Salgado-Filho MF, Reis-Brito JO, Lessa MA, Tibirica E. Effectiveness of laser Doppler
 108 perfusion monitoring in the assessment of microvascular function in patients undergoing on-pump coronary
 109 artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:1211–6.
 110 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.03.003>.
- 111 [33] Greenwood JC, Talebi FM, Jang DH, Spelde AE, Tonna JE, Gutsche JT, et al. Topical nitroglycerin to detect
 112 reversible microcirculatory dysfunction in patients with circulatory shock after cardiovascular surgery: an
 113 observational study. *Sci Rep* 2022;12:15257. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19741-0>.
- 114 [34] Riedijk MA, Milstein DMJ. Imaging sublingual microcirculatory perfusion in pediatric patients receiving
 115 procedural sedation with propofol: A pilot study. *Microcirculation* 2018;25:e12484.
 116 <https://doi.org/10.1111/micc.12484>.
- 117 [35] Flick M, Schreiber T-H, Montomoli J, Krause L, de Boer HD, Kouz K, et al. Microcirculatory tissue
 118 perfusion during general anaesthesia and noncardiac surgery: An observational study using incident dark
 119 field imaging with automated video analysis. *European Journal of Anaesthesiology* 2022;39:582–90.
 120 <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001699>.
- 121 [36] Flick M, Briesenick L, Peine S, Scheeren TWL, Duranteau J, Saugel B. The effect of moderate intraoperative
 122 blood loss and norepinephrine therapy on sublingual microcirculatory perfusion in patients having open
 123 radical prostatectomy: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2021;38:459–67.
 124 <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001434>.
- 125 [37] Koning NJ, Vonk AB, Vink H, Boer C. Side-by-Side Alterations in Glycocalyx Thickness and Perfused
 126 Microvascular Density During Acute Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery. *Microcirculation*
 127 2016;23:69–74. <https://doi.org/10.1111/micc.12260>.
- 128 [38] Kara A, Akin S, Ince C. The response of the microcirculation to cardiac surgery: Current Opinion in
 129 *Anaesthesiology* 2016;29:85–93. <https://doi.org/10.1097/ACO.000000000000280>.
- 130 [39] Koning NJ, Vonk AB, Meesters MI, Oomens T, Verkaik M, Jansen EK, et al. Microcirculatory perfusion is
 131 preserved during off-pump but not on-pump cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:336–41.
 132 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.05.026>.
- 133 [40] Kim TK, Cho YJ, Min JJ, Murkin JM, Bahk JH, Hong DM, et al. Microvascular reactivity and clinical
 134 outcomes in cardiac surgery. *Crit Care* 2015;19:316. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1025-3>.

- 135 [41] Ludes P-O, Noll E, Pottecher J. Mécanismes immunologiques post-traumatiques : de l'attrition tissulaire à
1 la défaillance d'organes. *Anesthésie & Réanimation* 2020;6:161-74.
2
3 <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2020.01.006>.
4
5
6 138 [42] Gillies MA, Sander M, Shaw A, Wijeyesundera DN, Myburgh J, Aldecoa C, et al. Current research priorities
7 in perioperative intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2017. [https://doi.org/10.1007/s00134-017-](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4848-3)
8 139 4848-3.
9
10 140
11
12 141 [43] Abrard S, Lasocki S, Henni S. Pre-operative evaluation of microcirculation for the prediction of
13 complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: Study protocol. *European Journal of*
14 142 *Anaesthesiology (EJA)* 2019;36:613. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000968>.
15
16 143
17
18 144 [44] Feng J, Liu Y, Chu LM, Singh AK, Dobrilovic N, Fingleton JG, et al. Changes in Microvascular Reactivity
19 After Cardiopulmonary Bypass in Patients With Poorly Controlled Versus Controlled Diabetes. *Circulation*
20 145 2012;126:S73-80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084590>.
21 146
22
23
24 147 [45] Fromy B, Sigauco-Roussel D, Gaubert-Dahan ML, Rousseau P, Abraham P, Benzoni D, et al. Aging-
25 associated sensory neuropathy alters pressure-induced vasodilation in humans. *J Invest Dermatol*
26 148 2010;130:849-55. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.279>.
27 149
28
29
30 150 [46] Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of
31 noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with
32 151 peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1769-75. [https://doi.org/10.1016/s0735-](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00333-4)
33 152 1097(03)00333-4.
34
35
36 153
37
38 154 [47] McLroy DR, Chan MTV, Wallace SK, Symons JA, Koo EGY, Chu LCY, et al. Automated preoperative
39 assessment of endothelial dysfunction and risk stratification for perioperative myocardial injury in patients
40 155 undergoing non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2014;112:47-56.
41 156 <https://doi.org/10.1093/bja/aet354>.
42
43
44 157
45
46 158 [48] McLroy DR, Chan MTV, Wallace SK, Grover A, Koo EGY, Ma J, et al. Is Preoperative Endothelial
47 Dysfunction a Potentially Modifiable Risk Factor for Renal Injury Associated With Noncardiac Surgery?
48 159 *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2015;29:1220-8.
49 160 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.05.116>.
50 161
51
52
53 162 [49] Abrard S, Fouquet O, Riou J, Rineau E, Abraham P, Sargentini C, et al. Preoperative endothelial dysfunction
54 163 in cutaneous microcirculation is associated with postoperative organ injury after cardiac surgery using
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

164 extracorporeal circulation: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2021;11:4.
165 <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00789-y>.

166 [50] Miller TE, Roche AM, Gan TJ. Poor Adoption of Hemodynamic Optimization During Major Surgery: Are
167 We Practicing Substandard Care? *Anesthesia & Analgesia* 2011;112:1274-6.
168 <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318218cc4f>.

169 [51] Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeff A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients
170 undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care*
171 2011;15:R197. <https://doi.org/10.1186/cc10364>.

172 [52] Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between Intraoperative
173 Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2013;119:507-
174 15. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a10e26>.

175 [53] Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard
176 Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients
177 Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 10;318:1346-57.
178 <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14172>.

179 [54] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the
180 Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
181 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>.

182 [55] Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Brienza N. Hemodynamic goal-directed therapy and postoperative kidney
183 injury: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care* 2019;23:232.
184 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2516-4>.

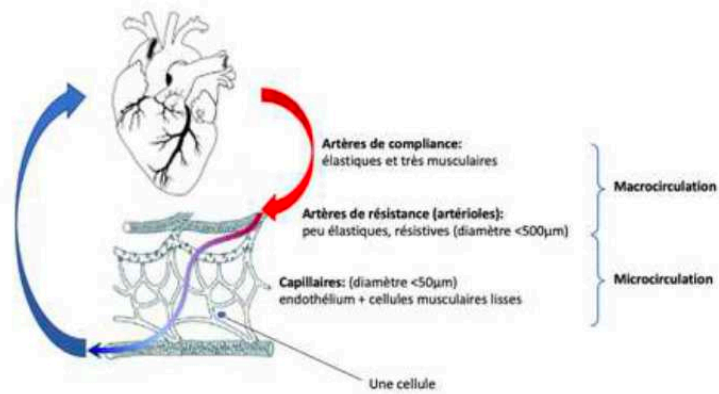
185 [56] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid Overload in Patients With
186 Severe Sepsis and Septic Shock Treated With Early Goal-Directed Therapy Is Associated With Increased
187 Acute Need for Fluid-Related Medical Interventions and Hospital Death. *Shock* 2015;43:68-73.
188 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000268>.

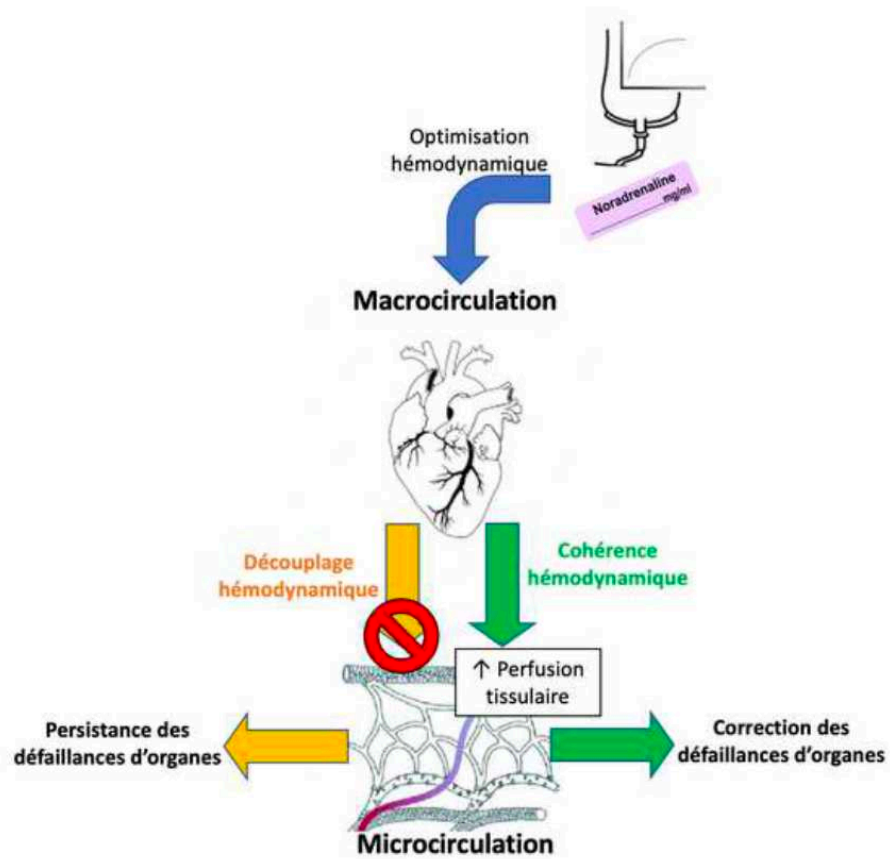
189 [57] Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release
190 of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care* 2014;18:538.
191 <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0538-5>.

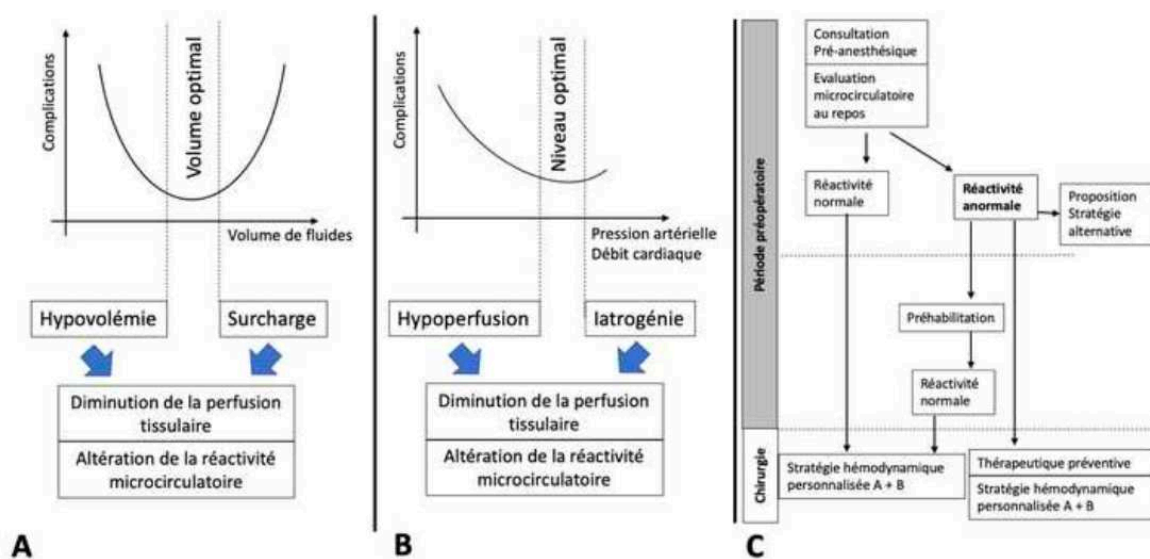
192 [58] Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in
193 microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ

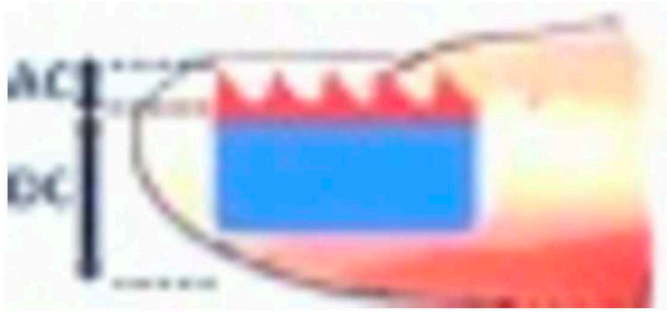
- 194 failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008;34:2210–7. [https://doi.org/10.1007/s00134-](https://doi.org/10.1007/s00134-008-1193-6)
 1 008-1193-6.
 2
 3
 4 196 [59] Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a
 5
 6 197 Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality
 7
 8 198 Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*
 9
 10 199 2019;321:654. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071>.
 11
 12 200 [60] Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascón GA, Castro R, Cavalcanti AB, et al. Effects of a
 13
 14 201 Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients
 15
 16 202 with Septic Shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care*
 17
 18 203 *Med* 2020;201:423–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-0968OC>.
 19
 20 204 [61] Pranskunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC. Microcirculatory blood flow as a tool
 21
 22 205 to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med* 2013;39:612–9.
 23
 24 206 <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2793-8>.
 25
 26 207 [62] Bouattour K, Teboul J-L, Varin L, Vicaut E, Duranteau J. Preload Dependence Is Associated with Reduced
 27
 28 208 Sublingual Microcirculation during Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 2019;130:541–9.
 29
 30 209 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002631>.
 31
 32 210 [63] Jacquet-Lagrèze M, Bouhamri N, Portran P, Schweizer R, Baudin F, Lilot M, et al. Capillary refill time
 33
 34 211 variation induced by passive leg raising predicts capillary refill time response to volume expansion. *Crit*
 35
 36 212 *Care* 2019;23:281. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2560-0>.
 37
 38 213 [64] Dépret F, Sitbon A, Soussi S, De Tymowski C, Blet A, Fratani A, et al. Intravenous iloprost to recruit the
 39
 40 214 microcirculation in septic shock patients? *Intensive Care Med* 2018;44:121–2.
 41
 42 215 <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4935-5>.
 43
 44 216 [65] Lavillegrand J-R, Raia L, Urbina T, Hariri G, Gabarre P, Bonny V, et al. Vitamin C improves microvascular
 45
 46 217 reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients. *Crit Care* 2022;26:25.
 47
 48 218 <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03891-8>.
 49
 50 219 [66] Lopez E, Peng Z, Kozar RA, Cao Y, Ko TC, Wade CE, et al. Antithrombin III Contributes to the Protective
 51
 52 220 Effects of Fresh Frozen Plasma Following Hemorrhagic Shock by Preventing Syndecan-1 Shedding and
 53
 54 221 Endothelial Barrier Disruption. *Shock* 2020;53:156–63. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001432>.
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

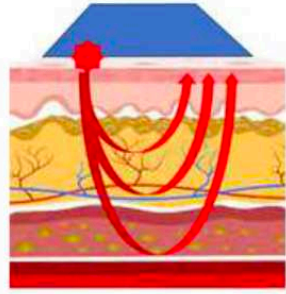
222 [67] Aggarwal S, Randhawa PK, Singh N, Jaggi AS. Preconditioning at a distance: Involvement of endothelial
1
2 223 vasoactive substances in cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. Life Sci 2016;151:250–8.
3
4 224 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.021>.
5
6 225
7
8
9 226
10
11 227
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63 26
64
65

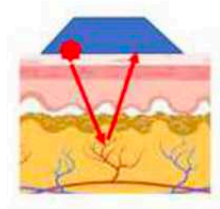


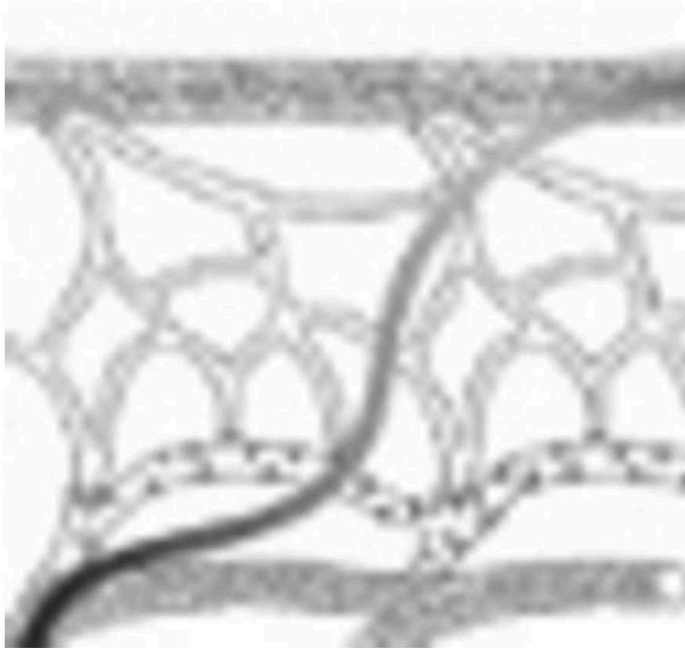












Légendes des Figures :

Figure 1 – Le systèmes macro- et microcirculatoire

Figure 2 – Concept de cohérence hémodynamique et dysfonction d'organe

Figure 3 – Perspectives d'usage de l'évaluation microcirculatoire en anesthésie. A. Optimisation de l'expansion volémique. B. Optimisation des objectifs hémodynamiques. C. Intégration de l'évaluation et des thérapeutiques microcirculatoires dans le parcours pré- et per-opératoire.

Techniques	Axe d'étude	Limites	Test possibles	Références
<p>Examen clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mesure du TRC, - Marbrures cutanées. <p>Étude macroscopique de la perfusion tissulaire par observation (marbrures) ou compression / relâchement du tégument (TRC).</p>	Fonction	Variation inter-évaluateur Variation inter-sites (TRC). Peu d'accessibilité en peropératoire, réactivité non immédiate	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures avant/après une action hémodynamique ou une thérapeutique. 	[24]
<p>Index de perfusion = AC / DC</p> <p>Fig 4.1</p> <p>Méthode photo-plethysmographique évaluant la part pulsatile et non-pulsatile du signal.</p>	Fonction + Réactivité si test associé	Nécessité de qualité de signal suffisante. Variation inter-sites.	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures avant/après une action hémodynamique ou une thérapeutique. • Test de vaso-occlusion. • Épreuves thermiques. 	[22,25,26]
<p>Fig 4.2</p> <p>Spectroscopie proche infrarouge (NIRS) tissulaire.</p>	Fonction + Réactivité si test associé	Mélange d'absorption artérielle, capillaire et veineuse.	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures avant/après une action hémodynamique ou une thérapeutique. • Test de vaso-occlusion 	[27,28]
<p>Mesure de l'oxygénation tissulaire par absorption différentielle par l'hémoglobine contenue dans le volume tissulaire sous le capteur</p>		Variation inter-sites.		
<p>Fig 4.3</p> <p>Laser Doppler</p> <p>Standard= 1 point de mesure, 2Dimensions = speckle.</p> <p>Fluxmétrie des globules rouges par méthode doppler grâce à un laser.</p>	Fonction + Réactivité si test associé	Application en recherche. Unité de mesure relative. Variabilité géographique (sauf 2D)	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures avant/après une action hémodynamique ou une thérapeutique. • Test de vaso-occlusion . • Test d'infusion médicamenteuse : <ul style="list-style-type: none"> ○ Iontophorèse (acétylcholine et SNP induite) ○ Micro-dialyse • Épreuves thermiques. 	[29]
<p>Fig 4.4</p> <p>Vidéomicroscopie Sublinguale.</p> <p>Technique d'imagerie optique du contenu microvasculaire.</p>	Structure et Fonction	Application en recherche. Nombreux artéfacts. Nécessite un apprentissage.	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures avant/après une action hémodynamique ou une thérapeutique. 	[30]
<p>Concentration tissulaire en CO₂</p> <p>Cutanée ou au sein d'un organe (estomac, vessie)</p>	Fonction + Réactivité si test associé	Variation inter-sites. Application en recherche.	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures avant/après une action hémodynamique ou une thérapeutique. • Épreuves thermiques. 	[25]

Tableau 1- Techniques d'évaluation microcirculatoire utilisables au lit du patient, en peropératoire ou en postopératoire immédiat

TRC : temps de recoloration cutané, AC : alternating current, DC : direct current, CO₂ : dioxyde de carbone, SNP : sodium nitroprussiate

Temps	État actuel des données scientifiques	Pistes de recherches
Préopératoire	Insuffisance microcirculatoire préopératoire associée à des complications cardiovasculaires et dysfonctions d'organes postopératoires	Réserve fonctionnelle microcirculatoire : <ul style="list-style-type: none"> Évaluation de la fiabilité, choix de l'indicateur Intégration dans des scores, aide à la décision clinique Établissement et validation de stratégies Aide au choix de la filière postopératoire.
	Certaines thérapeutiques associées à une amélioration des fonctions microcirculatoires	Possibilité de thérapeutiques correctives : <ul style="list-style-type: none"> Intérêt de la préhabilitation à évaluer Thérapeutiques ciblées d'amélioration de la microcirculation
Peropératoire	Stratégie de réanimation hémodynamique : <ul style="list-style-type: none"> Actuellement basée sur la macrocirculation : Pas de prise en compte de la cohérence hémodynamique. Stratégie basée sur la perfusion tissulaire (TRC) semble pertinente. 	Établir une nouvelle stratégie de réanimation hémodynamique personnalisée : <ul style="list-style-type: none"> Étude des indicateurs macro et microcirculatoires en peropératoire, choix de l'indicateur. Monitoring de la perfusion tissulaire et de la cohérence hémodynamique. Paramètres de références à définir. Procédure à valider.
	Optimisation hémodynamique de la microcirculation : <ul style="list-style-type: none"> Hypovolémie associé à différentes altérations microcirculatoires. Correction des altérations microcirculatoires après expansion volémique. Amélioration des indicateurs microcirculatoires indépendants de l'amélioration hémodynamique, inconstance de la cohérence hémodynamique. Un challenge hémodynamique (TLJ) monitoré par la perfusion tissulaire (TRC) peut servir à prédire la réponse à une expansion volémique. 	Guider l'expansion volémique à l'aide du monitoring microcirculatoire : <ul style="list-style-type: none"> Indication d'une évaluation microcirculatoire avant expansion volémique. Choix de l'indicateur. Automatisation de la mesure. Procédure à valider.
	Certaines thérapeutiques associées à une amélioration des fonctions microcirculatoires	Thérapeutique préventive ou curative de l'insuffisance microcirculatoire utilisables : antioxydants, analogues de prostaglandines, stabilisateurs endothéliaux, préconditionnement ischémique sont à évaluer.

Tableau 2 – Repères à propos de l'évaluation microcirculatoire en anesthésie. TRC : Temps de recoloration cutané. TLJ : Test de levé de jambes

Chapitre 7 : Discussion

1. Synthèse des résultats

Dans cette cohorte prospective incluant 60 patients de chirurgie cardiaque sous CEC, valvulaire ou coronarienne programmée, la fonction microcirculatoire préopératoire a été évaluée par la mesure de la vaso-réactivité microcirculatoire dépendante et indépendante de l'endothélium induite par iontophorèse et mesurée par laser Speckle. Cette étude a montré que certaines caractéristiques de la réponse microvasculaire dépendante de l'endothélium sont associées à des complications postopératoires.

Les patients qui ont souffert d'une dysfonction d'organe (définie par un score Sequential Organe Failure Assessment [SOFA] > 3 à 48h) en postopératoire présentaient une vasodilatation à l'acétylcholine dont le pic était atteint plus tardivement que les autres patients (133 s [104–156] vs 98 s [76–139], $P=0.016$). Les patients dont le pic de vasodilatation dépendante de l'endothélium était retardé (> 105 s) présentaient trois fois plus de dysfonctions d'organes à 48 h. Le temps pour atteindre le pic de vasodilatation était indépendamment associé à la survenue de dysfonctions d'organes dans un modèle multivarié prenant en compte les autres facteurs de risque de complications postopératoires (OR 4.81, IC95% 1.16 à 19.94, $P=0.030$). Lorsqu'il était comparé au score d'évaluation du risque de mortalité usuel en chirurgie cardiaque (EuroSCORE II), les deux modèles étaient équivalents.

La dysfonction endothéliale préopératoire, évaluée par iontophorèse à l'acétylcholine, était également indépendamment associée à la survenue d'une insuffisance rénale aigue postopératoire et corrélée avec les indicateurs de sévérité du malade en réanimation (SOFA, IGS II).

La vasodilatation indépendante de l'endothélium, évaluée par iontophorèse du SNP, n'était associée ni à la survenue de dysfonctions d'organes à 48 h ni d'insuffisance rénale aigue postopératoire.

D'après notre analyse de la littérature, les anomalies de structure de la microcirculation sont rares à l'état basal. Contrairement aux anomalies de fonctions qui sont fréquentes et associées à de nombreuses comorbidités en préopératoire et responsables de complications en postopératoire.

Ces résultats suggèrent une dissociation structure-fonction de la microcirculation dans la période périopératoire. La réserve microcirculatoire préopératoire évaluée par la réponse dépendante de l'endothélium fournit des informations pronostiques sur l'évolution postopératoire et pourrait être liée à la pathogenèse des complications postopératoires.

2. Mise en perspective avec la littérature existante.

Nos résultats sont corroborés par plusieurs études sur l'évolution périopératoire présentées précédemment. Brièvement, Feng et al., avaient montré qu'un diabète mal contrôlé se traduisait par une fonction artériolaire in vitro altérée en préopératoire qui s'aggravait d'autant plus après une chirurgie de pontage aorto-coronarien sous CEC.[143] Dans une autre étude en préopératoire de chirurgie vasculaire, il avait été démontré que la FMV mesurée par Doppler de l'artère brachiale était associée à des événements cardiaques majeurs (décès, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque congestive ou accident vasculaire cérébral) à court et à long terme.[145–147] Dans une dernière étude, McIlroy et al. avaient identifié en préopératoire une association entre la PORH mesurée par tonométrie artérielle périphérique et les lésions myocardiques.[149] Il n'y avait en revanche pas d'association avec l'insuffisance rénale aiguë.[150] Contrairement à l'étude MONS-AKI dans laquelle la vasodilatation a été induite chimiquement et par chauffage, ces études ont utilisé la FMV. La FMV de l'artère brachiale utilisée par les auteurs fait appel à de nombreux mécanismes (dont le réflexe axonal des fibres C amyélinique et les EDHF comme les dérivés de l'acide arachidonique), permettant une analyse globale de la fonction microcirculatoire [38]. Le NO est impliqué dans environ 40% de la réponse observée.[148] Notre technique présentait l'avantage, par rapport à la FMV, de ne pas nécessiter de période d'ischémie douloureuse du bras et d'évaluer de manière plus ciblée les voies dépendante et indépendante de l'endothélium. La méthode utilisée pour mesurer la réactivité microcirculatoire différait également d'une étude à l'autre. En effet, la mesure indirecte de la réactivité microcirculatoire à travers sa manifestation macrocirculatoire (artère brachiale ou digitale) diffère de la mesure directe de la microcirculation effectuée dans notre étude. Nous présentons l'analyse des résultats obtenus à l'aide de notre appareil LAV permettant de monitorer la PORH par LSCI (cf. analyses complémentaires).

Une corrélation entre l'altération de la microcirculation et la lactatémie en postopératoire d'une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle était antérieurement connue. De Backer et al., avaient constaté que la gravité des altérations microvasculaires postopératoires observées par vidéomicroscopie sublinguale étaient en corrélation avec le pic de lactatémie après une chirurgie cardiaque.[79] Notre étude est la première à mettre en évidence cette corrélation avec la microcirculation préopératoire. Bien que la vidéomicroscopie sublinguale eut été largement décrite pour la surveillance de la microcirculation pendant la chirurgie cardiaque, nous avons présenté les limites de cette méthode dans l'**Éditorial n°1**. La meilleure résolution spatiale bidimensionnelle du LSCI permet une variabilité spatiale plus faible que celle du laser-Doppler et de la vidéomicroscopie in vivo. Le LSCI permet en sus d'utiliser une grande variété de tests de réactivité microcirculatoire.

Dans notre étude, le seul traitement anticoagulant préopératoire associé à la survenue d'une dysfonction d'organes postopératoire était le traitement anticoagulant. Il s'agit en fait d'un biais de confusion. En effet, l'association est médiée par la fibrillation auriculaire préopératoire qui est un facteur indépendant de dysfonction d'organes postopératoire. Un éventuel effet protecteur d'un traitement par statine médié par l'amélioration de la microcirculation n'a pas été démontré dans cette étude. Ce résultat est cohérent avec les études précédentes qui ont trouvé des effets neutres ou néfastes des statines en chirurgie cardiaque, en particulier sur les reins.[198] Cette question était pertinente compte tenu du rôle des statines sur la voie des protéines G et du cytosquelette cellulaire. De même, malgré l'influence de la fibrillation auriculaire sur le devenir postopératoire, un traitement chronique par bêta-bloquant n'a pas été associé à une diminution des dysfonctions d'organes ou à un temps plus court pour atteindre le pic lors de l'iontophorèse à l'ACh. Notre étude n'avait pas le design pour répondre à la question de l'effet d'un traitement aigu de la fibrillation atriale.[199] Notre étude n'a pas permis d'identifier un médicament associé à une correction du temps de vasodilatation dépendant de l'endothélium. Nous n'avons donc pas pu identifier de voie de signalisation cellulaire d'intérêt par ce biais.

Dans notre étude, nous avons également mis en évidence une association entre le temps pour atteindre le pic de vasodilatation après une stimulation thermique locale et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) postopératoire. Le pic initial de vasodilatation en réponse à une stimulation thermique est principalement dépendant des nerfs sensoriels, tandis que la phase de plateau tardive est principalement dépendante du NO (Chapitre 1, paragraphe 4.2.9.b). Ces résultats s'expliquent par la voie de signalisation commune entre la vasodilatation dépendante de l'endothélium et la vasodilatation dépendante des neurones (voie de l'adénylate cyclase via le CGRP et la substance P).[63] A notre connaissance, aucune autre étude n'a montré une association entre l'iontophorèse à l'ACh ou la vasodilatation induite par la chaleur et l'IRA après une chirurgie cardiaque. Ces résultats confirment l'existence d'une relation entre la présence d'anomalies microcirculatoires préopératoires et l'IRA postopératoire.

Il semble que nous puissions ainsi établir un profil microcirculatoire où le meilleur indicateur de la réserve fonctionnelle permettant de qualifier le risque d'atteinte microcirculatoire postopératoire soit les caractéristiques du pic de vasodilatation dépendante de l'endothélium (amplitude et temps pour l'atteindre). Les paramètres précis de ce profil devront être définis par une double étude de cohorte de construction et de validation de ce profil. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'altération microcirculatoire préopératoire, définie comme une vasodilatation dysrégulée et retardée, pourrait conduire à une mauvaise tolérance de la labilité de la pression artérielle, en particulier chez les patients subissant une chirurgie cardiaque sous CEC. L'altération de la microcirculation entraînerait donc un défaut de protection des organes en raison d'une réponse excessive de la vasodilatation dépendante de l'endothélium. À l'ère de la médecine personnalisée, les données préopératoires sur la

microcirculation pourraient être intégrées dans des scores permettant de stratifier le risque postopératoire. Une telle stratification pourrait conduire à l'utilisation de techniques alternatives, d'une surveillance postopératoire renforcée, et pourraient être pris en considération pour des programmes spécifiques de préhabilitation.

Nos modèles multivariés n'ont pas retenu certains des facteurs de risque de complication ou d'IRA en postopératoire de chirurgie cardiaque. Bien souvent, ces facteurs chroniques altèrent également la microcirculation (âge, hypertension, diabète, ...).[200] Ce constat suggère que l'altération de la fonction microcirculatoire préopératoire est un meilleur indicateur de fragilité que n'importe lequel de ces facteurs pris individuellement. La comparaison avec les scores existants, EuroSCORE II et Cleveland Clinic, a penché en faveur de scores incluant un indicateur microcirculatoire.

3. Les forces d'une étude originale

Notre étude est la première à étudier la microcirculation préopératoire en chirurgie cardiaque et en utilisant autant de tests fonctionnels en LSCI. Bien qu'expérimentale, notre méthodologie a permis l'apport d'informations précises sur le fonctionnement microcirculatoire et son association au devenir des patients. Elle a mis en évidence que la microcirculation contribue à la pathogenèse de la dysfonction d'organes postopératoire en chirurgie cardiaque.

Les mesures préopératoires étaient bien tolérées chez un patient conscient. En outre, les artefacts de mouvement étaient facilement soustraits lors du traitement du signal.[177]

Les procédures chirurgicales et anesthésiques étaient standardisées et reproductibles. Le format prospectif permet de s'assurer de l'absence de certains biais.

L'analyse exploratoire réalisée ici ouvre de nouveaux champs de recherche sur la microcirculation. Tout d'abord, bien que le LSCI soit un dispositif expérimental, son utilisation en pratique clinique est sûre et fiable. Le LSCI est reconnu comme un excellent outil pour estimer la profondeur des brûlures et prédire leur capacité de cicatrisation.[201] ainsi que pour classifier et suivre la sclérose systémique.[202,203] Par rapport au laser-Doppler et à la vidéomicroscopie, la LSCI offre une meilleure résolution spatiale bidimensionnelle, une plus faible variabilité spatiale et permet l'utilisation d'une grande variété de tests de réactivité microcirculatoire.

L'iontophorèse à l'ACh a été largement utilisée pour évaluer la vasodilatation microvasculaire dépendante de l'endothélium.[179] Contrairement aux autres tests qui mettent en jeu de nombreuses voies de signalisation, combinée au nitroprussiate, elle permet de statuer sur le caractère dépendant de l'endothélium. Elle a permis de mettre en évidence

une altération de la vasodilatation chez les patients atteints de diabète de type 2, de coronaropathies et d'apnée obstructive du sommeil.[131,204] Ces résultats concordent avec l'identification de l'iontophorèse à l'ACh comme indicateur d'un état de fragilité microcirculatoire préopératoire chez les patients atteints de certaines maladies chroniques.

4. Des limites et des faiblesses

Notre étude comporte plusieurs limites et faiblesse que nous allons développer ci-après. Il était difficile de prévoir, à priori, le taux de patient qui présenteraient les complications décrites au chapitre 5 paragraphe 2.1. Il a fallu faire une approximation du taux de complications attendues pour calculer le nombre de sujets nécessaire comme décrit au paragraphe 3.2. Il se trouve que le taux de patients présentant l'une des complications listées a été beaucoup plus important que prévu avec un nombre de patient vierge de toute complication inférieur à 10, ceci rendant impossible toute analyse statistique.

Il a fallu modifier le plan de l'analyse initial. En conséquence, nous avons choisi de restreindre le critère de jugement principal aux dysfonctions d'organes à 48 heures pour que le critère de jugement ait un sens clinique. Nous avons choisi un seuil de SOFA à 3 pour deux raisons : Premièrement, le seuil de 2, couramment admis dans le sepsis ne nous semblait pas adapté du fait de la thrombopénie très fréquente après une CEC. Deuxièmement, la médiane du SOFA à 48h est à 3 dans notre population, la dichotomisation à la médiane assurait ainsi un taux de survenue autorisant la réalisation d'une analyse statistique dans de bonnes conditions. Ce changement par rapport au protocole prévu initialement est responsable d'une augmentation du risque de conclure à tort.

Un taux plus élevé d'IRA postopératoire a été détecté dans la cohorte MONS par rapport au taux de 40 % rapporté dans la littérature après une chirurgie cardiaque (Hobson et al. 2009). L'utilisation des critères KDIGO pour les études cliniques suit la recommandation de la Kidney Disease Clinical Trialists pour les petites études exploratoires (Lazzareschi et al. 2022). Cette constatation peut avoir plusieurs explications :

Nous prenions en compte les IRA de stade 1 de la classification KDIGO, ce choix est discutable du fait du faible impact clinique que présentent ces IRA légères. Cependant, la littérature a bien montré que le devenir à long terme était altéré dès la survenue d'une IRA de stade 1 ou d'une faible augmentation de créatininémie. Par ailleurs, en chirurgie cardiaque sous CEC, l'hémodilution induite peut réduire artificiellement la créatininémie, ce qui rend ce dosage moins sensible pour la détection de l'IRA. Dans notre étude, le volume de cristaalloïdes utilisé pour l'amorçage de la CEC était le même pour tous les patients (volume minimal nécessaire pour purger le circuit de CEC), l'hémodilution était probablement plus importante pour les patients de faible poids. Cela pourrait expliquer pourquoi, dans notre article n°2, le poids est associé à l'IRA postopératoire : les patients de faible poids souffriraient d'une hémodilution plus importante et, par conséquent, les marqueurs sériques comme la

créatininémie seraient moins sensibles pour détecter l'IRA précoce après l'intervention chirurgicale. Confortant cette hypothèse, l'IMC, qui prend en compte la taille, n'était pas associé à l'IRA postopératoire dans notre étude.

De nombreux patients ont été déclarés en IRA en raison de l'oligurie postopératoire sans aucun changement de la créatininémie. Plusieurs facteurs ont pu favoriser l'oligurie, dont la technique d'amorçage par rétro-priming de la CEC et la stratégie postopératoire restrictive concernant l'expansion volémique. Cependant, l'adoption d'une attitude visant à éviter le fluid overload est recommandée par plusieurs sociétés savantes.

Une autre explication pourrait être liée à la nature prospective de l'étude avec une surveillance horaire de la diurèse, ce qui pourrait avoir augmenté la détection de l'IRA subclinique par rapport aux études déclaratives. Il s'agit cependant d'une force pour notre étude au regard des études épidémiologiques sur ce point.[210]

4.1. Liées au design

La limite la plus importante de cette étude (comme de toute autre étude observationnelle) est probablement liée au fait qu'une association n'indique pas nécessairement une relation de cause à effet. Le design même de cohorte ne permet pas de conclure à une causalité sans conduire des études complémentaires. En 1965, Austin Bradford Hill proposa sept critères de causalité nécessaires avant de conclure à une relation causale :

1. **La relation temporelle** : étant prospective, notre étude suggère fortement une chronologie entre un état microcirculatoire altéré en préopératoire et la survenue de dysfonction d'organes postopératoire.

2. **Force de l'association** : notre étude a montré une force de l'association entre certains indicateurs, notamment le temps pour atteindre le pic de vasodilatation, et le devenir des patients. Le délai de réponse endothéliale à l'ACH a été corrélé, dans notre étude, avec plusieurs indicateurs de référence de l'évolution postopératoire (durée de séjour en soins critiques et à l'hôpital et durée d'utilisation des catécholamines). Cependant, le seuil que nous avons trouvé à 105 secondes n'était pas associé à des événements postopératoires tels qu'une défaillance hémodynamique persistante. Une meilleure évaluation de la valeur prédictive du délai de réponse endothéliale pour la survenue de chaque défaillance d'organe séparément a été réalisée avec succès concernant la fonction rénale postopératoire (**Article n°2**) ; pour les autres, elles sont présentées en analyses complémentaires. Il conviendra de confirmer ces résultats par d'autres études pour s'assurer qu'ils ne sont pas liés au risque de premier ordre.

3. **Relation dose effet** : notre étude n'a pas la puissance requise pour rechercher une force d'association croissante. Cependant, on peut noter que la corrélation entre certains indicateurs, notamment le temps pour atteindre le pic de vasodilatation, et le devenir, SOFA à 24, 48, 72h ($r = 0.426$, $r = 0.448$, $r = 0.448$; $P < 0.001$) sont des indices de cette relation dose-effet.

4. **Temporalité de l'association** : la cause suspectée doit impérativement précéder l'apparition de la maladie étudiée, notre design prospectif permet de s'en assurer. De la même manière, si la cause suspectée disparaît, la morbidité qui lui est imputée doit décroître proportionnellement : il conviendra de s'en assurer dans des études évaluant des solutions de préhabilitation microcirculatoire par exemple.

5. **Spécificité de l'association** : une cause suspectée ne doit conduire qu'à la seule conséquence suspectée. Seules de larges études épidémiologiques, autorisant des modèles pouvant prendre en compte un grand nombre de facteurs confondants permettront de s'assurer de la spécificité de l'association.

6. **Reproductibilité** : Plus le nombre d'équipes qui retrouvent le lien est élevé, plus le lien est certain.

7. **Plausibilité biologique de l'association**. Plus l'association entre l'agent causal et la maladie est compatible avec les données de la science, plus fort sera ce critère ; et inversement. Nous avons présenté un certain nombre d'hypothèses ayant trait aux mécanismes biologiques soutenant nos observations. Il conviendra de les confirmer.

Par ailleurs, l'ensemble du devenir postopératoire ne dépend pas uniquement du terrain préopératoire. La mise en causalité statistique de l'état préopératoire avec le devenir postopératoire se heurte à un facteur confondant majeur qui est lié au déroulement du peropératoire. Divers événements, tels que le traumatisme chirurgical, des difficultés anatomiques ou techniques, un saignement ou une hypotension peuvent survenir pendant la période périopératoire et être déterminants pour les suites postopératoires. La complexité de la chirurgie effectuée peut être déterminante. Par exemple, pour une procédure de pontage aorto-coronarien, les caractéristiques de la procédure diffèrent entre un simple et un quadruple pontage, par conséquent, l'altération potentielle peropératoire de la microcirculation également. Ainsi, Koning et al., ont montré que la microcirculation, évaluée par vidéomicroscopie sublinguale est préservée lors d'une chirurgie cardiaque sans CEC mais pas lors d'une chirurgie y ayant recours.[87] Chacun de ces facteurs peut avoir réduit l'acuité des indicateurs microcirculatoires préopératoires dans notre étude. Cependant, l'analyse statistique a confirmé leur indépendance, en particulier en ce qui concerne le temps pour atteindre le pic de vasodilatation. Bien entendu, un patient ayant une microcirculation préopératoire anormale pourrait être moins susceptible de tolérer la survenue d'événements péri-opératoires inattendus.

Dans notre étude, le modèle multivarié a été construit dans le but d'étudier l'effet des variables préopératoires sur la survenue d'une dysfonction d'organe postopératoire. Pour cette raison, les variables peropératoires n'ont pas été prises en compte dans la construction du modèle multivarié. Cela a conduit à ne pas inclure dans le modèle la durée du clampage aortique, associée à des dysfonctions d'organe à 48 h en univarié. Cette variable n'était probablement pas indépendante de la complexité de la chirurgie et des comorbidités. Néanmoins, cela a pu constituer un biais.

Dans l'**Article n°1**, les comparaisons faites avec le score de risque validé et couramment utilisé en chirurgie cardiaque en Europe, l'EuroSCORE II, doivent être prises avec précaution. En effet, l'EuroSCORE II a été construit pour prédire la mortalité et non pas la survenue de dysfonction d'organes postopératoire, bien que nous ayons mis en évidence une association entre les deux.[187]

4.2. Liées au faible nombre de patients

Le faible nombre de sujets limite la puissance de l'étude et augmente le risque de facteurs de confusion. La nature exploratoire de nos travaux a conduit à une multiplicité des tests et une inflation du risque de premier ordre. Cependant, notre stratégie biostatistique a été l'objet de discussions avec Jérémie RIOU PhD, enseignant-chercheur de biostatistique à l'université d'Angers. Dans le cadre de travaux exploratoires, il était légitime d'axer notre stratégie sur la génération d'hypothèse et la limitation du risque de second ordre (risque de faux négatifs). Dans le cadre de cette stratégie, nous n'avons pas corrigé le seuil de significativité pour la multiplicité des tests. En revanche, pour obtenir des données solides et validées, il faudra mener une étude de cohorte prospective de plus grande envergure.

L'inclusion des malades s'est faite de manière consécutive dans la limite de la disponibilité d'un investigateur. De manière surprenante et fortuite, le nombre de patientes est particulièrement faible. De ce fait, nos données ne peuvent pas être généralisées aux femmes. Bien que le sexe masculin ait été associé à la survenue d'une IRA postopératoire, on ne peut exclure du fait de la sous-représentation féminine, un biais de confusion concernant l'association observée entre la survenue d'une IRA et le poids corporel.

4.3. Liées à la méthode d'évaluation microcirculatoire

Le coût de notre méthode d'évaluation microcirculatoire est un frein majeur à sa diffusion en pratique clinique.

Comme pour la plupart des méthodes d'évaluation de la microcirculation, il existe une variabilité inter- et intra-individuelle. Bien que celle du LSCI est parmi les plus faibles, celle de la réponse à l'ACh est d'environ 20 %.[178,179] Il existe un effet non spécifique du courant lui-même sur la vasodilatation pendant l'iontophorèse, il s'agit de la vasodilatation induite par le courant. Ce phénomène peut interférer avec le pouvoir de vasodilatation des médicaments administrés.[179]

Ces deux problèmes peuvent avoir diminué les capacités de discrimination de la iontophorèse dans notre étude.

Enfin, lors d'études locales de la microcirculation, la question de la corrélation des différents sites de mesure se pose fréquemment. En particulier, la possibilité de modéliser une réponse microcirculatoire viscérale (cerveau, cœur, reins,...) par la réponse d'une microcirculation de surface, cutanée notamment. L'hypothèse que le lit vasculaire cutané est bien corrélé au reste de l'organisme repose sur une assertion et quelques observations expérimentales.[155] Peu de données cliniques comparant différentes méthodes et différents sites de mesure sont à notre disposition dans la littérature. Certaines données cliniques existent à propos de la vidéomicroscopie sublinguale. Chez des patients porteurs d'une stomie intestinale récente, aucune corrélation n'a été trouvée entre la microcirculation sublinguale et intestinale à la phase précoce d'un sepsis abdominal.[211] Cette observation était confirmée dans un modèle de sepsis hypodynamique où la corrélation entre la microcirculation sublinguale et les autres lits microvasculaires dépendait du temps et disparaissait 5 heures après l'induction du sepsis.[212] Il convient toutefois de noter que, dans cette étude, c'est la microcirculation sublinguale qui présentait les altérations les plus prononcées. Chez des patients présentant un sepsis abdominal, les microcirculations sublinguale et intestinale étaient dissociées et l'on constatait chez les patients qui n'avaient pas survécu, des altérations plus graves de la microcirculation des villosités intestinales, mais pas de la microcirculation sublinguale.[213] Dans l'hémorragie, des différences de cinétique entre l'altération de la microcirculation sublinguale et intestinale ont été également constatées.[214]

Concernant le LSCI, nous disposons de données animales avec un article très intéressant de Wu et al. [215] Au cours d'un choc hémorragique induit chez 96 rats, l'effet de la réanimation sur le flux sanguin microcirculatoire mesuré par LSCI était comparé en fonction de différentes modalités (sérum salé isotonique, sérum salé hypertonique, gélatines, hydroxyethyl-amidon) au niveau de divers organes splanchniques, à savoir le foie, le rein, l'intestin (muqueuse, couche musculaire séreuse et plaque de Peyer) et le muscle gracilis, mais également sur le taux de lactate sérique, les indicateurs macrocirculatoires et la formation de ROS dans les reins (**Figure 30**).

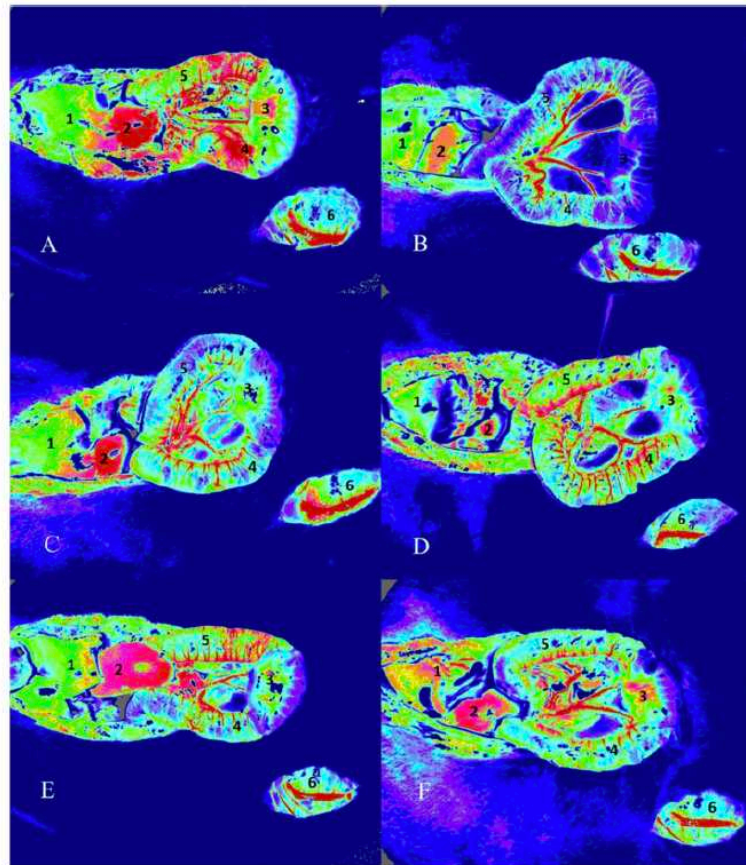


Fig 2 Example of laser speckle contrast imaging of the microcirculatory blood flow intensity in the sham (a), control (b), 0.9 % saline (c), hypertonic saline (d), gelatin (e), and hydroxyethyl starch (f) groups at time (T)₂. The regions of interest were the liver (1), kidney (2), intestinal mucosa (3), serosal muscular layer (4), Peyer's patch (5), and gracilis muscle (6)

Figure 30 - Sites de mesure du flux sanguin microcirculatoire au cours de l'étude de Wu et al.

Il a été observé une altération hétérogène du flux sanguin microcirculatoire. Celui-ci n'était pas significativement diminué dans le foie et le muscle gracilis par rapport aux autres organes (**Figure 31**).

La réanimation, quelles qu'en soient les modalités, a permis la restauration du flux sanguin rénal initial. A l'exception de la réanimation par sérum salé isotonique, toutes les modalités de réanimation ont permis de rétablir le flux sanguin microcirculatoire intestinal. Concernant les autres indicateurs, toutes les modalités de réanimation ont permis la correction de l'hypotension et la diminution de la lactatémie. En revanche, la formation de ROS rénaux était significativement plus élevée dans les groupes utilisant des colloïdes de synthèse que dans les autres groupes.

Il est intéressant de noter que le choix du site de mesure a donc une importance, avec visiblement des organes plus exposés à la dysfonction microcirculatoire, ou touchés de manière plus précoce. On constate également que tous les fluides ne permettaient pas une restauration de la cohérence hémodynamique (sérum salé isotonique). Malgré les avantages microcirculatoires de la réanimation à l'aide de colloïdes synthétiques, des inquiétudes subsistent quant à leur sécurité, du fait principalement d'un risque accru d'IRA, en particulier chez les patients sévères vulnérables au stress oxydatif.

Ces résultats ne doivent pas être appliqués aux scénarios en médecine humaine, car il existe des différences de sensibilité à l'oxydation entre les rats et les humains. Il existe de

nombreux exemples de discordances entre les résultats obtenus dans les études animales et les études humaines sur la microcirculation. Par ailleurs, les mécanismes physiopathologiques impliqués lors d'un choc hémorragique diffèrent de ceux du sepsis.

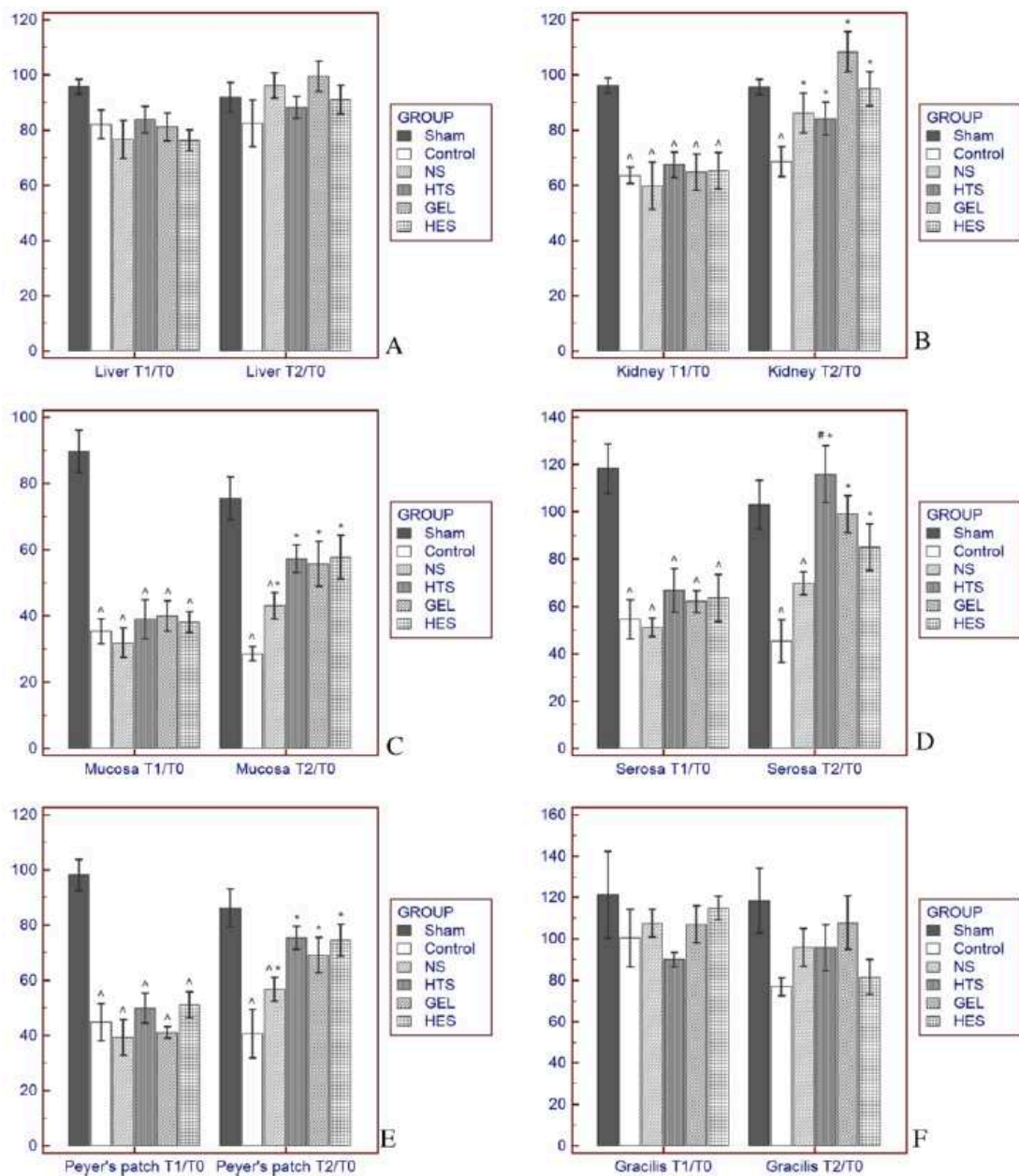


Fig 3 Percent changes in the microcirculatory blood flow intensity at time (T₁) and T₂ compared with T₀ in the liver (a), kidney (b), intestinal mucosa (c), serosal muscular layer (d), Peyer's patch (e) and gracilis muscle (f). *Value in a fluid resuscitation group significantly different from that in the control group with *p* <0.05. #Value in a fluid resuscitation group significantly different from that in the 0.9 % saline group with *p* <0.05. ^Value in a fluid resuscitation group significantly different from that in the sham group with *p* <0.05. NS 0.9 % saline, HTS hypertonic saline, HES hydroxyethyl starch, GEL gelatin

Figure 31 - Changement du flux sanguin microcirculatoire au cours du choc hémorragique et de la réanimation d'après Wu et al.

Il semble que l'intestin soit le tissu le plus vulnérable lors de la dissociation hémodynamique. La présence d'une microcirculation sublinguale altérée était toujours un indicateur d'une possible altération de la perfusion microvasculaire des autres organes mais inversement, l'absence d'altérations de la microcirculation sublinguale n'excluait pas la présence d'anomalies dans d'autres organes. L'observation d'une amélioration du flux sanguin sur un site en réponse à un

traitement n'exclut pas que la microcirculation reste sous-optimale au niveau d'autres sites.

5. Analyses complémentaires

Afin d'améliorer la richesse et la qualité des réponses apportées par ce travail, nous avons conduit des analyses complémentaires que nous présentons ci-après. Certaines de ces données pourront faire l'objet de publications ultérieures.

5.1. Tests complémentaires de vasoréactivité (LAV/LTH)

Par soucis de concision, l'ensemble des données issues des tests de vasoréactivité (PORH à l'aide du LAV et hyperhémie thermique = LTH) n'ont pas été présentés dans les publications. Ces analyses ont bien été conduites et sont présentées ci-dessous.

5.1.1. Association entre le score SOFA et les tests (LAV/LTH)

Tableau 1 - Résultats de la PORH et de LTH mesurés par LSCI en fonction du SOFA à 48h.

	SOFA à 48h <4			SOFA à 48h > 3			p
	Médiane	25 ^e percentile	75 ^e percentile	Médiane	25 ^e percentile	75 ^e percentile	
Amplitude du pic PORH (LSPU)	71,9	63,4	88,1	74,3	62,1	91,8	0,756
Temps pour le pic PORH (s)	12	6	20	13	6	22	0,728
AUC à 3min PORH (PU/s)	12254	10833	15923	13453	12480	15357	0,325
Amplitude du pic LTH (LSPU)	57,7	47,5	74,0	59,7	46,7	75,0	0,850
Temps pour le pic LTH (s)	217	196	233	223	194	245	0,216
AUC à 3min LTH (PU/s)	7656	6547	9307	7700	6039	9684	0,915
Amplitude du plateau LTH (LSPU)	69,1	53,1	89,0	72,6	54,8	101,2	0,856
Temps pour le plateau LTH (s)	1058	936	1131	1050	978	1125	0,712
AUC 3-20min LTH (PU/s)	83567	66357	110412	79092	64633	114398	0,891

PORH : postocclusive reactive hyperemia ; LTH : local thermal hyperemia. Comparaisons par le test de Mann-Whitney.

On voit qu'il n'y avait pas de différence significative entre les résultats de la PORH obtenue à l'aide du LAV et de LTH mesurés par LSCI en fonction de la survenue ou non d'une dysfonction d'organes postopératoire (SOFA > 3 à 48h) (**Tableau 1**).

5.1.2. Association entre la survenue d'une IRA et la PORH (LAV)

Tableau 2 - Résultats de la PORH mesurés par LSCI en fonction de la survenue d'une IRA postopératoire.

	Pas d'IRA			IRA			p
	Médiane	25 ^e percentile	75 ^e percentile	Médiane	25 ^e percentile	75 ^e percentile	
Amplitude du pic PORH (LSPU)	71,9	64,2	93,2	75,3	61,8	88,1	0,948
Temps pour le pic PORH (s)	12	7	23	13	6	19	0,611
AUC à 3min PORH (PU/s)	11931	10941	14182	13695	11626	16008	0,156

PORH : postocclusive reactive hyperemia. Comparaisons par le test de Mann-Whitney.

On voit qu'il n'y avait pas de différence significative entre les résultats de la PORH obtenue à l'aide du LAV mesurés par LSCI en fonction de la survenue ou non d'une IRA postopératoire (KDIGO 1 et supérieur) (**Tableau 2**).

5.1.3. Corrélations inter-mesures

Nous avons conduit une recherche de corrélation entre les différentes mesures que nous avons acquises à l'aide du LSCI. Le but de cette exploration est de rechercher les corrélations fortes entre les méthodes, suggérant une interchangeabilité, afin de choisir la plus simple des deux quand cela est possible.

Nous avons également recherché l'influence de la température cutanée sur le résultat des tests.

Tableau 3 - Heatmap de corrélation entre les mesures des réponses aux tests microcirculatoires.

Indicateurs	Amplitude Pic ACH			Amplitude Pic SNP			Amplitude Pic LAV			Amplitude Pic LTH			Coef. corrélation			
	AUC 3min ACH	Temps pic ACH		AUC 3min SNP	Temps pic SNP		AUC 3min LAV	Temps pic LAV		AUC 3min LTH	Temps pic LTH					
Amplitude Pic ACH	X													0,9		
AUC 3min ACH	0,000	X												0,8		
Temps pic ACH	0,934	0,669	X											0,7		
Amplitude Pic SNP	0,000	0,000	0,381	X										0,6		
AUC 3min SNP	0,001	0,000	0,871	0,000	X									0,5		
Temps pic SNP	0,637	0,262	0,065	0,046	0,387	X								0,4		
Amplitude Pic LAV	0,945	0,691	0,876	0,179	0,264	0,911	X							0,3		
AUC 3min LAV	0,297	0,209	0,369	0,088	0,019	0,905	0,000	X						0		
Temps pic LAV	0,092	0,340	0,885	0,186	0,815	0,156	0,947	0,408	X					-0,3		
Amplitude Pic LTH	0,261	0,057	0,224	0,002	0,005	0,577	0,000	0,002	0,357	X				-0,4		
AUC 3min LTH	0,116	0,000	0,786	0,006	0,000	0,144	0,010	0,000	0,974	0,000	X			-0,5		
Temps pic LTH	0,434	0,046	0,710	0,534	0,083	0,000	0,342	0,141	0,642	0,958	0,045	X		-0,6		
Amplitude Plat LTH	0,325	0,141	0,257	0,011	0,031	0,148	0,000	0,002	0,488	0,000	0,000	0,240	X	-0,7		
AUC 3-20min LTH	0,149	0,007	0,295	0,002	0,000	0,390	0,000	0,000	0,828	0,000	0,000	0,981	0,000	X		
Temps plat LTH	0,004	0,003	0,786	0,009	0,009	0,882	0,837	0,401	0,474	0,671	0,125	0,437	0,765	0,112	X	
Température cutanée	0,972	0,984	0,492	0,172	0,711	0,048	0,059	0,083	0,518	0,056	0,784	0,926	0,171	0,291	0,014	-0,9

LAV : postocclusive reactive hyperemia ; LTH : local thermal hyperemia. Corrélations évaluées par le coefficient de Pearson.

Nous constatons qu'il n'existe pas de corrélations fortes entre les résultats des différents tests (**Tableau 3**). Les seules corrélations fortes retrouvées concernent des mesures différentes d'un même test (par exemple l'amplitude du pic et l'AUC d'une iontophorèse à l'ACh). Nous mettons en évidence plusieurs corrélations, plus faibles, entre les mesures de la réponse à des tests différents.

Il existe une corrélation modérée entre les résultats de la iontophorèse à l'ACh et au nitroprussiate. Cette corrélation peut être expliquée premièrement par le fait que l'amplitude de la vasodilatation obtenue après stimulation dépend de la réserve fonctionnelle microcirculatoire identique au sein d'un même territoire quelle que soit la nature de la stimulation. Deuxièmement, par l'existence de voies de signalisations communes activées à des degrés divers dans les deux cas après stimulation (par exemple la voie de la guanylate cyclase de la cellule musculaire lisse est activée par l'administration de nitroprussiate qui réalise un apport exogène de NO, et par la cellule endothéliale qui libère du NO après stimulation par l'acétylcholine). Enfin, l'application d'un courant électrique, même de faible intensité, induit une vasodilatation non-spécifique en perturbant le contrôle neurosensoriel du tonus vasomoteur (par l'intermédiaire du réflexe axonal des fibres C amyéliniques et de la voie des prostaglandines). Tous ces facteurs sont à la fois explicatifs et potentiellement sources de confusion quant à l'interprétation clinique des résultats obtenus.

Il existe des corrélations faibles à modérées entre les résultats des iontophorèses (en particulier le nitroprussiate) et la LTH. Celles-ci s'expliquent par les voies de réponse qu'elles partagent. En revanche, il est intéressant de noter que la seule corrélation entre la PORH et la iontophorèse était faible et concernait le nitroprussiate. Ceci est cohérent avec les informations de la **Figure 19** qui montre que la voie de réponse à la PORH ne passe pas par la voie du NO. L'absence d'association entre les mesures faites par le LAV et le devenir en postopératoire confirment également le rôle de la voie du NO dans la pathogénèse de ces événements.

Il est plus difficile de tirer des conclusions des corrélations entre la LTH et la PORH tant les voies communes qu'elles activent sont nombreuses.

Nous n'avons pas constaté d'influence de la température cutanée sur la réponse aux différents tests, mis à part le temps pour atteindre le plateau en LTH très faiblement positivement corrélé à la température cutanée.

5.2. Association avec les autres fonctions d'organes

Nous avons recherché l'association de nos mesures microcirculatoires préopératoires avec les autres fonctions d'organes postopératoires évaluées.

5.2.1. Fonction cardiaque et hémodynamique

La corrélation significative entre la durée du traitement par noradrénaline et le temps pour atteindre le pic de vasodilatation à l'acétylcholine a été présentée dans **l'Article n°1**. Nous retrouvons également un allongement significatif du temps pour atteindre le pic de

vasodilatation lors de l'iontophorèse au nitroprussiate chez les patients présentant un épisode de fibrillation atriale postopératoire par rapport aux autres (230 [186-260] vs 178 [140-231] s ; p = 0,009) et une corrélation faible avec le pic de troponinémie postopératoire (r = 0,326 ; p = 0,011).

5.2.2. Fonction digestive et hépatique

Dix patients ont présenté un iléus au cours du séjour. Il n'y avait pas de différence statistique sur nos mesures entre les patients présentant ou non un iléus.

Nous n'avons constaté que 3 atteintes hépatiques comme définies au protocole au sein de la cohorte.

5.2.3. Fonction respiratoire

Trente-trois patients (55%) ont présenté une insuffisance respiratoire aiguë comme définie dans le protocole (**Tableau 4**).

Tableau 4 - Survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë.

Cohorte totale	
N	60
Insuffisance respiratoire postopératoire :	
Désaturation <90% avec nécessité d'oxygénothérapie	24 (40,0)
PaO2 < 55 mmHg	1 (1,7)
PaO2/FiO2 < 250	23 (38,3)

Tableau 5 - Comparaison des mesures par LSCI lors d'une iontophorèse à l'ACh et au nitroprussiate.

	Pas d'insuffisance respiratoire			Survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë			
	Médiane	25 ^e percentile	75 ^e percentile	Médiane	25 ^e percentile	75 ^e percentile	p
Amplitude du pic ACh (LSPU)	29,4	12,8	41,0	35,5	22,4	52,3	0,056
Temps pour le pic ACh (s)	104	71	139	127	93	151	0,128
AUC à 3min ACh (PU/s)	7308	5863	10182	9525	8363	11439	0,011*
Amplitude du pic SNP (LSPU)	30,5	16,1	36,5	43,1	25,1	57,4	0,005*
Temps pour le pic SNP (s)	191	166	244	219	156	247	0,567
AUC à 3min SNP (PU/s)	7216	6399	8570	8582	7215	10946	0,015*

ACh : acétylcholine ; SNP : Nitroprussiate. Comparaisons à l'aide du test de Mann-Whitney.

On note qu'il existe des différences microcirculatoires préopératoires chez les patients ayant présenté une insuffisance respiratoire postopératoire (**Tableau 5**). En effet, l'amplitude du pic et l'AUC de la courbe de flux microcirculatoire lors de la iontophorèse à l'ACh et au nitroprussiate étaient plus élevées. Ce constat évoque un mécanisme non dépendant de l'endothélium, qui peut être lié à la réserve fonctionnelle microcirculatoire, à une voie signalisation commune du NO ou à une vasodilatation non-spécifique induite par le courant.

5.2.4. Complications chirurgicales et infectieuses

Six patients ont nécessité une reprise chirurgicale au cours du suivi. Il s'agissait principalement de reprises pour drainage d'épanchement péricardique (**Tableau 6**). La nécessité de drainage n'était pas associée à des différences dans la réponse vasomotrice en préopératoire. Le volume de drainage était faiblement corrélé à l'amplitude du pic de vasodilatation au nitroprussiate ($r = 0,346$; $p = 0,007$). Il n'y avait pas de différence significative associée à la survenue d'une infection du site opératoire.

Tableau 6 – Répartition des complications chirurgicales et infectieuses en fonction du type de chirurgie.

	Cohorte totale	Pontages	Valvulaire
Volume de drainage par les redons, mL (SD)	355 (216)	340 (193)	360 (300)
Reprise chirurgicale au cours du séjour, n (%)	6 (10,0)	3 (5,0)	3 (5,0)
Complications infectieuses : n (%)			
Infection de site opératoire (pendant 30j)	2 (3,3)	1 (1,7)	1 (1,7)
Lymphangite/veinite	9 (15,0)	6 (10,0)	3 (5,0)
Syndrome infectieux sans point d'appel	4 (6,7)	2 (3,3)	2 (3,3)
Pneumopathie infectieuse	2 (3,3)	1 (1,7)	1 (1,7)
Infection urinaire	1 (1,7)	1 (1,7)	0

5.3. Association avec le devenir psycho-cognitif et fonctionnel

Onze patients (18,3 %) ont présenté un épisode de confusion postopératoire d'après la CAM et CAM-ICU. Quinze patients (25 %) ont présente une altération neuropsychologique à 1 mois et 30 (50 %) une altération fonctionnelle évaluée par l'augmentation du score de Rankin à 1 mois postopératoire (**Tableau 7**).

Tableau 7 - Devenir psycho-cognitif et fonctionnel des patients de la cohorte.

	Cohorte totale	Pontages	Valvulaire
ADL à l'inclusion (/12)	12 (0)	12 (0)	12 (0)
Score de Rankin modifié à l'inclusion (/6)	1 (1)	1 (2)	2 (1)
Augmentation à 1 mois	30 (50,0)	20 (33,3)	10 (16,7)
Test de McNair simplifié à l'inclusion (/45)	7 (8)	6 (7)	9 (9)
Positif (>15)	7 (11,7)	4 (6,7)	3 (5,0)
Mini-GDS à l'inclusion (positif ≥1)	16 (26,7)	8 (13,3)	8 (13,3)
Altération neuropsychologique à 1 mois	15 (25,0)	6 (10,0)	9 (15,0)
Baisse de l'ADL	12 (20,0)	6 (10,0)	6 (10,0)
Positivité du Test de McNair simplifié	2 (3,3)	0	2 (3,3)
Positivité du miniGDS	1 (1,7)	0	1 (1,7)
Confusion au cours du séjour (n=59)	11 (18,3)	6 (10,0)	5 (8,3)

Aucun paramètre microcirculatoire préopératoire n'était significativement différent en fonction de la survenue d'un épisode de confusion postopératoire, d'une altération neuropsychologique, d'une baisse de l'ADL ou d'une augmentation du score de Rankin à 1 mois. Ce résultat est à interpréter avec prudence du fait des faibles effectifs et des tests, volontairement simples, dont la sensibilité dans cette population n'a pas été validée.

5.4. Modélisation polynômiale fractionnaire

Le traitement automatisé d'un signal nécessite d'identifier la loi mathématique à laquelle il obéit. Afin de modéliser au mieux la réponse à l'ACH, nous avons cherché à identifier la loi mathématique s'appliquant à notre situation.

L'analyse de l'aspect de la courbe a permis de supposer que le signal obtenu obéissait à une fonction polynômiale fractionnaire (**Figure 32**).

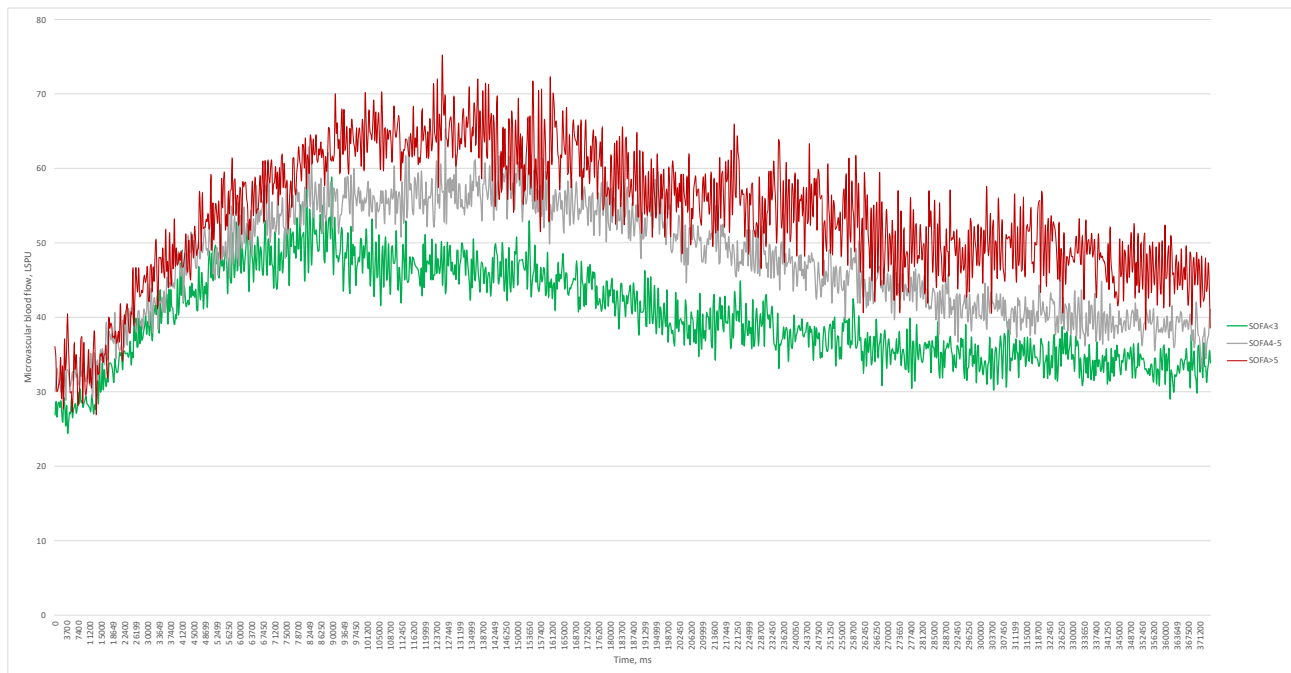


Figure 32 - Flux sanguins cutanés préopératoires médians en fonction du SOFA à 48h au cours d'une iontophorèse à l'acétylcholine monitorée par LSCI. (Collection personnelle)

Un polynôme fractionnaire (fp) est un type particulier de polynôme qui peut inclure des logarithmes, des puissances non entières et des puissances répétées (**Figure 33**).[216] Chaque fois qu'une puissance se répète dans une fonction fp de x, elle est multipliée par un autre $\ln(x)$. On peut écrire une fp en x comme suit :

$$x^{(p_1, p_2, \dots, p_m)} \beta$$

où l'entier positif m est connu comme le degré ou la dimension de la fp.

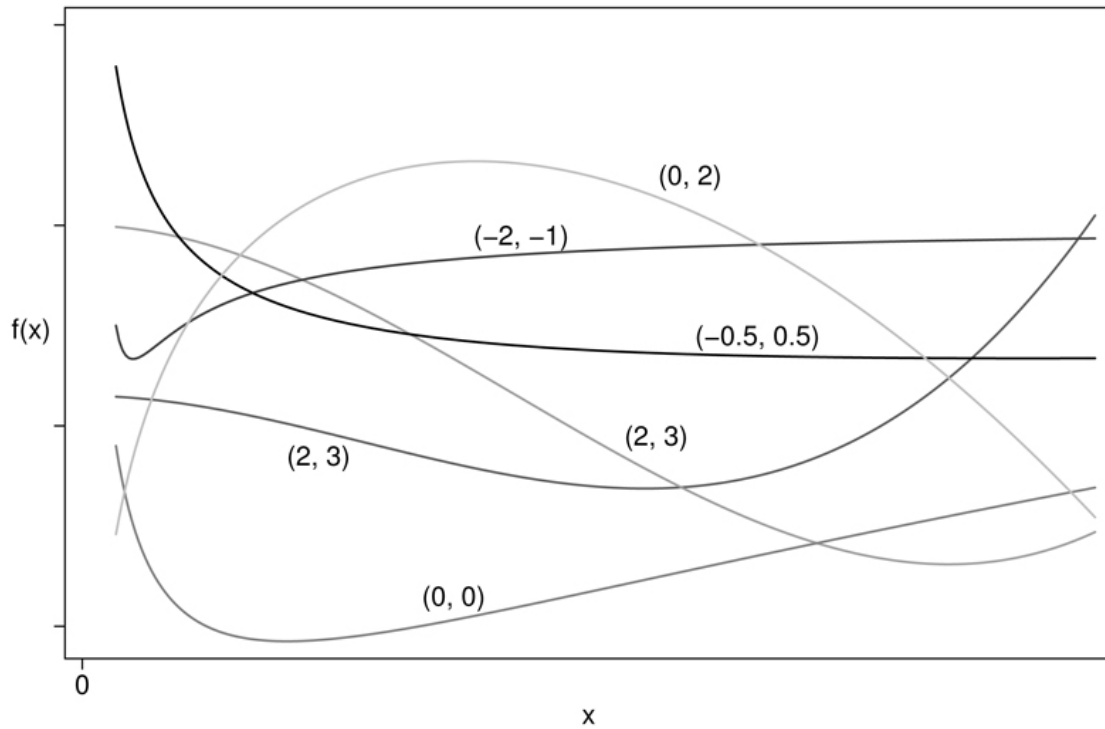


Figure 33 - Exemples de certaines formes fonctionnelles disponibles d'un polynôme fractionnaire du second degré avec différentes puissances (p_1, p_2).

Nous avons effectué une régression afin de rechercher si le flux sanguin cutané au cours d'une iontophorèse à l'acétylcholine en fonction du temps était expliqué par une fonction polynômiale fractionnaire. En effet, le flux sanguin cutané mesuré par LCSI était décrit de manière significative par une fonction polynômiale fractionnaire (coefficient $-1,313 \pm 0.029$; $P < 0,001$).

5.5. Comparaison avec la cohorte CAUSED

Nous avons souhaité comparer la vasodilatation dépendante de l'endothélium dans notre cohorte par rapport à une autre cohorte de patients n'ayant pas d'antécédents. Pour cela, nous avons utilisé les résultats de l'iontophorèse à l'acétylcholine de la cohorte de patients ASA 1 de l'étude CAUSED (NCT04773899). Les enregistrements de l'étude CAUSED étaient réalisés lors de la consultation d'anesthésie selon le même protocole que dans notre étude.

Tableau 8 - Caractéristiques des cohortes MONS et CAUSED.

Condition	Cohortes		
	SOFA > 3 N=29	SOFA ≤ 3 N=31	ASA1 controls N=25
Age, mean (SD), years	70 (66-74)	60 (54-69)	33 (26-56)
Male, n (%)	27 (93%)	29 (93%)	15 (60%)
BMI, mean (SD), kg.m ⁻²	28 (24-31)	27 (24-30)	23 (21-25)

Il existait, logiquement, quelques différences concernant les caractéristiques de base des cohortes. Les patients ASA1 étaient plus jeunes, plus souvent des femmes, moins en surpoids et n'étaient pas comorbides (**Tableau 8**).

Les vasodilatations dépendante et indépendante de l'endothélium présentaient de nombreuses différences significatives (**Tableau 9**). Seul le temps pour atteindre le pic de vasodilatation lors de l'iontophorèse au SNP n'était pas significativement différent entre les cohortes.

Tableau 9 - Comparaison des mesures de flux sanguin cutané par LSCI au cours d'une iontophorèse entre les cohortes MONS et CAUSED.

	Cohorts			overall	SOFA>3 vs CAUSED	SOFA≤3 vs CAUSED
	SOFA > 3	SOFA ≤ 3	ASA1 controls			
<i>LSCI, mean (IQR)</i>						
Peak amplitude ACH, LSPU	35.5 [24.0-48.3]	26.2 [13.8-49.2]	37.3 [29.0 – 66.6]	0.035*	0.124	0.010*
Time to peak ACH, s	133 [104-156]	98 [76-139]	68 [58-88]	<0.001*	<0.001*	0.003*
Peak amplitude SNP, LSPU	34.2 [25.0-43.9]	35.4 [16.1-50.2]	49.7 [37.8-74.7]	0.037*	0.030*	0.021*
Time to peak SNP, s	225 [182-258]	178 [142-235]	204 [173-270]	0.158	0.789	0.215

Les comparaisons globales sont réalisées par un test de Kruskal-Wallis et les comparaisons entre 2 cohortes par le test de Mann-Whitney.

On note une certaine proximité, assez inattendue, entre la vasodilatation dépendante de l'endothélium en préopératoire des patients ayant présenté une dysfonction d'organe et des patients ASA1 (**Figure 34**). En revanche, on note la différence claire du temps pour atteindre le pic de vasodilatation.

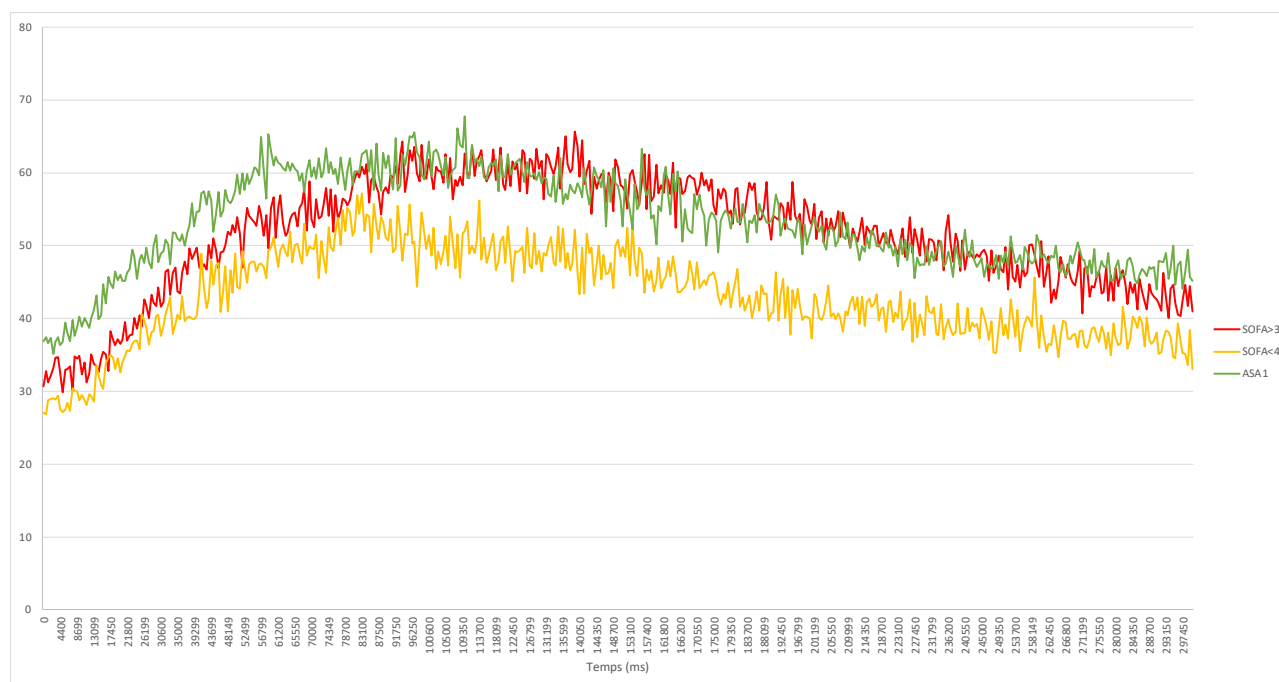


Figure 34 - Flux sanguin médian au cours d'une iontophorèse à l'ACH en fonction du temps dans 3 cohortes.

Cette analyse complémentaire nous a permis de confirmer l'existence de différences significatives liées au terrain entre des patients ASA1 et des patients comorbides en préopératoire d'une chirurgie cardiaque de la cohorte MONS, qu'ils présentent ou non une dysfonction d'organes postopératoire.

5.6. Prédiction du devenir à l'aide de modèles complexes

La **Figure 32** montre que les trajectoires des courbes de flux sanguins cutanés préopératoires au cours d'une iontophorèse monitorée par LSCI en fonction du temps sont différentes en fonction du devenir des patients.

Nous avons souhaité analyser la capacité d'un modèle qui prend en compte la trajectoire de l'ensemble de la courbe (non pas seulement des points d'intérêt) à prédire la survenue d'une dysfonction d'organe à 48h (score SOFA>3 à 48h). Pour cela, nous avons conduit une analyse de classes latentes sur la cohorte précédente (MONS+CAUSED) afin de rechercher des convergences en fonction de la survenue d'une dysfonction d'organe à 48h. L'analyse de classes latentes n'a pas réussi à converger malgré différents paramétrages.

Un modèle longitudinal a été construit dans le même but. On trouve une trajectoire qui varie au cours du temps (**Figure 35**), mais pour lequel nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différences entre les patients présentant ou non la survenue d'une dysfonction d'organe à 48h (P = 0.16).

```
Mixed model
Fixed effects:
              Estimate Std. Error   df      t value Pr(>|t|)
(Intercept)  5.973e+01  3.579e+00  5.310e+01  16.687  <2e-16 ***
Temps        -1.182e-05  7.218e-07  3.980e+04 -16.382  <2e-16 ***
Outcome1     -5.371e+00  4.616e+00  7.999e+01  -1.164    0.248
---
Correlation of Fixed Effects:
      (Intr) Temps
Temps      -0.030
outcome11 -0.775  0.000

Model failed to converge: degenerate Hessian with 1 negative eigenvalues

Analysis of Deviance Table (Type II Wald chisquare tests) ANOVA
Response: Valeur
              Chisq  Df    Pr(>Chisq)
```

```
Temps      268.355  1      <2e-16  ***
```

```
Outcome1   1.354    1      0.2446
```

```
Signif. codes:  0 '****' 0.001 '***' 0.01 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

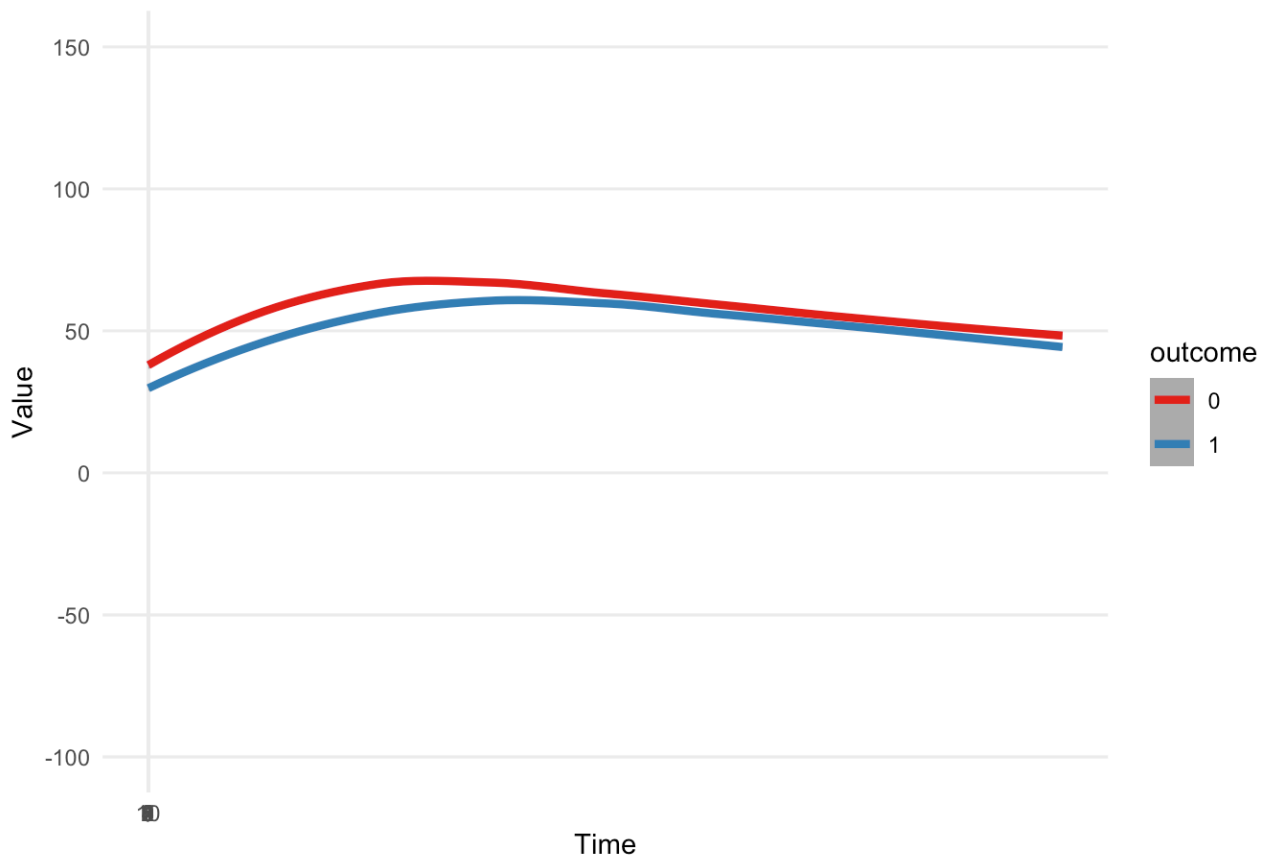
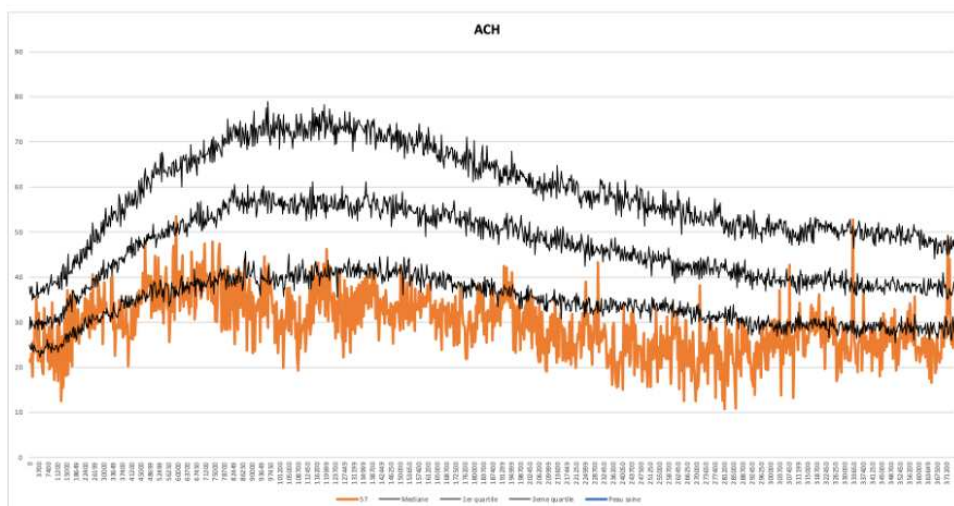
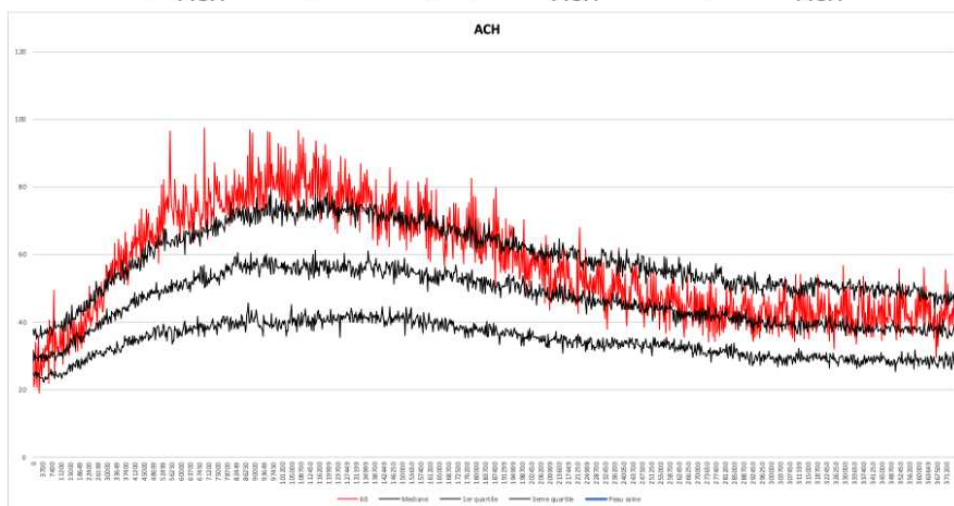


Figure 35 - Trajectoires des courbes de flux sanguin cutané en fonction de la survenue d'une dysfonction d'organe d'après notre modèle longitudinal.

Bien que le modèle ne trouve pas de différence significative entre les 2 courbes, on constate des temps pour atteindre le pic et une amplitude de la vasodilatation différents. Ainsi, les paramètres que nous avons défini au préalable semblent les plus valables pour discriminer les réponses dépendantes de l'endothélium (**Figure 36**).



Patient 57: $Ampl_{ACH} = 17,0$ LSPU; $TpsPic_{ACH} = 71$ s; $AUC_{ACH} = 5\ 863$ PU/s



Patient 60: $Ampl_{ACH} = 54,3$ LSPU; $TpsPic_{ACH} = 96$ s; $AUC_{ACH} = 11\ 674$ PU/s

Figure 36 - Exemples de courbes de flux sanguin au cours d'une iontophorèse à l'acétylcholine par rapport à la médiane et aux quartiles de la population.

6. Ouverture – les suites de MONS

L'une des implications de la présente étude est la possibilité d'utilisation d'un examen non invasif de la fonction endothéliale dans l'évaluation clinique préopératoire des patients. D'autres travaux sur un groupe plus important de patients seront nécessaires pour construire et valider un modèle pronostique intégrant la vasodilatation préopératoire dépendante de l'endothélium. En effet, actuellement, le chevauchement important des temps nécessaires pour atteindre le pic avec l'iontophorèse de l'acétylcholine entre les patients avec et sans dysfonction d'organe postopératoire est une limite à l'utilisation clinique de cet indicateur. Il pourrait par exemple être opportun de définir une zone grise autour de laquelle les seuils inférieur et supérieur pourraient avoir des valeurs de sensibilité et de spécificité élevées. Cette méthodologie n'était pas applicable dans notre étude en raison du faible nombre de patients.

Cette technique pourrait être utilisée pour personnaliser les décisions thérapeutiques. Par exemple, en tant que marqueur pronostic lors de l'évaluation préopératoire. Ainsi, chez les patients ayant des paramètres microcirculatoires préopératoires anormaux, des stratégies préventives visant à optimiser la microcirculation avant ou pendant la chirurgie tels que des programmes de réhabilitation ou des stratégies thérapeutiques ciblant directement la fonction microcirculatoire (vasodilatateurs, agents anti-inflammatoires, anti-oxydants, médicaments ciblant l'endothélium), pourraient conduire à une diminution des dysfonctions d'organes en postopératoire. Les patients présentant une réponse endothéliale retardée pourraient également bénéficier d'une proposition de prise en charge moins invasive (angioplastie coronaire transluminale percutanée ou implantation d'une valve aortique transcathéter) ou de prise en charge hémodynamique personnalisée (telles qu'une expansion volémique ou une cible de pression artérielle peropératoire guidée par un indicateur microcirculatoire). Inversement, les patients présentant un faible risque de dysfonction d'organe après une chirurgie pourraient être surveillés dans une unité de soins intermédiaires plutôt que dans une unité de soins intensifs.

Les perspectives offertes par une meilleure compréhension de la physiopathologie de la microcirculation ont été développées dans la **Revue de littérature**. Cet article a été rédigé avec une attention particulière sur l'intérêt pédagogique et l'aspect didactique qu'il pourrait représenter pour la communauté des anesthésistes francophones.

L'amélioration constante des outils et des connaissances médicales a ouvert de nouvelles perspectives passionnantes en matière d'étude de la microcirculation dans le domaine de l'anesthésie. La microcirculation, en tant que déterminant essentiel de la perfusion tissulaire, joue un rôle crucial dans la gestion périopératoire des patients. Cette thématique a des répercussions directes sur la qualité des soins prodigués par les anesthésistes.

Nous explorons la manière dont la microcirculation peut être utilisée comme indicateur thérapeutique, à la fois pour la réanimation hémodynamique périopératoire et pour l'évaluation préopératoire. Nous expliquons la possibilité de développer une médecine personnalisée grâce à la surveillance de la microcirculation, ce qui représente un domaine en constante évolution. Nous soulignons comment des stratégies préventives ciblant la microcirculation peuvent contribuer à réduire les dysfonctions d'organes postopératoires. Cela a un impact significatif sur la qualité de vie des patients et les coûts de soins de santé associés. Nous mentionnons le besoin de réunir les conditions pour utiliser la microcirculation comme biomarqueur ou outil de monitoring en pratique clinique quotidienne.

Parmi les nombreuses études à conduire que nous avons évoqué, un certain nombre de projets nous semblent prioritaires pour répondre aux enjeux prioritaires en médecine périopératoire :

- Bien que les informations apportées par la iontophorèse à l'acétylcholine semblent être les plus fortement associées au risque périopératoire, il faut reconnaître que les limites de cette technique font obstacle à son déploiement. Dans ce contexte, une des priorités de recherche est de trouver une alternative à cette technique qui permette une mesure de la réponse endothéliale dépendante de manière fiable, reproductible et déployable dans différents centres à moyen terme. Plusieurs techniques existantes pourraient être candidates, par exemple : tests vaso-occlusifs monitorés par NIRS ou photopléthysmographie, épreuves thermiques monitorées par photopléthysmographie ou PCO₂ tissulaire.
- La création d'une cohorte de construction/validation d'un score d'évaluation préopératoire du risque périopératoire intégrant la fonction microcirculatoire. Cohorte large, multicentrique, qui recruterait au-delà de la chirurgie cardiaque et où chaque patient bénéficierait d'une évaluation préopératoire de leur microcirculation à l'aide d'une technique évaluant la réponse dépendante de l'endothélium. Le critère de jugement principal devrait regrouper des dysfonctions d'organes recherchées au cours du suivi postopératoire précoce.
- Enfin, il est primordial que nous améliorions nos connaissances à propos de nos leviers d'actions sur la microcirculation en périopératoire : quelles stratégies permettent d'améliorer la réponse endothéliale préopératoire ? la préhabilitation peut-elle faire cet office ? comment choisir et intégrer les outils de monitoring de la microcirculation dans la gestion hémodynamique peropératoire ?

Conclusion

Il existe chez les patients en préopératoire de chirurgie cardiaque programmée sous CEC des différences microcirculatoires fonctionnelles prédictives de la survenue de complications postopératoires.

Dans notre étude, la vasodilatation dépendante de l'endothélium induite par une iontophorèse à l'acétylcholine, évaluée en préopératoire, a été indépendamment associée à des dysfonctions d'organes, en particulier rénales, après une chirurgie cardiaque sous CEC. Cette réponse microvasculaire était également corrélée avec les indicateurs de sévérité du malade en réanimation. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un lien entre la réserve microcirculatoire préopératoire et la pathogenèse des dysfonctions d'organes postopératoires après une chirurgie cardiaque sous CEC.

D'après notre analyse de la littérature, les anomalies de structure de la microcirculation sont rares à l'état basal. Au contraire, les anomalies de fonction sont fréquentes et associées à de nombreuses comorbidités en préopératoire et responsables de complications en postopératoire. Ces résultats suggèrent une dissociation structure-fonction de la microcirculation dans la période périopératoire. La réserve microcirculatoire préopératoire évaluée par la réponse microvasculaire dépendante de l'endothélium fournirait des informations pronostiques sur l'évolution postopératoire et pourrait être liée à la pathogenèse des complications postopératoires. Ainsi, intégrés dans des modèles multivariés, les indicateurs de la fonction microcirculatoire préopératoire étaient de meilleurs indicateurs que les scores existants, EuroSCORE II et Cleveland Clinic, du risque de dysfonctions d'organes et d'IRA postopératoires.

Nous nous sommes heurtés à des limites méthodologiques pour établir un profil microcirculatoire permettant de qualifier l'atteinte microcirculatoire, en premier lieu du fait d'un manque de puissance. Il semble que le meilleur indicateur de la réserve fonctionnelle permettant de qualifier le risque d'atteinte microcirculatoire postopératoire soient les caractéristiques du pic de vasodilatation dépendante de l'endothélium. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'altération microcirculatoire préopératoire, définie comme une vasodilatation dysrégulée et retardée, pourrait conduire à une mauvaise tolérance de la labilité de la pression artérielle, en particulier chez les patients subissant une chirurgie cardiaque sous CEC. L'altération de la microcirculation entraîne donc un défaut de protection des organes en raison d'une réponse excessive de la vasodilatation dépendante de l'endothélium. La voie de signalisation impliquée serait commune entre la vasodilatation dépendante de l'endothélium et la vasodilatation dépendante des neurones (voie de l'adénylate cyclase via le CGRP et la substance P). A notre connaissance, aucune autre étude n'a montré une association entre

l'iontophorèse à l'acétylcholine ou la vasodilatation induite par la chaleur et l'IRA après une chirurgie cardiaque.

Compte tenu de sa faisabilité et de son caractère non invasif, l'évaluation cutanée de la fonction microcirculatoire semble être une technique prometteuse. Les paramètres précis du profil de patients à risque de dysfonctions d'organes devront être défini par une étude de cohorte multicentrique de construction/validation d'un score de stratification du risque. À l'ère de la médecine personnalisée, les données préopératoires sur la microcirculation pourraient être intégrées dans la réflexion sur la stratégie anesthésique et chirurgicale.

Bibliographie

1. Yoshimoto M, Yoder MC. Birth of the blood cell. *Nature*. 2009;457:801–3.
2. Gillies MA, Sander M, Shaw A, Wijeyesundera DN, Myburgh J, Aldecoa C, et al. Current research priorities in perioperative intensive care medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28597121>
3. Dencker EE, Bonde A, Troelsen A, Varadarajan KM, Sillesen M. Postoperative complications: an observational study of trends in the United States from 2012 to 2018. *BMC Surg*. 2021;21:393.
4. Levick JR. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. Butterworth-Heinemann; 2013.
5. Yuan SY, Rigor RR. Structure and Function of Exchange Microvessels. Regulation of Endothelial Barrier Function [Internet]. Morgan & Claypool Life Sciences; 2010 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54123/>
6. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse P-R, Fobker M, et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021;24:145–57.
7. Curry FR, Adamson RH. Vascular permeability modulation at the cell, microvessel, or whole organ level: towards closing gaps in our knowledge. *Cardiovasc Res*. 2010;87:218–29.
8. Levi M, van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:459–68.
9. Büchele GL, Ospina-Tascon GA, De Backer D. How microcirculation data have changed my clinical practice. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:324–31.
10. Levi M, van der Poll T. Recombinant human activated protein C: current insights into its mechanism of action. *Crit Care*. 2007;11 Suppl 5:S3.
11. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock*. 2016;45:259–70.
12. Goodwill AG, Frisbee JC. Oxidant stress and skeletal muscle microvasculopathy in the metabolic syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2012;57:150–9.
13. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H1282-91.
14. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1541–7.
15. Lipowsky HH. Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation*. 2005;12:5–15.
16. Pries AR, Secomb TW. Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H2657-64.
17. pour la Commission de recherche translationnelle de la SRLF, Ait-Oufella H, Gibot S, Guillon A, Mira J-P, Monneret G, et al. Endothélium et microcirculation au cours des états critiques. Actes du séminaire de recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française (1er décembre 2015). *Réanimation*. 2016;25:431–9.
18. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *Journal of Applied Physiology*. 2016;120:226–35.
19. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373–6.
20. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109–42.
21. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent J-L. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1549–56.
22. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19:S8.
23. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41:791–9.
24. Balogh ZJ, Reumann MK, Gruen RL, Mayer-Kuckuk P, Schuetz MA, Harris IA, et al.

- Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries. *The Lancet*. 2012;380:1109–19.
25. Flick M, Duranteau J, Scheeren TWL, Saugel B. Monitoring of the Sublingual Microcirculation During Cardiac Surgery: Current Knowledge and Future Directions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;S1053077019311139.
 26. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 2007;15:15101–14.
 27. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care*. 2016;20:35.
 28. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3:40.
 29. Massey MJ, Larochele E, Najjarro G, Karmacharla A, Arnold R, Trzeciak S, et al. The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy. *J Crit Care*. 2013;28:913–7.
 30. Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K. Predictive value of blood flow in the gastric tube in anastomotic insufficiency after thoracic esophagectomy. *World J Surg*. 2002;26:1319–23.
 31. Koning NJ, Simon LE, Asfar P, Baufreton C, Boer C. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307:H967-75.
 32. Hilty MP, Guerci P, Ince Y, Toraman F, Ince C. MicroTools enables automated quantification of capillary density and red blood cell velocity in handheld vital microscopy. *Commun Biol*. 2019;2:217.
 33. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19 Suppl 3:S8.
 34. On behalf of the Cardiovascular Dynamics Section of the ESICM, Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, et al. 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*. 2018;44:281–99.
 35. Jacquet-Lagrèze M, Magnin M, Allaouchiche B, Abrard S. Is handheld video microscopy really the future of microcirculation monitoring? *Crit Care*. 2023;27:352.
 36. Roustit M, Cracowski J-L. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. *Microcirculation*. 2012;19:47–64.
 37. Briers JD, Fercher AF. Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982;22:255–9.
 38. Roustit M, Cracowski J-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013;34:373–84.
 39. Briers JD. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol Meas*. 2001;22:R35–66.
 40. Tew GA, Klonizakis M, Crank H, Briers JD, Hodges GJ. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvascular Research*. 2011;82:326–32.
 41. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105:370–2.
 42. IJzerman RG, de Jongh RT, Beijik M a. M, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serné EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33:536–42.
 43. Tew GA, Klonizakis M, Moss J, Ruddock AD, Saxton JM, Hodges GJ. Reproducibility of

- cutaneous thermal hyperaemia assessed by laser Doppler flowmetry in young and older adults. *Microvascular Research*. 2011;81:177–82.
44. Abrard S, Lasocki S, Henni S. Pre-operative evaluation of microcirculation for the prediction of complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: Study protocol. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36:613–5.
 45. Ali J, Cody J, Maldonado Y, Ramakrishna H. Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) for Cerebral and Tissue Oximetry: Analysis of Evolving Applications. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022;36:2758–66.
 46. Sanni AA, McCully KK. Interpretation of Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) Signals in Skeletal Muscle. *JFMK*. 2019;4:28.
 47. Goldman JM, Petterson M, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo Signal Extraction Pulse Oximetry. :9.
 48. Coutrot M, Dudoignon E, Joachim J, Gayat E, Vallée F, Dépret F. Perfusion index: Physical principles, physiological meanings and clinical implications in anaesthesia and critical care. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2021;40:100964.
 49. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37:801–7.
 50. Dumas G, Lavillegrand J-R, Joffre J, Bigé N, de-Moura EB, Baudel J-L, et al. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care*. 2019;23:211.
 51. Fleming S, Gill PJ, Van Den Bruel A, Thompson M. Capillary refill time in sick children: a clinical guide for general practice. *Br J Gen Pract*. 2016;66:587–8.
 52. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:654.
 53. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multicenter Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO₂) as a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Annals of Emergency Medicine*. 2010;55:40-46.e1.
 54. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent J-L. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*. 2010;36:1813–25.
 55. Ho KM. Pitfalls in Haemodynamic Monitoring in the Postoperative and Critical Care Setting. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44:14–9.
 56. Bansch P, Flisberg P, Bentzer P. Changes in the sublingual microcirculation during major abdominal surgery and post-operative morbidity: Microcirculation and outcome after surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:89–97.
 57. Losser M-R, Payen De La Garanderie D. Évaluation de la microcirculation en pratique clinique. *Anesthésie & Réanimation*. 2019;5:193–9.
 58. Vallée F, Nougué H, Mari A, Vodovar N, Dubreuil G, Damoiseil C, et al. Variations of Cutaneous Capnometry and Perfusion Index During a Heating Challenge is Early Impaired in Septic Shock and Related to Prognostic in Non-Septic Shock. *Shock*. 2019;51:585–92.
 59. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med*. 2019;45:82–5.
 60. Contenti J, Occelli C, Corraze H, Lemoëll F, Levrault J. Long-Term β -Blocker Therapy Decreases Blood Lactate Concentration in Severely Septic Patients*: *Critical Care Medicine*. 2015;43:2616–22.
 61. Hilty MP, Pichler J, Ergin B, Hefti U, Merz TM, Ince C, et al. Assessment of endothelial cell function and physiological microcirculatory reserve by video microscopy using a topical acetylcholine and nitroglycerin challenge. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5:26.
 62. Miranda ACD, Stefani FDCD, Vesco BCD, Carraro Júnior H, Assreuy J, Morello LG, et al. Relationship between peripheral ischemic microvascular reserve, persistent hyperlactatemia, and its

- temporal dynamics in sepsis: a post hoc study. *Crit Care Sci* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 21];35. Available from: <http://criticalcarescience.org.br/artigo/detalhes/0103507X-35-2-8>
63. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:373–84.
 64. Bellien J, Joannides R, Richard V, Thuillez C. Modulation of cytochrome-derived epoxyeicosatrienoic acids pathway: A promising pharmacological approach to prevent endothelial dysfunction in cardiovascular diseases? *Pharmacology & Therapeutics*. 2011;131:1–17.
 65. Cracowski J-L, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006;27:503–8.
 66. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, et al. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2005;31:1661–8.
 67. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent J-L. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1549–56.
 68. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S6.
 69. Menezes IAC, Cunha CLP da, Carraro Júnior H, Luy AM. Perfusion index for assessing microvascular reactivity in septic shock after fluid resuscitation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30:135–43.
 70. Menezes IAC de, Cunha CL da, Junior HC, Luy AM. Increase of Perfusion Index During Vascular Occlusion Test is Paradoxically Associated With Higher Mortality in Septic Shock After Fluid Resuscitation: A Prospective Study. *Shock*. 2019;51:605–12.
 71. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109:1239–46.
 72. Greenwood JC, Talebi FM, Jang DH, Spelde AE, Tonna JE, Gutsche JT, et al. Topical nitroglycerin to detect reversible microcirculatory dysfunction in patients with circulatory shock after cardiovascular surgery: an observational study. *Sci Rep*. 2022;12:15257.
 73. Shelley WB, Horvath PN. Experimental miliaria in man; production of sweat retention anidrosis and vesicles by means of iontophoresis. *J Invest Dermatol*. 1948;11:275–91.
 74. Tesselaar E, Sjöberg F. Transdermal iontophoresis as an in-vivo technique for studying microvascular physiology. *Microvascular Research*. 2011;81:88–96.
 75. Riedijk MA, Milstein DMJ. Imaging sublingual microcirculatory perfusion in pediatric patients receiving procedural sedation with propofol: A pilot study. *Microcirculation*. 2018;25:e12484.
 76. Koch M, De Backer D, Vincent JL, Barvais L, Hennart D, Schmartz D. Effects of propofol on human microcirculation. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101:473–8.
 77. Flick M, Schreiber T-H, Montomoli J, Krause L, de Boer HD, Kouz K, et al. Microcirculatory tissue perfusion during general anaesthesia and noncardiac surgery: An observational study using incident dark field imaging with automated video analysis. *European Journal of Anaesthesiology*. 2022;39:582–90.
 78. Flick M, Briesenick L, Peine S, Scheeren TWL, Duranteau J, Saugel B. The effect of moderate intraoperative blood loss and norepinephrine therapy on sublingual microcirculatory perfusion in patients having open radical prostatectomy: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38:459–67.
 79. De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1396–403.
 80. Salgado MA, Salgado-Filho MF, Reis-Brito JO, Lessa MA, Tibirica E. Effectiveness of laser Doppler perfusion monitoring in the assessment of microvascular function in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:1211–6.
 81. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory

- response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:223–31.
82. De Blasi RA, Palmisani S, Boezi M, Arcioni R, Collini S, Troisi F, et al. Effects of remifentanyl-based general anaesthesia with propofol or sevoflurane on muscle microcirculation as assessed by near-infrared spectroscopy. *British Journal of Anaesthesia.* 2008;101:171–7.
83. Coutrot M, Joachim J, Dépret F, Millasseau S, Nougué H, Matéo J, et al. Noninvasive continuous detection of arterial hypotension during induction of anaesthesia using a photoplethysmographic signal: proof of concept. *British Journal of Anaesthesia.* 2019;122:605–12.
84. Højlund J, Agerskov M, Clemmesen CG, Hvolris LE, Foss NB. The Peripheral Perfusion Index tracks systemic haemodynamics during general anaesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2020;34:1177–84.
85. Koning NJ, Vonk AB, Vink H, Boer C. Side-by-Side Alterations in Glycocalyx Thickness and Perfused Microvascular Density During Acute Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery. *Microcirculation.* 2016;23:69–74.
86. Kara A, Akin S, Ince C. The response of the microcirculation to cardiac surgery: Current Opinion in Anaesthesiology. 2016;29:85–93.
87. Koning NJ, Vonk AB, Meesters MI, Oomens T, Verkaik M, Jansen EK, et al. Microcirculatory perfusion is preserved during off-pump but not on-pump cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:336–41.
88. den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, van Domburg RT, Hofland J, Lüthen C, et al. Impaired sublingual microvascular perfusion during surgery with cardiopulmonary bypass: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:129–34.
89. Kim TK, Cho YJ, Min JJ, Murkin JM, Bahk JH, Hong DM, et al. Microvascular reactivity and clinical outcomes in cardiac surgery. *Crit Care.* 2015;19:316.
90. van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, van der Valk RJ, Lima A, Bakker J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care.* 2014;18:R114.
91. Agerskov M, Thusholdt ANW, Holm-Sørensen H, Wiberg S, Meyhoff CS, Højlund J, et al. Association of the intraoperative peripheral perfusion index with postoperative morbidity and mortality in acute surgical patients: a retrospective observational multicentre cohort study. *British Journal of Anaesthesia.* 2021;127:396–404.
92. Ekeloef S, Godthaab C, Schou-Pedersen AMV, Lykkesfeldt J, Gögenur I. Peri-operative endothelial dysfunction in patients undergoing minor abdominal surgery: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology.* 2019;36:130–4.
93. Ludes P-O, Noll E, Pottecher J. Mécanismes immunologiques post-traumatiques : de l'attrition tissulaire à la défaillance d'organes. *Anesthésie & Réanimation.* 2020;6:161–74.
94. De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Vincent J-L. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *American Heart Journal.* 2004;147:91–9.
95. Top APC, Ince C, de Meij N, van Dijk M, Tibboel D. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care*: *Critical Care Medicine.* 2011;39:8–13.
96. Bateman RM, Walley KR. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 4:S27-32.
97. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1825–31.
98. He H, Liu D, Long Y, Wang X. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care.* 2013;17:R116.
99. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008;34:2210–7.
100. Ince C, Guerci P. Why and when the microcirculation becomes disassociated from the

- macrocirculation. *Intensive Care Med.* 2016;42:1645–6.
101. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical Care.* 2015;19:S8.
102. Ince C, Ertmer C. Hemodynamic coherence: Its meaning in perioperative and intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30:395–7.
103. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41:791–9.
104. Microcirculatory Alterations in Traumatic Hemorrhagic Shock* [Internet]. [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://oce-ovid-com.docelec.univ-lyon1.fr/article/00003246-201406000-00015/HTML>
105. Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, et al. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med.* 2015;43:48–56.
106. Scorcella C, Damiani E, Domizi R, Pierantozzi S, Tondi S, Carsetti A, et al. MicroDAIMON study: Microcirculatory DAILY MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study. *Ann Intensive Care.* 2018;8:64.
107. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1825–31.
108. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, et al. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2014;42:1433–41.
109. Ruan Z, Li R, Dong W, Cui Z, Yang H, Ren R. Laser speckle contrast imaging to monitor microcirculation: An effective method to predict outcome in patients with sepsis and septic shock. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;10:1067739.
110. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2014;2:1007–15.
111. The ANDROMEDA-SHOCK Study Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN), Hernández G, Kattan E, Ospina-Tascón G, Bakker J, Castro R. Capillary refill time status could identify different clinical phenotypes among septic shock patients fulfilling Sepsis-3 criteria: a post hoc analysis of ANDROMEDA-SHOCK trial. *Intensive Care Med.* 2020;46:816–8.
112. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med.* 2009;35:671–7.
113. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R151.
114. Greenwood JC, Jang DH, Spelde AE, Gutsche JT, Horak J, Acker MA, et al. Low Microcirculatory Perfused Vessel Density and High Heterogeneity are Associated With Increased Intensity and Duration of Lactic Acidosis After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Shock.* 2021;56:245–54.
115. Chen T, Pan T, Luo X, Wang D. High Central Venous-to-Arterial CO₂ Difference is Associated With Poor Outcomes in Patients After Cardiac Surgery: A Propensity Score Analysis. *Shock.* 2019;52:583–9.
116. Nam K, Oh H-M, Koo C-H, Kim TK, Cho YJ, Hong DM, et al. Microvascular reactivity measured by vascular occlusion test is an independent predictor for postoperative bleeding in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 2018;32:295–301.
117. Machin DR, Bloom SI, Campbell RA, Phuong TTT, Gates PE, Lesniewski LA, et al. Advanced age results in a diminished endothelial glycocalyx. *American Journal of Physiology-*

- Heart and Circulatory Physiology. 2018;315:H531–9.
118. Li Q, Liu X, Jia M, Sun F, Li Y, Zhang H, et al. Assessment of sublingual microcirculation for the screening of diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14:90.
119. Wadowski PP, Kautzky-Willer A, Gremmel T, Koppensteiner R, Wolf P, Ertl S, et al. Sublingual microvasculature in diabetic patients. *Microvascular Research*. 2020;129:103971.
120. Fromy B, Sigaudou-Roussel D, Gaubert-Dahan ML, Rousseau P, Abraham P, Benzoni D, et al. Aging-associated sensory neuropathy alters pressure-induced vasodilation in humans. *J Invest Dermatol*. 2010;130:849–55.
121. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing, hypertension, and subsequent risk of diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:1060–5.
122. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut E, Safar ME, et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;118:968–76.
123. Czernichow S, Greenfield JR, Galan P, Bastard JP, Charnaux N, Samaras K, et al. Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals. *J Hypertens*. 2010;28:325–32.
124. Muris DM, Houben AJ, Schram MT, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction is associated with a higher incidence of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:3082–94.
125. Perticone F, Maio R, Sciacqua A, Andreozzi F, Iemba G, Perticone M, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension. *Diabetes*. 2008;57:167–71.
126. Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care*. 2017;21:25.
127. Song Y, Manson JE, Tinker L, Rifai N, Cook NR, Hu FB, et al. Circulating levels of endothelial adhesion molecules and risk of diabetes in an ethnically diverse cohort of women. *Diabetes*. 2007;56:1898–904.
128. Gujjarro C. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;104:E127.
129. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973–9.
130. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–43.
131. IJzerman RG, de Jongh RT, Beijk MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serné EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:536–42.
132. Libby P, Ordovas JM, Auger KR, Robbins AH, Birinyi LK, Dinarello CA. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. *Am J Pathol*. 1986;124:179–85.
133. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165–8.
134. de Jager J, Dekker JM, Kooy A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation explain much of the excess cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1086–93.
135. Lin C, Zhang P, Xue Y, Huang Y, Ji K. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J* [Internet]. 2017; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653312>
136. Feng J, Liu Y, Khabbaz KR, Hagberg R, Robich MP, Clements RT, et al. Decreased contractile response to endothelin-1 of peripheral microvasculature from diabetic patients. *Surgery*. 2011;149:247–52.

137. Yamamoto-Suganuma R, Aso Y. Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes--a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet Med.* 2009;26:83–8.
138. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2004;291:1978–86.
139. van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:729–39.
140. Kruger A, Stewart J, Sahityani R, O’Riordan E, Thompson C, Adler S, et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk. *Kidney Int.* 2006;70:157–64.
141. Stehouwer CD. Is measurement of endothelial dysfunction clinically useful? *Eur J Clin Invest.* 1999;29:459–61.
142. Dababneh L, Cikach F, Alkukhun L, Dweik RA, Tonelli AR. Sublingual Microcirculation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Annals ATS.* 2014;11:504–12.
143. Feng J, Liu Y, Chu LM, Singh AK, Dobrilovic N, Fingleton JG, et al. Changes in Microvascular Reactivity After Cardiopulmonary Bypass in Patients With Poorly Controlled Versus Controlled Diabetes. *Circulation.* 2012;126:S73–80.
144. Gomes V, Gomes MB, Tibirica E, Lessa MA. Post-operative endothelial dysfunction assessment using laser Doppler perfusion measurement in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:468–77.
145. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002;105:1567–72.
146. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1769–75.
147. Huang AL, Silver AE, Shvenke E, Schopfer DW, Jahangir E, Titas MA, et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2113–9.
148. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Event Prediction: Does Nitric Oxide Matter? *Hypertension.* 2011;57:363–9.
149. McIlroy DR, Chan MTV, Wallace SK, Symons JA, Koo EGY, Chu LCY, et al. Automated preoperative assessment of endothelial dysfunction and risk stratification for perioperative myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia.* 2014;112:47–56.
150. McIlroy DR, Chan MTV, Wallace SK, Grover A, Koo EGY, Ma J, et al. Is Preoperative Endothelial Dysfunction a Potentially Modifiable Risk Factor for Renal Injury Associated With Noncardiac Surgery? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2015;29:1220–8.
151. Kazem N, Hammer A, Koller L, Hofer F, Steinlechner B, Laufer G, et al. The Prognostic Potential of Growth Differentiation Factor-15 on Bleeding Events and Patient Outcome after Cardiac Surgery—A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2022;122:703–14.
152. Duceppe E, Borges FK, Conen D, Tiboni M, Chan MTV, Patel A, et al. Association of Preoperative Growth Differentiation Factor-15 Concentrations and Postoperative Cardiovascular Events after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2023;138:508–22.
153. Abraham P, Fromy B, Merzeau S, Jardel A, Saumet JL. Dynamics of local pressure-induced cutaneous vasodilation in the human hand. *Microvasc Res.* 2001;61:122–9.
154. Fromy B, Abraham P, Saumet JL. Progressive calibrated pressure device to measure cutaneous blood flow changes to external pressure strain. *Brain Res Brain Res Protoc.* 2000;5:198–203.
155. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105:370–2.
156. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of

- skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res.* 2010;79:102–8.
157. Tew GA, Klonizakis M, Crank H, Briers JD, Hodges GJ. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res.* 2011;82:326–32.
158. Millet C, Roustit M, Blaise S, Cracowski JL. Comparison between laser speckle contrast imaging and laser Doppler imaging to assess skin blood flow in humans. *Microvasc Res.* 2011;82:147–51.
159. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2:19–36.
160. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113:941–8.
161. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286:2703–10.
162. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19:604–7.
163. Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv.* 1976;6:493–508.
164. McNair D, Kahn R. Self-assessment of cognitive deficits (CDS). In: T C, editor. *Assessment in geriatric pharmacology*. New Canaan: Mark Powley; 1984. p. 137–80.
165. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encephale.* 1997;23:91–9.
166. Ibrahim MF, Paparella D, Ivanov J, Buchanan MR, Brister SJ. Gender-related differences in morbidity and mortality during combined valve and coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:959–64.
167. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;8:185–211.
168. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:250–7.
169. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet.* 7;390:267–75.
170. Pasquina P, Merlani P, Granier JM, Ricou B. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2004;99:1001–8, table of contents.
171. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365–70.
172. Simmons PI, Anderson RJ. Increased serum creatinine: a marker for adverse outcome before and after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2002;30:1664–5.
173. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215–52.
174. Atlee JL. Cardiac arrhythmias: drugs and devices. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001;14:3–9.
175. Aso Y, Inukai T, Takemura Y. Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser Doppler flowmetry. A new approach to the diagnosis of diabetic peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 1997;20:1324–8.
176. Rousseau P, Mahé G, Haj-Yassin F, Durand S, Humeau A, Leftheriotis G, et al. Increasing the “region of interest” and “time of interest”, both reduce the variability of blood flow measurements using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2011;82:88–91.
177. Omarjee L, Signolet I, Humeau-Heutier A, Martin L, Henrion D, Abraham P. Optimisation of movement detection and artifact removal during laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2015;97:75–80.
178. Tesselaar E, Sjöberg F. Transdermal iontophoresis as an in-vivo technique for studying

- microvascular physiology. *Microvasc Res.* 2011;81:88–96.
179. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19:47–64.
180. Blaise S, Hellmann M, Roustit M, Isnard S, Cracowski JL. Oral sildenafil increases skin hyperaemia induced by iontophoresis of sodium nitroprusside in healthy volunteers. *Br J Pharmacol.* 2010;160:1128–34.
181. Cracowski JL, Lorenzo S, Minson CT. Effects of local anaesthesia on subdermal needle insertion pain and subsequent tests of microvascular function in human. *Eur J Pharmacol.* 2007;559:150–4.
182. Cracowski JL, Gaillard-Bigot F, Cracowski C, Sors C, Roustit M, Millet C. Involvement of cytochrome epoxygenase metabolites in cutaneous postocclusive hyperemia in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2013;114:245–51.
183. Lorenzo S, Minson CT. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *J Physiol.* 2007;585:295–303.
184. Larkin SW, Williams TJ. Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans. *Circ Res.* 1993;73:147–54.
185. Brunt VE, Minson CT. Cutaneous thermal hyperemia: more than skin deep. *J Appl Physiol (1985).* 2011;111:5–7.
186. Magovern J, Sakert T, Magovern G, Benckart D, Burkholder J, GA L, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1147–53.
187. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734–44; discussion 744-5.
188. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957–63.
189. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793–800.
190. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29:1370–9.
191. Taccone P, Langer T, Grasselli G. Do we really need postoperative ICU management after elective surgery? No, not any more! *Intensive Care Med.* 2017;43:1037–8.
192. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726–34.
193. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1583–93.
194. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;313:1346–57.
195. Charlson ME, Peterson JC, Krieger KH, Hartman GS, Hollenberg JP, Briggs WM, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass II: a randomized trial comparing intraoperative high versus customized mean arterial pressure. *J Card Surg.* 2007;22:465–72.
196. Abrard S, Lasocki S, Henni S. Pre-operative evaluation of microcirculation for the prediction of complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: Study protocol. *European Journal of Anaesthesiology (EJA).* 2019;36:613.
197. Abrard S, Fouquet O, Riou J, Rineau E, Abraham P, Sargentini C, et al. Preoperative endothelial dysfunction in cutaneous microcirculation is associated with postoperative organ injury after cardiac surgery using extracorporeal circulation: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021;11:4.
198. Putzu A, de Carvalho e Silva CMPD, de Almeida JP, Belletti A, Cassina T, Landoni G, et al.

- Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2018;8:95.
199. Fornier W, Jacquet-Lagrèze M, Collenot T, Teixeira P, Portran P, Schweizer R, et al. Microvascular effects of intravenous esmolol in patients with normal cardiac function undergoing postoperative atrial fibrillation: a prospective pilot study in cardiothoracic surgery. *Crit Care*. 2017;21:302.
200. Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao Y-B, Chen L, Zhang Y, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2,157 Cases and 49,777 Controls - A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6:237–50.
201. Mirdell R, Farnebo S, Sjöberg F, Tesselaar E. Accuracy of laser speckle contrast imaging in the assessment of pediatric scald wounds. *Burns*. 2018;44:90–8.
202. Ruaro B, Sulli A, Smith V, Paolino S, Pizzorni C, Cutolo M. Short-term follow-up of digital ulcers by laser speckle contrast analysis in systemic sclerosis patients. *Microvascular Research*. 2015;101:82–5.
203. Ruaro B, Paolino S, Pizzorni C, Cutolo M, Sulli A. Assessment of treatment effects on digital ulcer and blood perfusion by laser speckle contrast analysis in a patient affected by systemic sclerosis. *Reumatismo*. 2017;69:134.
204. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, et al. Obstructive Sleep Apnea and Diabetic Neuropathy: A Novel Association in Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:434–41.
205. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery 11Access the “Journal Club” discussion of this paper at <http://www.elsevier.com/locate/ajmselect/22>The VA Continuous Improvement in Cardiac Surgery Program was initially supported by the Health Services Research and Development Service, Veterans Health Administration, and funded through VA Patient Care Services. *The American Journal of Medicine*. 1998;104:343–8.
206. Lassnigg A. Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15:1597–605.
207. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria. Landoni G, editor. *PLoS ONE*. 2014;9:e98028.
208. Griffin BR, Teixeira JP, Ambruso S, Bronsert M, Pal JD, Cleveland JC, et al. Stage 1 acute kidney injury is independently associated with infection following cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;161:1346-1355.e3.
209. Yang Y, Ma J. Mild AKI is associated with mortality of patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. *Exp Ther Med [Internet]*. 2020 [cited 2022 Jan 24]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.9039>
210. Allen JC, Gardner DS, Skinner H, Harvey D, Sharman A, Devonald MAJ. Definition of hourly urine output influences reported incidence and staging of acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2020;21:19.
211. Boerma EC, Van Der Voort PHJ, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis*: *Critical Care Medicine*. 2007;35:1055–60.
212. Pranskunas A, Pilvinis V, Dambrauskas Z, Rasimaviciute R, Planciuniene R, Dobožinskas P, et al. Early course of microcirculatory perfusion in eye and digestive tract during hypodynamic sepsis. *Crit Care*. 2012;16:R83.
213. Edul VSK, Ince C, Navarro N, Previgliano L, Risso-Vazquez A, Rubatto PN, et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann Intensive Care*. 2014;4:39.
214. Dubin A, Pozo MO, Ferrara G, Murias G, Martins E, Canullán C, et al. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2009;35:556–64.

215. Wu C-Y, Chan K-C, Cheng Y-J, Yeh Y-C, Chien C-T, on behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR). Effects of different types of fluid resuscitation for hemorrhagic shock on splanchnic organ microcirculation and renal reactive oxygen species formation. *Crit Care*. 2015;19:434.
216. Royston P. Model selection for univariable fractional polynomials. *Stata J*. 2017;17:619–29.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : STRUCTURE ET FONCTIONS DE LA MICROCIRCULATION	4
1. La structure de l'unité microcirculatoire	4
1.1. Les artérioles.....	4
1.2. Les capillaires	5
1.3. Les veinules	6
1.4. L'endothélium.....	6
2. Fonctions microcirculatoires	7
3. Les mécanismes de régulation de la microcirculation	9
4. Techniques d'évaluation structurelle et fonctionnelle de la microcirculation	15
4.1. Analyse structurelle de la microcirculation	15
4.2. Analyse fonctionnelle de la microcirculation	17
4.2.1. Vidéomicroscopie intravitale	17
4.2.2. Laser Doppler	19
4.2.3. Saturation tissulaire en oxygène (StO ₂)	21
4.2.4. Index de perfusion en photopléthysmographie.....	22
4.2.5. Marbrures et temps de recoloration cutané.....	24
4.2.6. Saturation veineuse en oxygène (SvO ₂).....	26
4.2.7. Concentration tissulaire en CO ₂	26
4.2.8. Taux de lactate plasmatique.....	27
4.2.9. Exploration dynamique de la vasoréactivité	27
a) Test vaso-occlusif	27
b) Tests thermiques	30
c) Tests pharmacologiques.....	32
CHAPITRE 2 : MICROCIRCULATION ET PATHOLOGIES PERI-OPERATOIRES	34
1. Impact microcirculatoire d'une intervention chirurgicale.	34
1.1. Impact de l'anesthésie.....	34
1.2. Impact de la chirurgie	37
2. Association entre l'impact microcirculatoire d'une intervention chirurgicale avec le devenir des patients.....	39
CHAPITRE 3 : ÉVALUATION DE LA MICROCIRCULATION PREOPERATOIRE	42
1. Impact des pathologies chroniques sur la microcirculation	42
2. Apport de l'évaluation préopératoire de la microcirculation.....	47
CHAPITRE 4 : OBJECTIFS	50
CHAPITRE 5 : MATERIELS & METHODOLOGIE DE REPONSE	51
1. Justification des choix méthodologiques.....	51
2. Critères d'évaluation	52
2.1. Critère d'évaluation principal	52
2.2. Critères d'évaluation secondaires	52
3. Conception de la recherche.....	52
3.1. Schéma de la recherche.....	52
3.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche	53
4. Sélection des personnes de la recherche	54
4.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.....	54
4.2. Critères de non inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche	54
4.3. Critères d'exclusion des personnes qui se prêtent à la recherche	54

5. Prise en charge et traitements administrés aux personnes qui se prêtent à la recherche.....	55
5.1. Procédure à l'étude	55
5.2. Evaluation psycho-cognitive et fonctionnelle.....	57
5.3. Prise en charge et traitements associés	60
6. Déroulement de la recherche	60
6.1. Pré-sélection / Recrutement	60
6.2. Procédure d'inclusion	60
6.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche	61
6.3.1. Visite d'inclusion – V0	61
6.3.2. Visite de suivi V1 (sortie hôpital).....	62
6.3.3. Visite de suivi V2 (1 mois post-opératoire).....	63
6.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche	65
6.5. Durée de la recherche	65
7. Rapport Bénéfices / Risques.....	65
7.1. Bénéfices.....	65
7.1.1. Bénéfice individuel	65
7.1.2. Bénéfice collectif	66
7.2. Risques.....	66
8. Évaluation de la sécurité	67
9. Statistiques.....	67
10. Gestion des données	68
10.1. Modalités de recueil des données	68
10.2. Circuit des données et confidentialité	68
10.3. Droit d'accès aux données et documents sources	69
10.4. Contrôle et assurance qualité	69
10.5. Archivage.....	69
11. Considérations éthiques et réglementaires	69
11.1. Qualification de la recherche	69
11.2. Comité d'éthique et Autorité compétente	70
11.3. Traitement des données à caractère personnel - CNIL	70
11.4. Spécificités du protocole.....	70
11.4.1. Participation concomitante à une autre recherche et définition de la période d'exclusion..	70
11.4.2. Indemnisation des personnes participant à la recherche	70
11.4.3. Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche	70
11.4.4. Assurance.....	71
12. Comité scientifique et de pilotage.....	71
13. Règles relatives à la publication	71
CHAPITRE 6 : ARTICLES.....	72
ÉDITORIAL N°2 : PRESENTATION DE L'ETUDE MONS [196]	72
ARTICLE N°1 : ÉTUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE MICROCIRCULATION PREOPERATOIRE ET DEFAILLANCE D'ORGANE POSTOPERATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CEC.[197].....	76
ARTICLE N°2 : ÉTUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE MICROCIRCULATION PREOPERATOIRE ET INSUFFISANCE RENALE AIGUE POSTOPERATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CEC. (UNDER REVIEW).....	90
REVUE DIDACTIQUE : APPREHENDER L'INSUFFISANCE MICROCIRCULATOIRE EN ANESTHESIE. (UNDER REVIEW).....	121
CHAPITRE 7 : DISCUSSION.....	160

1.	Synthèse des résultats	160
2.	Mise en perspective avec la littérature existante.....	161
3.	Les forces d'une étude originale	163
4.	Des limites et des faiblesses	164
4.1.	Liées au design.....	165
4.2.	Liées au faible nombre de patients	167
4.3.	Liées à la méthode d'évaluation microcirculatoire.....	167
5.	Analyses complémentaires	171
5.1.	Tests complémentaires de vasoréactivité (LAV/LTH).....	171
5.1.1.	Association entre le score SOFA et les tests (LAV/LTH).....	171
5.1.2.	Association entre la survenue d'une IRA et la PORH (LAV).....	172
5.1.3.	Corrélations inter-mesures	172
5.2.	Association avec les autres fonctions d'organes.....	173
5.2.1.	Fonction cardiaque et hémodynamique	173
5.2.2.	Fonction digestive et hépatique	174
5.2.3.	Fonction respiratoire	174
5.2.4.	Complications chirurgicales et infectieuses.....	175
5.3.	Association avec le devenir psycho-cognitif et fonctionnel	175
5.4.	Modélisation polynômiale fractionnaire	176
5.5.	Comparaison avec la cohorte CAUSED	177
5.6.	Prédiction du devenir à l'aide de modèles complexes	179
6.	Ouverture – les suites de MONS	181
	CONCLUSION.....	185
	BIBLIOGRAPHIE.....	187
	TABLE DES MATIERES	199
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	202
	TABLE DES TABLEAUX.....	204
	ÉDITORIAL N°1 – LIMITES DE LA VIDEOMICROSCOPIE SUBLINGUALE EN PRATIQUE CLINIQUE. [35].....	206

Table des illustrations

Figure 1 - Le système macro- et microcirculatoire. (Collection personnelle)	4
Figure 2 - Évolution de la pression en fonction dans l'arbre vasculaire. D'après Laurent Loufrani...5	5
Figure 3 - Les types de capillaires. D'après Jean-Sébastien Louis, 2020.....	6
Figure 4 - Schéma de synthèse de la circulation.....	7
Figure 5 - Les différentes fonctions de l'endothélium. D'après Sena et al, 2013.....	8
Figure 6 - L'équilibre du tonus basal. D'après Pierre Abraham.....	10
Figure 7 - Le contrôle de la vasomotricité. D'après Pierre Abraham.....	10
Figure 8 - Physiopathologie de la vasodilatation dépendante de la voie du NO.	12
Figure 9 - Tonus myogénique et contrainte de cisaillement sur une artériole isolée ex-vivo.....	14
Figure 10 - Acquisition vidéo de la muqueuse sublinguale à l'aide d'un vidéomicroscope. Les images sont obtenues à l'aide d'une sonde portable reliée à un ordinateur équipé d'un logiciel d'enregistrement vidéo.	16
Figure 11 - Représentation schématique de l'algorithme avancé d'analyse par ordinateur.....	18
Figure 12 - Illustration des différents types d'altérations microvasculaires.....	19
Figure 13 – Principe du laser speckle.	21
Figure 14 - Principe et Utilisation de la spectroscopie proche infrarouge au cours de tests vaso-occlusifs et de stimulations électriques musculaires.....	22
Figure 15 – Mesure et Calcul de l'index de perfusion à partir du signal de photopléthysmographie.	23
Figure 16 - Déterminants et situations cliniques modifiant l'index de perfusion.....	24
Figure 17 - Score de marbrures selon Ait-Oufella et al.[49]	25
Figure 18 - Installation pour un test vaso-occlusif.....	28
Figure 19 – PORH.....	29
Figure 20 - PORH monitorée par NIRS au cours d'un test vaso-occlusif.....	30
Figure 21 - Hyperhémie thermique locale.	31
Figure 22 - Acquisition vidéo d'un montage pour une iontophorèse par LSCI.	32
Figure 23 - Perfusion cutanée mesurée par LSCI au cours d'une iontophorèse à l'acétylcholine et au nitroprussiate en fonction du temps.	33
Figure 24 - Évolution de la température des compartiments thermiques du corps au cours d'une anesthésie générale. (Collection personnelle).....	36
Figure 25 - Méthode de mesure Doppler de la vasodilatation induite par le flux (FMV), part de la voie du NO dans cette réponse et reflet du risque cardiovasculaire d'après Green et al. [148]	48
Figure 26 - Schéma de l'étude MONS	53
Figure 27 - Montage d'iontophorèse monitoré par LSCI. D'après http://www.perimed-instruments.com/fr/iontophorese	56
Figure 28 - Montage pour réalisation d'une hyperhémie réactionnelle postcompressive.	57
Figure 29 - Échelle ADL.....	58
Figure 30 - Sites de mesure du flux sanguin microcirculatoire au cours de l'étude de Wu et al.	169
Figure 31 - Changement du flux sanguin microcirculatoire au cours du choc hémorragique et de la réanimation d'après Wu et al.....	170
Figure 32 - Flux sanguins cutanés préopératoires médians en fonction du SOFA à 48h au cours d'une iontophorèse à l'acétylcholine monitorée par LSCI. (Collection personnelle).....	176
Figure 33 - Exemples de certaines formes fonctionnelles disponibles d'un polynôme fractionnaire du second degré avec différentes puissances (p1, p2).	177
Figure 34 - Flux sanguin médian au cours d'une iontophorèse à l'ACh en fonction du temps dans 3 cohortes.	178
Figure 35 - Trajectoires des courbes de flux sanguin cutané en fonction de la survenue d'une dysfonction d'organe d'après notre modèle longitudinal.....	180
Figure 36 - Exemples de courbes de flux sanguin au cours d'une iontophorèse à l'acétylcholine par rapport à la médiane et aux quartiles de la population.....	181

Table des tableaux

Tableau 1 - Résultats de la PORH et de LTH mesurés par LSCI en fonction du SOFA à 48h.	171
Tableau 2 - Résultats de la PORH mesurés par LSCI en fonction de la survenue d'une IRA postopératoire.....	172
Tableau 3 - Heatmap de corrélation entre les mesures des réponses aux tests microcirculatoires. .	172
Tableau 4 - Survenue d'une insuffisance respiratoire aigue.....	174
Tableau 5 - Comparaison des mesures par LSCI lors d'une iontophorèse à l'ACh et au nitroprussiate.	174
Tableau 6 – Répartition des complications chirurgicales et infectieuses en fonction du type de chirurgie.	175
Tableau 7 - Devenir psycho-cognitif et fonctionnel des patients de la cohorte.....	175
Tableau 8 - Caractéristiques des cohortes MONS et CAUSED.	177
Tableau 9 - Comparaison des mesures de flux sanguin cutané par LSCI au cours d'une iontophorèse entre les cohortes MONS et CAUSED.	178

MATTERS ARISING

Open Access



Is handheld video microscopy really the future of microcirculation monitoring?

Matthias Jacquet-Lagrèze^{1,2,3}, Mathieu Magnin^{4,5}, Bernard Allaouchiche^{2,5,6} and Stanislas Abrard^{2,7,8*} 

We have read with great interest the article by J. Duran-teau and colleagues entitled “The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies” [1]. In their review, the authors emphasize the scientific rationale for handheld video microscopy (HVM). HVM is a technique used to visualize blood flow and microcirculation in real time. The authors have described numerous advantages associated with this method. To provide the reader with a comprehensive understanding of the technical and medical issues that limit the clinical use of this technique at the bedside, we propose to highlight ten common pitfalls and drawbacks of HVM:

1. Artifact interference: HVM can be prone to artifacts, including motion artifacts caused by patient

movement and pressure artifacts from the microscope probe. Pressure artifacts in particular are quite common and challenging, but some efforts have been made to mitigate them [2, 3]. The risk of misinterpretation of microcirculation due to pressure artifacts is of concern. These artifacts can mimic abnormal microcirculation patterns, leading to misinterpretation of the acquired images. In fact, we have observed a direct correlation between acceptable pressure artifacts and microcirculation analysis, as well as a strong association between pressure artifacts and mean arterial pressure [4].

2. Technical complexity: Performing sublingual video microscopy requires specialized equipment, technical expertise, and training. Analyzing the captured images and extracting meaningful data can be a complex task. Image stabilization and processing, vessel segmentation, and quantitative analysis methods may require expertise in image analysis. Analysis is a time-consuming process for an experienced operator. Automated analysis of HVM videos is reliable, but has not been validated in a prognostic assessment or interventional study. The analysis requires sufficient image quality, superior to that required by the human eye. Artifacts can lead to misinterpretation by the software and inaccurate diagnoses or conclusions. Alternatives to HVM exist: Photoplethysmography is a simpler technique that is already available in all centers and shows promising results for continuous monitoring of oxygenation and tissue perfusion [5, 6]. In contrast, HVM was able to provide continuous measurements in only 35% of patients within a short period of 3 minutes [7]. Integrated into a hemodynamic optimization protocol, tissue oxygenation monitoring varied in accordance with HVM [8, 9].

This comment refers to the article available online at <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04474-x>.

*Correspondence:

Stanislas Abrard
stanislas.abrard@chu-lyon.fr

¹ Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France

² Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, 8, Avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France

³ Laboratoire CarMeN, Inserm UMR 1060, Université Claude Bernard, Lyon 1, Lyon, France

⁴ Unité de Physiologie, Pharmacodynamie et Thérapeutique, VetAgro Sup, Université de Lyon, 1 Avenue Bourgelat, 69280 Marcy L'Etoile, France

⁵ Pulmonary and Cardiovascular Aggression in Sepsis APCSe, UPSP 2021. A101, Université de Lyon, VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon, 69280 Marcy L'Etoile, France

⁶ Centre Hospitalier Lyon-Sud, Service de Réanimation, Hospices Civils de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France

⁷ Service d'Anesthésie-Réanimation, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, 5 Pl d'Arsonval, 69437 Lyon, France

⁸ Institut MitoVasc, INSERM 1083 - CNRS 6015, Université d'Angers, 3 Rue Roger Amsler, 49100 Angers, France



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

3. Patient cooperation and invasive nature: Obtaining clear and accurate images with sublingual video microscopy requires the patient cooperation. Excessive tongue movement or discomfort may interfere with the acquisition of high-quality images. Although sublingual video microscopy is non-invasive compared to other imaging techniques such as intravital microscopy, it still requires the placement of a device under the tongue. Some patients may find this uncomfortable or invasive, which can affect the patient compliance.

4. Standardization and variability: Standardizing the technique and ensuring consistency across operators or studies can be challenging. Camera settings and image acquisition protocols can vary, leading to inconsistent results and limited comparability. HVM measurements showed significant intra- and inter-observer variability [10]. Baseline microcirculatory tissue perfusion variables also vary between individuals. This substantial inter-individual variability makes it difficult to interpret single measurements and to determine individual thresholds of damage. As with several other hemodynamic variables, operators use trends in repeated measurements to monitor the evolution of HVM parameters. In comparison, a single measure of endothelial reactivity appears to provide more prognostic [11] and therapeutic information [12, 13]. In these studies, endothelial reactivity was associated with preload dependence, response to volume expansion, and outcomes in cardiac surgery.

5. Limitations of accessible sites and depth: The technology used in HVM can only investigate tissues covered by a thin epithelial layer. Specifically, sublingual video microscopy focuses on examining the microcirculation beneath the tongue. While it provides valuable insight into the microvasculature in this region, it may not provide comprehensive information about the microvasculature in other parts of the body, except in intraoperative settings. However, if an important physiological property can be measured at one site (e.g., sublingual), this may represent a step forward compared to not having this insight at all.

6. Education and training: Successful implementation of sublingual video microscopy requires trained health-care professionals who can perform the technique, interpret the images, and integrate the findings into clinical decision-making. The availability of training programs and educational resources can influence the adoption and development of the technique.

7. Limited clinical utility: HVM cannot directly measure tissue oxygenation. It is an indirect measure that quantifies microcirculatory perfusion and convective and diffusive oxygen transport. Other technologies have the potential to enhance the information provided by HVM regarding tissue oxygenation. However, the integration

of probes for multimodal monitoring into a single device is currently unavailable. Although HVM provides valuable insights into the microcirculation, its clinical utility in guiding treatment decisions or improving patient outcomes is still under investigation. The translation of these imaging findings into actionable interventions or therapies is not yet well-established. In addition, simpler tools such as capillary refill time (CRT) have similar prognostic value [14]. CRT has the advantage of having been tested as a target in a multicenter interventional trial. It has shown promising results [11].

8. Lack of evidence: Demonstration of the clinical utility and effectiveness of a new technique is essential for its widespread adoption. The first randomized clinical trial of HVM did not confirm its benefit in terms of survival [15]. This study has several methodological weaknesses. The evaluation of microcirculation with an invalidated analysis method was used to guide resuscitation without linking with a clear treatment protocol. In addition, this practice was associated with an increase in the amount of fluids and vasopressors administered. Large, methodologically strong clinical trials demonstrating improved outcomes are needed to place sublingual video microscopy as a central component of patient care.

9. Cost and availability: Limited availability of sublingual video microscopy equipment and expertise can be a challenge in certain health-care settings or regions. The cost of the equipment and maintenance can also be a barrier to its widespread adoption. High-quality video microscopy, including the microscope, camera, lighting systems, and software, can be financially burdensome, particularly for some health-care facilities or research laboratories with limited resources.

10. Regulatory and reimbursement challenges: The introduction of any new medical technology involves navigating regulatory processes and securing reimbursement from health-care systems or insurance providers. These challenges can sometimes slow the adoption of new technologies, including sublingual video microscopy. Some technologies (laser Doppler and echocardiography) have the same drawback. However, it should be noted that other technologies already widely available or easily accessible are much less expensive (CRT and plethysmography). In these cases, lack of reimbursement is less of a problem.

In conclusion, HVM has significant scientific value as a tool in clinical research. However, it is important to note that HVM is not ready for routine clinical use. Manufacturers and investigators are working to improve devices, software, and clinical validation of HVM. In addition, alternative tools have emerged with interesting capabilities that are easier to use and already accessible in most centers. Therefore, while advancing HVM, it is crucial

to ensure that its development does not overshadow the importance of these existing technologies and their clinical evaluation.

Acknowledgements

None.

Author contributions

Study concept and design is not applicable. Acquisition of data is not applicable. Interpretation of data is not applicable. S.A., M.M., B.A., and M.J.L. helped in drafting of manuscript. Statistical analysis is not applicable. Study supervision is not applicable. S.A., M.M., B.A., and M.J.L. helped in critical revision of the manuscript for important intellectual content. S.A., M.M., B.A., and M.J.L. helped in final approval of the version to be published. S.A., M.M., B.A., and M.J.L. helped in agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding

This comment received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of data and materials

Not applicable.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors have no conflicts of interest related to the study to declare.

Received: 7 September 2023 Accepted: 8 September 2023

Published online: 12 September 2023

References

- Duranteau J, De Backer D, Donadello K, Shapiro NI, Hutchings SD, Rovas A, et al. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care*. 2023;27:190.
- Balestra GM, Bezemer R, Boerma EC, Yong Z-Y, Sjaauw KD, Engstrom AE, et al. Improvement of sidestream dark field imaging with an image acquisition stabilizer. *BMC Med Imaging*. 2010;10:15.
- Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. 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*. 2018;44:281–99.
- Magnin M, Foulon E, Lurier T, Allaouchiche B, Bonnet-Garin J-M, Junot S. Evaluation of microcirculation by Sidestream Dark Field imaging: Impact of hemodynamic status on the occurrence of pressure artifacts—a pilot study. *Microvasc Res*. 2020;131:104025.
- Coutrot M, Joachim J, Dépret F, Millasseau S, Nougué H, Matéo J, et al. Noninvasive continuous detection of arterial hypotension during induction of anaesthesia using a photoplethysmographic signal: proof of concept. *Br J Anaesth*. 2019;122:605–12.
- Agerskov M, Thusholdt ANW, Holm-Sørensen H, Wiberg S, Meyhoff CS, Højlund J, et al. Association of the intraoperative peripheral perfusion index with postoperative morbidity and mortality in acute surgical patients: a retrospective observational multicentre cohort study. *Br J Anaesth*. 2021;127:396–404.
- Riedijk MA, Milstein DMJ. Imaging sublingual microcirculatory perfusion in pediatric patients receiving procedural sedation with propofol: a pilot study. *Microcirculation*. 2018;25: e12484.

- O'Neil MP, Alie R, Guo LR, Myers M-L, Murkin JM, Ellis CG. Microvascular responsiveness to pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2018;105:1745–53.
- Atasever B, Boer C, Speekenbrink R, Seyffert J, Goedhart P, de Mol B, et al. Cardiac displacement during off-pump coronary artery bypass grafting surgery: effect on sublingual microcirculation and cerebral oxygenation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13:573–7.
- Valerio L, Peters RU, Zwinderman AH, Pinto-Sietsma S-J. Reproducibility of sublingual microcirculation parameters obtained from sidestream darkfield imaging. *PLoS ONE*. 2019;14:e0213175.
- Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascón GA, Castro R, Cavalcanti AB, et al. Effects of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status versus serum lactate levels among patients with septic shock. A Bayesian reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:423–9.
- Abrard S, Fouquet O, Riou J, Rineau E, Abraham P, Sargentini C, et al. Preoperative endothelial dysfunction in cutaneous microcirculation is associated with postoperative organ injury after cardiac surgery using extracorporeal circulation: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11:4.
- Furter E, Christophe S, Robin E, Petit A, Pereira B, Desbordes J, et al. Use of near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. *Crit Care*. 2011;15:R214.
- Huang W, Xiang H, Hu C, Wu T, Zhang D, Ma S, et al. Association of sublingual microcirculation parameters and capillary refill time in the early phase of ICU admission. *Crit Care Med*. 2023. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005851>.
- Bruno RR, Wollborn J, Fengler K, Flick M, Wunder C, Allgäuer S, et al. Direct assessment of microcirculation in shock: a randomized-controlled multicenter study. *Intensive Care Med*. 2023;49:645–55.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Titre : Dissociation structure-fonction microvasculaires :  tude et implications péri-opératoires.

Cohorte prospective MONS : Microcirculation en chirurgie cardiaque.

Mots clés : Microcirculation, Médecine périopératoire, Chirurgie cardiaque, Fonction endothéliale, Dysfonction d'organe, évaluation préopératoire.

Résumé : Nous avons souhaité caractériser l'influence de la structure et de la fonction microcirculatoire étudiées en préopératoire sur les complications et le devenir postopératoires après une chirurgie cardiaque programmée sous circulation extra-corporelle (CEC).

Nous avons conduit une étude de cohorte prospective monocentrique incluant 60 patients de chirurgie cardiaque sous CEC, valvulaire ou coronarienne programmée. La fonction microcirculatoire préopératoire a été évaluée par la mesure de la vaso-réactivité induite par différents tests et mesurée par laser Speckle.

Cette étude a montré que certaines caractéristiques de la réponse microvasculaire dépendante de l'endothélium étaient associées à des complications postopératoires.

Nos résultats suggèrent une dissociation structure-fonction de la microcirculation dans la période périopératoire. La réserve microcirculatoire préopératoire évaluée par la réponse microvasculaire fournirait des informations pronostiques sur l'évolution postopératoire et pourrait être liée à la pathog nese des dysfonctions d'organes.

Compte tenu de sa faisabilité et de son caractère non invasif, l'évaluation cutanée de la fonction microcirculatoire semble être une technique prometteuse. Les paramètres précis du profil de patients à risque de dysfonctions d'organes devront être définis par une étude de cohorte multicentrique de construction/validation d'un score de stratification du risque.   l'ère de la médecine personnalisée, les données préopératoires sur la microcirculation pourraient être intégrées dans la réflexion sur la stratégie anesthésique et chirurgicale.

Title: Microvascular structure-function dissociation: Study and perioperative implications.

MONS prospective cohort: Microcirculation in cardiac surgery.

Keywords: Microcirculation, Perioperative medicine, Cardiac surgery, Endothelial function, Organ dysfunction, Preoperative evaluation.

Abstract: Our objective was to study the impact of preoperative microcirculatory structure and function on postoperative complications and outcomes following elective cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB).

We conducted a monocentric, prospective, cohort study including 60 cardiac surgery patients undergoing scheduled valve or coronary arterial bypass grafting surgery undergoing CPB. Preoperative microcirculatory function was assessed by measuring vasoreactivity induced by various tests examined through laser Speckle.

This study showed that certain characteristics of the endothelium-dependent vasodilation were associated with postoperative complications.

Our findings suggest a separation between the structure and function of the microcirculation in the perioperative period. Assessing preoperative microcirculatory functional reserve via microvascular reactivity could provide prognostic insight into postoperative outcomes and may be associated with organ dysfunction pathogenesis. Cutaneous microcirculatory function assessment appears to be an encouraging technique due to its feasibility and non-invasive characteristics. The exact parameters of the risk profile for organ dysfunction will need to be defined by a multicenter cohort study to create/validate a risk stratification score. In the era of personalized medicine, preoperative microcirculation data could be incorporated into the anesthetic and surgical plan.