

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année 2023

N° 135

THESE  
PRESENTÉE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat  
Mention Médecine Intensive-Réanimation

PAR

AHETO Antoine

Né le 11 janvier 1996 à Saumur, 49400

-----

**Évaluation des paramètres clinico-biologiques reflétant l'atteinte microcirculatoire dans le choc  
cardiogénique**

-----

Président de thèse : Monsieur le Professeur Ferhat MEZIANI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Hamid MERDJI



**FACULTÉ DE MÉDECINE,  
MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition SEPTEMBRE 2022  
Année universitaire 2022 / 2023

- Fédération de l'Université
  - Doyen de la faculté
  - Doyenne Vice Doyenne de la faculté
  - Doyens honoraires : (1989-1998) (1999-1999) (1994-2005) (2003-2005)
  - Chargé de études supérieures Doyen
  - Responsables Administratif
- M. THERY Youssef
  - M. M. EL KHAYAT
  - Mme. W. EL KHAYAT
  - M. NASSIF Ghislain
  - M. EL KHAYAT Youssef
  - M. EL KHAYAT Ghislain
  - M. EL KHAYAT Ghislain
  - M. EL KHAYAT Ghislain



UNIVERSITÉ DE MÉDECINE ET DE SCIENCES DE LA SANTÉ  
BOITE POSTALE 9015  
TRIPOLI (LEBANON)

**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

NOUMI Youssef : Chef de l'Unité de Génétique, à compter du 01/11/2000

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BOURDAS Ghislain : Médecin Agé Gynécologue  
Khalil Ghislain : Gynécologue

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRAITIENS HOSPITALIERS (PU-HP)**

| NOM et Prénoms     | CF         | Service Hospitalier de l'Institut Hospitalier   | Service de l'Institut National des Universités                           |
|--------------------|------------|---|--|
| AGNIF Ghislain     | R100<br>C3 | • Pôle de Neurologie - Hôpital de<br>• Service d'Immunologie des maladies de l'adulte (H) - Hôpital | 3302 - Génétique et maladies de l'adulte (H) - Hôpital                   |
| AL KHAYAT Ghislain | R101<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 3301 - Neurologie (H) - Hôpital de<br>Hôpital de Neurologie - Hôpital de |
| AL KHAYAT Ghislain | R102<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 3302 - Neurologie (H) - Hôpital de                                       |
| AL KHAYAT Ghislain | R103<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R104<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R105<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R106<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R107<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R108<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R109<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R110<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R111<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R112<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R113<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R114<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R115<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R116<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R117<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R118<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R119<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R120<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R121<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R122<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R123<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R124<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R125<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R126<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R127<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R128<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R129<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |
| AL KHAYAT Ghislain | R130<br>C3 | • Pôle de Neurologie (H) - Hôpital de<br>• Service de Neurologie (H) - Hôpital de                   | 4101 - Neurologie  |

















| NOM et Prénoms               | C <sup>at</sup> | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Services de la Centrale National des Universités  |
|------------------------------|-----------------|--|---|
| Mme SIMON-ROBERT             |                 | - Pôle de Biologie<br>- Institut de biologie et de microbiologie (IMM) - Université de Montréal  | 41.01 - Optique - Microbiologie - Biologie (Bio) - Optique  |
| Mme SÉLÉNE MARTEL            |                 | - Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de virologie / Institut de Biologie  | 41.01 - Bactériologie - Virologie / Immunologie - Optique - Bactériologie - Virologie                 |
| Mme SÉBASTIEN GAGNON         |                 | - Pôle de Biologie et Chimie - Département de microbiologie - Université de Montréal<br>- Département de Biologie - Université de Sherbrooke | 41.01 - Microbiologie   |
| Mme SÉBASTIEN GAGNON-FRÉCHET |                 | - Pôle de Biologie<br>- Institut de microbiologie et de biologie moléculaire (IMM) - Université de Montréal                                  | 41.01 - Microbiologie - Bactériologie - Virologie - Immunologie                                       |
| M. SÉBASTIEN                 |                 | - Pôle de Pathologie et Anatomie<br>- Service de Psychiatrie et de soins aux personnes âgées (PSIC)  | 41.02 - Théorie et tests psychométriques  |
| Mme SÉBASTIEN GAGNON         |                 | - Pôle de psychiatrie et de soins aux personnes âgées - Université de Montréal<br>- Service de psychiatrie (PSIC) - Université de Montréal   | 41.01 - Psychologie générale  |
| M. SÉBASTIEN GAGNON          |                 | - Pôle de Biologie<br>- Service de Diagnostic de la Reproduction / Centre de Fertilité   | 41.01 - Génétique et maladies héréditaires - Optique et de la reproduction (reproduction) - Génétique |
| M. SÉBASTIEN GAGNON          |                 | - Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de microbiologie et de biologie moléculaire - Hôpital de l'Université de Montréal                        | 41.01 - Microbiologie - Virologie - Immunologie - Optique - Microbiologie - Virologie                 |
| Mme SÉBASTIEN GAGNON         |                 | - Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de virologie / Institut de Biologie  | 41.01 - Bactériologie - Virologie - Immunologie - Optique - Bactériologie - Virologie                 |
| Mme SÉBASTIEN GAGNON         |                 | - Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biologie moléculaire et de génétique (IMM) - Université de Montréal                                   | 41.01 - Génétique et maladies héréditaires - Optique et de la reproduction (reproduction) - Génétique |
| Mme SÉBASTIEN GAGNON         |                 | - Pôle de psychiatrie et de soins aux personnes âgées - Université de Montréal<br>- Service de psychiatrie (PSIC) - Université de Montréal   | 41.01 - Psychologie   |
| M. SÉBASTIEN GAGNON          |                 | - Pôle de Pathologie et Anatomie<br>- Service de Psychiatrie et de soins aux personnes âgées (PSIC)  | 41.02 - Théorie et tests psychométriques  |

### B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenance)

|                         |  |  |
|-------------------------|--|--|
| M. SIMON GAGNON-FRÉCHET | Laboratoire de Psychiatrie des Sciences de la Vie et de la Santé (LPSV) - Institut d'OncoGénétique Pédiatrique | 72 - Génétique - Génétique des maladies et des populations |
|-------------------------|--|--|

### B3 - MAÎTRES DE CONGRÈS DES UNIVERSITÉS (monoappartenance)

|                              |  |  |
|------------------------------|--|--|
| Mme SIMON GAGNON-FRÉCHET     | C.M.E. 441.7327 - Équipe IMM - Centre de génétique   | 66 - Génétique   |
| M. SÉBASTIEN GAGNON-FRÉCHET  | C.M.E. 441.7327 - Équipe IMM - Centre de génétique   | 66 - Génétique   |
| M. SÉBASTIEN GAGNON-FRÉCHET  | Laboratoire de psychiatrie des Sciences de la Vie et de la Santé (LPSV) - Institut d'OncoGénétique Pédiatrique | 71 - Génétique - Génétique des maladies et des populations |
| M. SÉBASTIEN GAGNON-FRÉCHET  | C.M.E. 441.7327 - Équipe IMM - Centre de génétique   | 66 - Génétique   |
| Mme SÉBASTIEN GAGNON-FRÉCHET | Laboratoire de psychiatrie des Sciences de la Vie et de la Santé (LPSV) - Institut d'OncoGénétique Pédiatrique | 71 - Génétique - Génétique des maladies et des populations |
| Mme SÉBASTIEN GAGNON-FRÉCHET | Laboratoire de psychiatrie des Sciences de la Vie et de la Santé (LPSV) - Institut d'OncoGénétique Pédiatrique | 71 - Génétique - Génétique des maladies et des populations |
| M. SÉBASTIEN GAGNON-FRÉCHET  | Laboratoire de psychiatrie des Sciences de la Vie et de la Santé (LPSV) - Institut d'OncoGénétique Pédiatrique | 71 - Génétique - Génétique des maladies et des populations |
| M. SÉBASTIEN GAGNON-FRÉCHET  | Laboratoire de psychiatrie des Sciences de la Vie et de la Santé (LPSV) - Institut d'OncoGénétique Pédiatrique | 71 - Génétique - Génétique des maladies et des populations |







## Serment d'Hippocrate

(Version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## Remerciements

Je tiens à exprimer ma gratitude à mon directeur de thèse qui a su m'accompagner durant toutes ces années de travail. Merci pour tous ces conseils et ces relectures.

Merci au président du jury et à tous les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait de s'intéresser à ce travail et d'avoir accepté de l'évaluer.

Enfin, je tiens à remercier profondément ma famille, mes amis qui m'accompagnent depuis le lycée, mes amis d'externat qui me suivent depuis mes premières années universitaires et tous mes amis et co-internes qui ont fait de ces années de médecine une expérience positive !

# Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Liste des abréviations.....  | 18 |
| Partie I : Introduction au choc cardiogénique et à la physiopathologie de la microcirculation.....                     | 21 |
| Table des illustrations de l'introduction .....  | 22 |
| I.    Choc cardiogénique.....  | 24 |
| A.    Définition.....  | 24 |
| B.    Épidémiologie .....  | 25 |
| C.    Physiopathologie .....   | 27 |
| II.   Macrocirculation.....  | 28 |
| A.    Définition et anatomie .....   | 28 |
| B.    Paramètres d'évaluation de la macrocirculation.....  | 29 |
| a.    Fonction systolique du ventricule gauche .....   | 29 |
| b.    Débit cardiaque.....   | 30 |
| c.    Indices dérivés de la pression artérielle : pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée ..... | 31 |
| Pression artérielle systolique.....  | 31 |
| Pression artérielle diastolique .....  | 31 |
| Pression artérielle moyenne .....  | 31 |
| Pression artérielle pulsée.....  | 32 |
| d.    Les résistances vasculaires systémiques (RVS) .....  | 32 |
| III.  Microcirculation .....   | 33 |
| A.    Anatomie et physiologie.....   | 33 |
| a.    Brève histoire de la microcirculation.....   | 33 |
| b.    Anatomie de la microcirculation .....  | 34 |
| c.    Histologie de la microcirculation .....  | 37 |
| B.    Rôle de la microcirculation .....  | 41 |
| C.    Régulation du tonus et du débit dans la microcirculation.....  | 42 |
| D.    Évaluation directe de la microcirculation.....   | 43 |
| a.    Visualisation de la microcirculation.....  | 43 |
| b.    Scores de qualité des images .....   | 44 |
| c.    Score évaluant la microcirculation en vidéomicroscopie .....   | 44 |
| Score de convection .....  | 45 |



|  |    |
|--|----|
| Scores évaluant la diffusion .....   | 45 |
| Scores évaluant l'hétérogénéité.....   | 46 |
| d.    Évaluation directe de la microcirculation en état de choc cardiogénique .....  | 47 |
| Concernant la fonction convective.....   | 47 |
| Concernant la fonction diffusive .....   | 47 |
| E.    Mécanismes d'altérations de la microcirculation dans les états de choc.....  | 48 |
| F.    Évaluation indirecte de la microcirculation.....   | 50 |
| a.    Évaluer l'hétérogénéité de perfusion.....  | 50 |
| Inadéquation entre $TaO_2$ et $VO_2$ .....   | 50 |
| $VO_2$ et microcirculation .....   | 51 |
| b.    Monitoring par le lactate .....  | 54 |
| Conséquence des états de choc sur le métabolisme du lactate : l'hyperlactatémie  |    |
| hypoxique .....  | 54 |
| c.    Monitoring par le dioxyde de carbone.....  | 54 |
| d.    Microcirculation cutanée .....   | 56 |
| G.    Perte de cohérence hémodynamique .....   | 58 |
| H.    Intérêt du monitoring de la microcirculation .....   | 58 |
| Références bibliographiques de l'introduction .....  | 59 |
| Partie II : Traduction française de l'article « Performance de la mesure précoce du temps de recoloration cutané dans le pronostic du choc cardiogénique ; une étude observationnelle, prospective et multicentrique » ..... |    |
| Table des illustrations de l'article.....  | 66 |
| I.    Matériel et méthode.....   | 67 |
| A.    Conception de l'étude et patients .....  | 67 |
| B.    Objectifs de l'étude.....  | 68 |
| C.    Analyse statistique.....   | 70 |
| II.   Résultat.....  | 71 |
| A.    Étude de population à l'inclusion (H0).....  | 71 |
| B.    Association entre le TRC et la mortalité à 90 jours ou la nécessité d'une assistance VA-ECMO.....  | 72 |
| C.    Objectifs secondaires.....   | 74 |
| a.    Association entre TRC à H0 et paramètres macro- et microcirculatoires .....  | 74 |
| b.    Comparaison entre le TRC à H0 et scores pronostics validés dans le CC.....   | 75 |
| III.  Discussion .....   | 76 |

|   |    |
|---|----|
| IV. Limites.....                                    | 78 |
| V. Conclusion.....                                  | 79 |
| Références bibliographiques de l'article.....       | 80 |
| Partie III : Discussion.....                        | 88 |
| La microcirculation peut-elle être améliorée ?..... | 89 |
| Références bibliographiques.....                    | 92 |
| Partie IV : Conclusion.....                         | 95 |

*Ce travail est subdivisé en quatre parties, chacune avec table des illustrations et références bibliographiques indépendantes.*

## Liste des abréviations

2,3-DPG : 2,3-diphosphoglycérate

ADP : Adénosine diphosphate

ATP : Adénosine triphosphate

BCPIA : Ballon de contre-pulsion intra-aortique

$C_aO_2$  : Contenu artériel en dioxygène

$C_{a-v}O_2$  : Différence de contenu veino-artériel en dioxygène

CC : Choc cardiogénique

$CCO_2$  : contenu total en dioxyde de carbone

CE : Cellule endothéliale

$CO_2$  : dioxyde de carbone

CPO : *Cardiac Power Output* ou Puissance Cardiaque

$C_{v-a}CO_2$  : différence des contenus veineux et artériels en dioxyde de carbone

$C_vO_2$  : contenu veineux en dioxygène

$D_{a-v}O_2$  : Différence artério-veineuse en dioxygène

DC : Débit cardiaque

ECMO-VA : Oxygénation par membrane extra-corporelle veino-artérielle

EDH : hyperpolarisation dépendante de l'endothélium

ESC : *European Society of Cardiology* ou Société Européenne de Cardiologie

ETT : Échographie trans-thoracique

FC : Fréquence cardiaque

FEG : Fraction d'éjection globale

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

GR : Globules rouges

Hb : Hémoglobine

HR : Hazard Ratio

HVM : Hand Held Vital Microscopy

IC : Index Cardiaque

ICA : Insuffisance cardiaque aigüe

IDF : Incident Dark Field

IFC : Index de fonction cardiaque

ITV : Intégrale Temps-Vitesse

LED : Diode électroluminescente

MFI : Microvascular Flow Index

NIRS : *Near Infrared Spectroscopy* ou Spectroscopie dans l'infrarouge proche

NO : monoxyde d'azote

O<sub>2</sub> : dioxygène

OPS : Orthogonal Polarized Spectral

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> : Pression artérielle partielle en dioxygène

PAS : pression artérielle systolique

PCI : Puissance cardiaque Indexée

PCO<sub>2</sub> : Pression veineuse partielle en dioxyde de carbone

PGI<sub>2</sub> : Prostacycline

POD : Pression dans l'oreillette droite

PP : Pression pulsée

PPV : pourcentage de vaisseau perfusé

P<sub>v-a</sub>CO<sub>2</sub> : Gradient veino-artériel en pression partielle en dioxyde de carbone

PVC : pression veineuse centrale

PVD : Perfused Vessel Density ou densité de vaisseau perfusé

PvO<sub>2</sub> : Pression veineuse partielle en dioxygène

ROC : *Receiver operating characteristic*

ROS : *Reactive Oxygen Species* ou espèces réactives de l'oxygène

RVS : Résistance vasculaire systémique

SaO<sub>2</sub> : Saturation artérielle en dioxygène

SCAI : Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

ScvO<sub>2</sub> : Saturation en dioxygène du sang veineux mêlé

SDF : Side Stream Dark Field

SFC : Société Française de Cardiologie

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

STD : Space-Time Diagram

STEMI : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

SvO<sub>2</sub> : Saturation veineuse en dioxygène

T<sub>a</sub>O<sub>2</sub> : Transport artériel en oxygène

TRC : Temps de recoloration cutanée

TVD : densité totale de vaisseau ou Total Vessel Density

VCO<sub>2</sub> : Production en dioxyde de carbone

VES : Volume d'éjection systolique

VG : Ventricule gauche

VO<sub>2</sub> : consommation en oxygène

VPP : Variation de pression pulsée

VTDG : Volume télédiastolique global

W : Watt

# Partie I : Introduction au choc cardiogénique et à la physiopathologie de la microcirculation

## Table des illustrations de l'introduction

|   |    |
|---|----|
| Figure 1: Définitions du choc cardiogénique selon la cohorte FRENHOCK .....   | 24 |
| Figure 2: Révision de la classification SCAI .....  | 25 |
| Figure 3: Principales différences entre insuffisance cardiaque aigue et choc cardiogénique.....   | 26 |
| Figure 4: Différents profils hémodynamiques de choc cardiogénique qu'elle qu'en soit son étiologie<br>initiale.....   | 26 |
| Figure 5: Mécanismes physiopathologiques et moyens thérapeutiques du choc cardiogénique .....   | 27 |
| Figure 6: Histologie du système artériel.....   | 28 |
| Figure 7 : Représentation schématique de l'augmentation du débit cardiaque et de la redistribution du<br>flux sanguin entre les organes au repos et lors d'un exercice physique important.....  | 30 |
| Figure 8 : Schéma de l'anatomie microcirculatoire .....   | 34 |
| Figure 9: Vue en microscopie optique de la microcirculation.....  | 35 |
| Figure 10 : Continuum macro/microcirculation. ....  | 36 |
| Figure 11: Histologie de la microcirculation. Ici la tunique interne correspond à l'intima, et la tunique<br>externe à l'adventice.....   | 38 |
| Figure 12: Structure histologique du réseau artériolaire, capillaire et veinulaire. BM : membrane<br>basale ; SMC : cellules musculaires lisses .....   | 39 |
| Figure 13 : Composition du glycocalyx .....   | 40 |
| Figure 14: Variation des pressions dans les différents compartiments vasculaires en fonction des<br>résistances vasculaires systémiques .....   | 41 |
| Figure 15 : A: Application du dispositif SDF en sublingual ; B :Vue en microscopie HVM de la<br>microcirculation.....   | 44 |
| Figure 16: Space-time diagram .....   | 45 |
| Figure 17: Vue de la microcirculation sublinguale en microscopie OPS. A : patient du groupe contrôle,<br>B : patient en choc cardiogénique avec une nette disparition de perfusion des petits vaisseaux. .  | 48 |
| Figure 18: Mécanismes d'altérations de la microcirculation .....  | 49 |
| Figure 19: Relation de dépendance et indépendance entre $TaO_2$ (ou en anglais $DO_2$ ) et $VO_2$ .....   | 51 |
| Figure 20: $VO_2$ en situation physiologique .....  | 52 |
| Figure 21: $VO_2$ en situation de bas débit sans hétérogénéité de perfusion.....  | 53 |
| Figure 22: $VO_2$ en situation d'hétérogénéité de perfusion.....  | 53 |
| Figure 23: Causes d'hyperlactatémie .....   | 54 |
| Figure 24 : A. Le score de marbrure : Score 0 : pas de marbrure ; score 1 : petite zone de marbrures<br>(taille d'une pièce de monnaie ) localisée au centre du genou ; score 2 : zone qui ne dépasse pas le<br>bord supérieur de la rotule ; score 3 : zone de marbrures qui ne dépasse pas le milieu de la cuisse ; |    |



score 4 : zone de marbrures qui ne dépasse pas le pli de l'aine ; au-delà : score 5 ; B. Exemple de marbrures cotées 4..... 57

# I. Choc cardiogénique

Le choc cardiogénique (CC) correspond à l'un des quatre grands types d'état de choc circulatoires, mettant en jeu le pronostic vital du fait d'une hypoperfusion systémique pouvant conduire à une défaillance multi-viscérale. Il s'agit d'une insuffisance circulatoire aiguë associant un bas débit cardiaque et des signes d'hypoperfusion périphérique, sans hypovolémie, avec comme lésion primaire une défaillance de la pompe cardiaque.

## A. Définition

Selon l'European Society of Cardiology (ESC), le CC est défini en tant que syndrome dû à un dysfonctionnement cardiaque primaire entraînant un débit cardiaque insuffisant, qui se traduit par un état d'hypoperfusion tissulaire mettant en jeu le pronostic vital et pouvant aboutir à une défaillance de plusieurs organes et au décès (1).

Du fait de l'absence de consensus sur des critères diagnostique précis, un conseil scientifique issu de la Société Française de Cardiologie (SFC) a défini des critères plus précis sous l'appellation « critères FRENSHOCK du choc cardiogénique », avec comme avantage de pouvoir prendre en compte l'ensemble des différentes présentations du CC, et non seulement les CC faisant suite à une syndrome coronarien aigu (SCA) (2) (Figure 1).

|   |   |
|---|---|
| <b>1- Critère de bas débit cardiaque</b>  |   |
|   | MAP < 60 mmHg ou nécessité d'avoir recours à des vasopresseurs/inotropes afin de maintenir la MAP > 60<br>IC < 2,2 L/min/m <sup>2</sup> (par échocardiographie et/ou cathétérisme cardiaque droit)  |
| <b>2- Critère de surcharge cardiaque gauche et/ou droite</b>  |   |
|   | Cliniques (dyspnée, crépitations, turgescence jugulaire et/ou reflux hépato-jugulaire, œdèmes)<br>Biologiques (NT-proBNP > 900 pg/ml et/ou BNP > 400 pg/ml)<br>Radiologiques (surcharge sur RT ou TDM thoracique)<br>Échocardiographique (E/A > 2 si FEVG < 45 % ou E/Ea > 13 si FEVG normale, ou PAPP > 35 mmHg, et/ou temps de décroissance onde E < 150 ms et ou Ap-Amp > 30 ms et/ou E/Up ≥ 2,5)<br>Évaluation hémodynamique invasive par cathétérisme droit (PCP > 16 mmHg et/ou PA/m > 25 mmHg) |
| <b>3- Critère d'hyperfusion d'organe</b>  |   |
|   | Clinique (soif < 0,5 ml/kg/h, confusion, froidur cutanée et des extrémités, marbrures)<br>Biologique (lactate > 2mmol/l, acidose métabolique, insuffisance hépatique et/ou rénale)  |
| <b>Afin d'être considérés en choc cardiogénique, les patients doivent présenter au moins un élément de chacun des 3 critères bas débit cardiaque + surcharge droite et/ou gauche + hypoperfusion d'organes.</b> |   |
| CI : index cardiaque ; LVEF : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PA : pression artérielle pulmonaire ; PCWP : pression capillaire pulmonaire ; SBP : pression artérielle systolique                     |   |

Figure 1: Définitions du choc cardiogénique selon la cohorte FRENSHOCK (Issu de Delmas et al. DOI : 10.37051/mir-00154)

Plus récemment, bien qu'il ne s'agisse pas d'une définition à proprement parler, la classification SCAI du CC a été mise au point en 2019 par la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (3), puis révisée en 2022 avec la collaboration des sociétés savantes européennes et américaine des spécialités impliquées dans la prise en charge des CC, notamment pour intégrer la notion d'évolutivité de la situation clinique (4). Cette classification, en cinq stades, va de la lettre A à E selon un ordre croissant de sévérité du choc cardiogénique (Figure 2) et a été validée de façon rétrospective et prospective dans de larges cohortes.

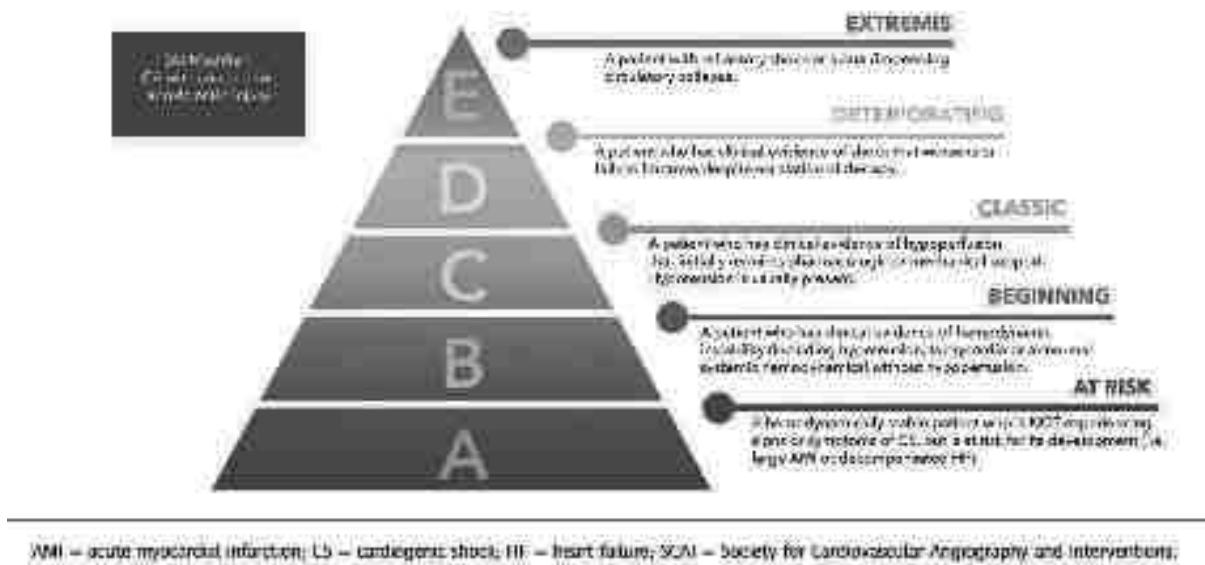


Figure 2: Révision de la classification SCAI (Issu de Naidu et al. DOI : 10.1016/j.jacc.2022.01.018)

## B. Épidémiologie

L'incidence du CC est en constante augmentation depuis plusieurs années aux États-Unis et en Europe, représentant aujourd'hui près de 8 % des admissions en réanimation (5). Il s'agit de la manifestation la plus grave de l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA), représentant moins de 5 % des cas d'ICA dans le monde occidental (6). Comparé à l'ICA, le CC a une mortalité hospitalière près de dix fois plus élevée, restant > 40 % malgré les progrès récents (7,8).

Le CC diffère de l'ICA en plusieurs points, notamment par le fait que les patients avec ICA ne présentent pas d'hypotension prolongée (pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg) et ne

nécessitent pas de vasopresseurs pour augmenter la PAS > 90 mmHg (en l'absence d'hypovolémie) (1). Contrairement à l'ICA, le CC présente principalement des signes d'hypoperfusion, tels qu'une augmentation du temps de recoloration cutanée, des marbrures, une froideur des extrémités ou une peau moite, une confusion, une oligurie et une élévation du taux de lactate artériel (1) (Figure 3).

Main differences between acute heart failure and cardiogenic shock

|  | Acute heart failure   | Cardiogenic shock  |
|--|---|--|
| Onset  | + Low lying, acute (accompanied heart failure)<br>+ Vague onset, acute pulmonary oedema | + Sudden   |
| Blood pressure   | + SBP > 90 mmHg   | + SBP < 90 mmHg (or MAP < 60 mmHg)<br>+ BP may be initially preserved by compensatory vasoconstriction |
| Cardiac index (CI)   | + CI > 2.2 L/min/m <sup>2</sup> usually   | + Low CI < 2.2 L/min/m <sup>2</sup>  |
| Hypotension and organ dysfunction  | + Sometimes   | + Always   |
| Wedge distal aortic pressure   | + Wd > 20% (< 20%)<br>+ Wd < 20% (> 20%)  | + Wd > 20% (< 20%)<br>+ Wd < 20% (> 20%)   |
| Need for vasopressor/inotropes to achieve and maintain a target SBP > 90 mmHg or MAP > 65 mmHg | + No  | + Yes  |
| Arterial lactate   | + < 2 mmol/L usually  | + > 2 mmol/L   |
| pH base  | + Normal pH usually   | + Metabolic acidosis   |
| Central venous pressure (CVP)  | + Usually high, pressure (CVP) with hepatic   | + Sometimes  |

This table classifies presentations based on bedside evaluation and categorization by clinical signs of congestion, wet/warm/dry (perfusion, volume) and hypoperfusion (cold/dry/warm/dry presentation). CI = cardiac index; MAP = mean arterial pressure; Wd = wedge distal aortic pressure; SBP = systolic blood pressure

Figure 3: Principales différences entre insuffisance cardiaque aiguë et choc cardiogénique (Issu de Merdi et al. DOI : 10.1186/s13613-023-01130-z)

En effet, en se basant sur la classification hémodynamique originale de Forrester, adaptée par Nohria et al., des études rapportent que les principales présentations cliniques du CC sont principalement « froid humide » (~65%) et « froid sec » (~30%) ("froid" signifiant hypoperfusion), alors que l'ICA présente des signes d'hypoperfusion (« froid ») dans moins de 20% des cas en général (10,11) (Figure 4).

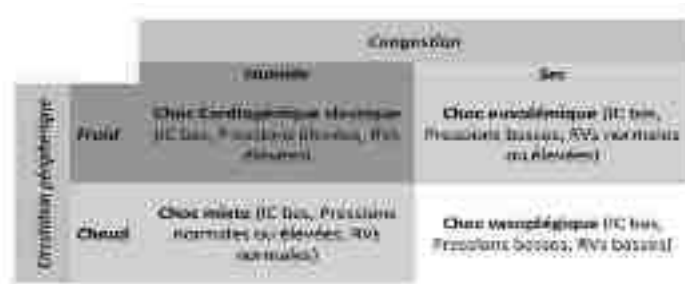


Figure 4: Différents profils hémodynamiques de choc cardiogénique qu'elle qu'en soit son étiologie initiale (Issu de Delmas et al. DOI : 10.37051/mir-00154)

## C. Physiopathologie

Les mécanismes qui sous-tendent l'altération de l'hémodynamique dans le choc cardiogénique sont multiples, avec les insuffisances cardiaques systolique et diastolique et l'apparition d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) (12) dans un second temps généralement (Figure 5). L'atteinte la plus aisée à mettre en évidence reste l'insuffisance cardiaque systolique, s'exprimant par une diminution de la contractilité myocardique entraînant une diminution du volume d'éjection systolique (VES). Il existe également une dysfonction diastolique ayant pour conséquence hémodynamique une augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche (PRVG) et un VES et une PA très dépendants de la précharge et de la fréquence cardiaque (13). Enfin, il existe une part liée à la présence d'un SRIS. Le SRIS induit une vasodilatation aggravant l'hypoperfusion par l'augmentation de la quantité de monoxyde d'azote pro-inflammatoire ou des lésions d'ischémie-reperfusion. Ce SRIS se retrouve chez 25% des patients en CC (12).

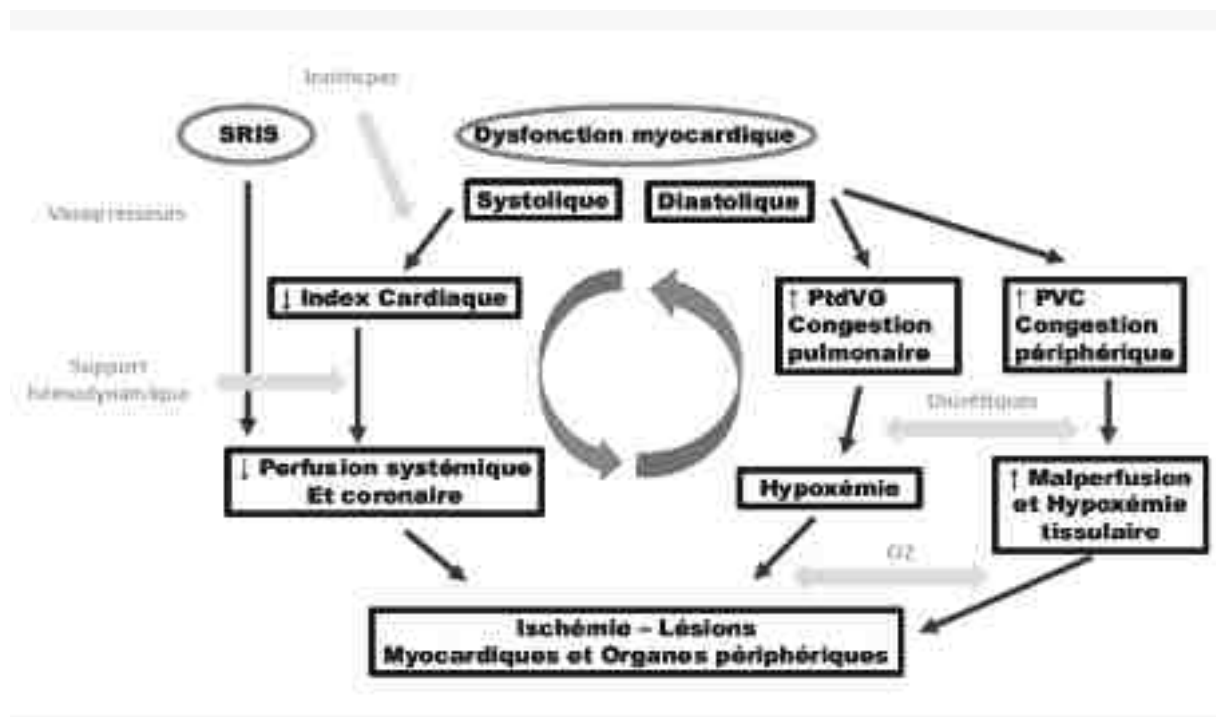


Figure 5: Mécanismes physiopathologiques et moyens thérapeutiques du choc cardiogénique (Issu de Delmas et al. DOI :

10.37051/mir-00154)

## II. Macrocirculation

### A. Définition et anatomie

La macrocirculation représente l'intermédiaire entre le myocarde et la microcirculation, correspondant schématiquement à l'ensemble du réseau artério-veineux compris entre la racine de l'aorte et la naissance des vaisseaux de diamètre  $< 100 \mu\text{m}$ .

L'histologie du système artériel se répartit en trois couches concentriques (Figure 6) :

- L'intima correspondant à l'endothélium vasculaire en contact avec le sang
- La média, constituée de cellules musculaires lisses
- L'adventice, constituée de collagène et d'élastine en proportion variable en fonction de la localisation de l'artère
- A noter la présence de couche dite limitante élastique interne et externe respectivement entre l'intima et la média, et la média et l'adventice.

La composition histologique de l'adventice et de la média permet de séparer le système artériel en deux zones (13) :

- Les artères de conductance comme l'aorte et les premières bifurcations ont une prédominance d'élastine dans l'adventice. Ces gros vaisseaux sont peu résistifs et très élastiques.
- Les artères de résistance comme les artères plus périphériques, riches en collagène avec une média plus riche en cellules musculaires lisses que les gros vaisseaux ; elles sont donc essentiellement résistives et soumises à la vasorégulation.

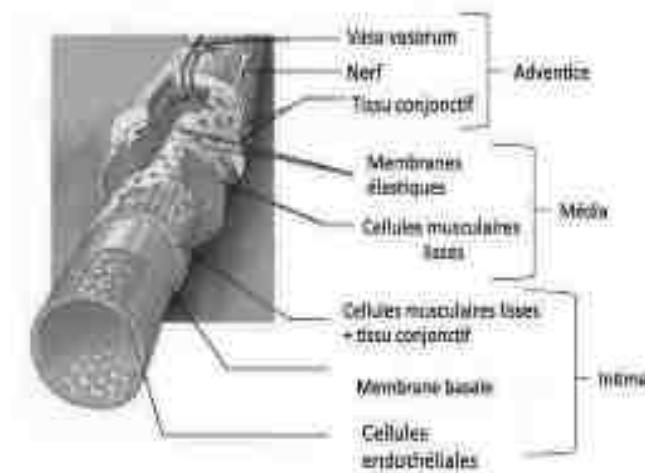


Figure 6: Histologie du système artériel (Issu de Klabunde RE. 2013)

## B. Paramètres d'évaluation de la macrocirculation

### a. Fonction systolique du ventricule gauche

Le déterminant le plus à même de juger de la fonction systolique au lit du malade reste la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Physiologiquement supérieure à 60%, une altération de la FEVG entraîne une diminution du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque (DC). D'autre part, une diminution de la FEVG correspond à un volume d'éjection télé-diastolique plus important et donc un sur-risque de PRVG augmentée selon la loi de Franck-Starling.

Le monitoring le plus répandu de la FEVG reste à ce jour réalisé par échocardiographie, notamment par la méthode dite de Simpson biplan qui reste la référence (14). Les méthodes les plus fiables pour cela consistent, d'une part, en tracer les contours endocardiques de la cavité à partir d'une coupe apicale, et d'autre part, en évaluer son grand axe en télésystole et en télédiastole. Ces mesures doivent être prises dans deux plans orthogonaux, c'est-à-dire à partir d'une coupe apicale à quatre cavités et d'une coupe à deux cavités. Une modélisation mathématique réalisée à l'aide d'un logiciel intégré à l'appareil d'échographie permet ensuite, en se basant sur ces dimensions, de représenter le ventricule gauche comme une pile de disques de diamètres variables. Cette approche permet une estimation fiable des volumes ventriculaires et, par conséquent, de la fraction d'éjection.

Le monitoring par thermodilution transpulmonaire du type système PiCCO™ (Pulsion Medical Systems™, Allemagne) permet d'obtenir deux indicateurs de fonction ventriculaire, l'index de fonction cardiaque (IFC) et la fraction d'éjection globale (FEG). Ces indices sont corrélés à la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) obtenu par échographie cardiaque chez les patients en choc, quel que soit le tableau hémodynamique initial (15). Ces deux indices sont calculés de la manière suivante : l'index de fonction cardiaque ( $IFC = DC/VTDG$ ) et la fraction d'éjection globale ( $FEG = VES/(VTDG \times \frac{1}{4})$ ) (16).

En 2004, Fincke et al. proposent un nouvel élément capable de monitorer le travail cardiaque fourni : la puissance cardiaque, traduction française de *Cardiac Power Output* calculée par la formule :  $CPO = \frac{PAM \times DC}{451}$ . Ce paramètre peut aussi être indexé à la surface corporelle et est désigné sous le terme de *Cardiac Power Index* ou puissance cardiaque indexée, en remplaçant le DC par le débit cardiaque indexé (aussi appelé index cardiaque (IC)), ce qui donne  $CPI = \frac{PAM \times IC}{451}$  (17). En situation physiologique, la puissance cardiaque est proche de 1 Watt, sachant qu'il existe une réserve myocardique pouvant augmenter jusqu'à 6 Watts environ. En situation pathologique comme lors du



choc cardiogénique, le CPO est un meilleur prédicteur de la mortalité que d'autres paramètres hémodynamiques, tels que le débit cardiaque et la pression artérielle moyenne. Ainsi un CPO diminué est associée à une probabilité de décès intrahospitalier plus importante en cas d'ICA (pour un CPO  $\leq 0,53W$ ) et de CC (pour un CPO  $\leq 0,62W$  ou un CPI  $\leq 0.3 W/m^2$ ) (17).

### b. Débit cardiaque

Le débit cardiaque est un déterminant important de la perfusion des tissus. Le DC chez l'humain est d'environ 5 L/min au repos (valeur systémique). Lors d'un effort, il augmente et peut atteindre les 25 voire 40 L/min chez des individus entraînés (Figure 7).

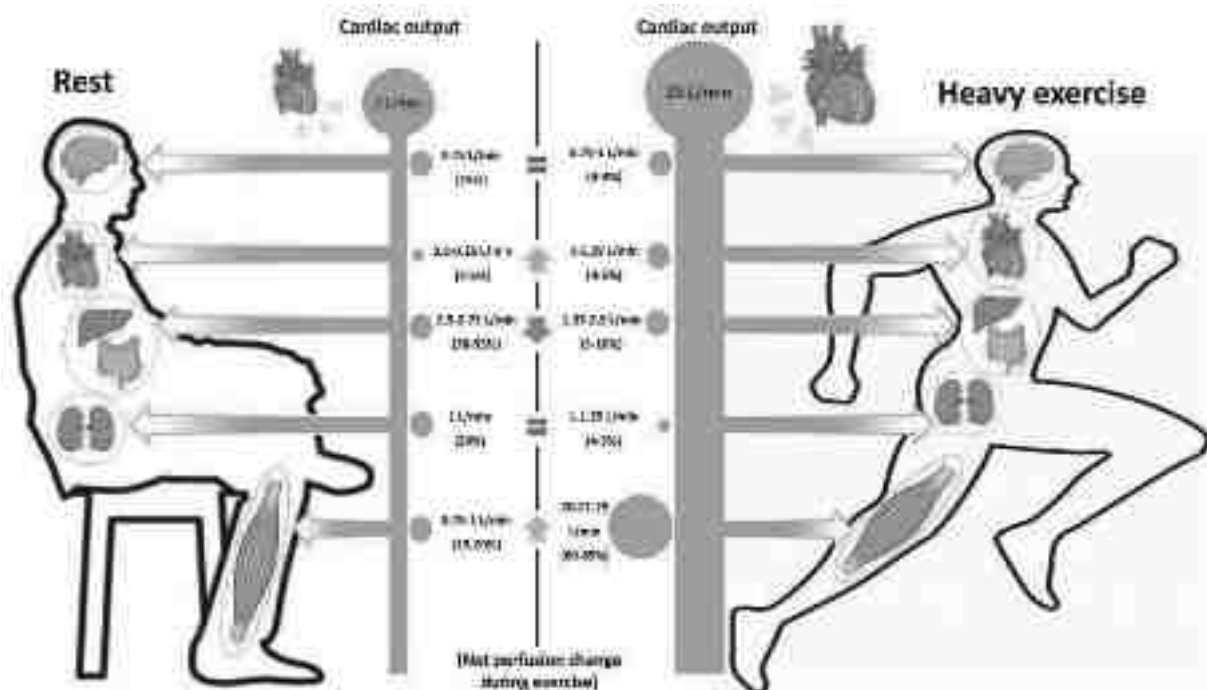


Figure 7 : Représentation schématique de l'augmentation du débit cardiaque et de la redistribution du flux sanguin entre les organes au repos et lors d'un exercice physique important. (Issu de Taylor et al. DOI : 10.1152/physrev.00037.2021)

La mesure du débit cardiaque est strictement nécessaire dans le monitoring du CC. Les quatre déterminants du DC sont la fréquence cardiaque, la précharge, la postcharge et la contractilité. Ainsi, un suivi indirect en se basant sur la PA est insuffisant notamment du fait des résistances vasculaires systémiques (RVS) pouvant changer. Le débit cardiaque peut être calculé de façon non invasive par échocardiographie transthoracique (ETT) : l'analyse doppler-pulsé du flux des globules rouges (GR) au niveau de la chambre de chasse du ventricule gauche (VG) permet de mesurer l'intégrale temps-vitesse (ITV) sous-aortique. La coupe parasternale grand-axe permet d'obtenir la mesure du diamètre de la chambre de chasse. Le VES est le produit de l'ITV sous-aortique par la surface de la chambre de chasse.

Le débit cardiaque se résume donc à :  $DC = FC \times ITV \times (\text{Surface de la chambre de chasse})$  (18). Le monitoring du débit cardiaque peut être réalisé de façon discontinue par ETT ou échographie transœsophagienne en fonction de l'échogénicité du malade pour suivre la réponse aux inotropes. Sinon, le débit cardiaque peut être mesuré de façon invasive par la méthode de thermodilution soit par un cathéter artériel dans l'artère pulmonaire de type cathéter de Swann-Ganz, soit par PiCCO™ (Pulsion Medical Systems™, Allemagne) ou équivalent (19).

Le calcul de la saturation veineuse en oxygène ( $SvO_2$ ) prend en compte le débit cardiaque et la consommation en oxygène selon la formule :  $SvO_2 = SaO_2 - \left(\frac{VO_2}{DC \cdot Hb \cdot 1.34}\right)$ . Chez un patient dont les apports en oxygène sont stabilisés avec une hémoglobine stable (notamment la situation de choc cardiogénique chez un patient intubé et sédaté), la  $SvO_2$  est le reflet du débit cardiaque. Ainsi pour une  $VO_2$  constante, les variations de l'index cardiaque dans les valeurs basses entraînent de grandes variations de  $SvO_2$ . La  $SvO_2$  normalement mesurée par un cathétérisme de l'artère pulmonaire peut être remplacée par la saturation en oxygène du sang veineux mêlé central ( $ScvO_2$ ) mesurée sur un cathéter veineux central. Des études ayant montré une bonne corrélation entre les variations de  $SvO_2$  et de  $ScvO_2$  (20).

- c. Indices dérivés de la pression artérielle : pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée

#### **Pression artérielle systolique**

La pression artérielle systolique dépend du VES, de la compliance artérielle et des ondes de réflexion périphérique (appelées aussi « onde de pouls » ou « onde dicrote »). Sa baisse permet de déceler une insuffisance circulatoire aiguë peu importe l'étiologie.

#### **Pression artérielle diastolique**

La PAD est dépendante du tonus vasomoteur, de la fréquence cardiaque et de la compliance artérielle. Elle sera d'autant plus basse que le patient est vasoplégique (sédations, sepsis), bradycarde et avec une compliance artérielle basse (retour précoce des ondes de réflexion périphérique pendant la systole et non la diastole). Le rôle de la PAD est majeur car c'est l'un des déterminants de la pression de perfusion du réseau coronaire gauche. D'autres facteurs peuvent entraîner artificiellement une PAD basse comme la bradycardie ou l'insuffisance aortique majeure.

#### **Pression artérielle moyenne**

Valeur artificielle, la PAM se calcule par la formule :  $PAM = \frac{1}{3}PAS + \frac{2}{3}PAD$ . En effet, lors du cycle cardiaque, 1/3 du temps est dévolu à la systole et 2/3 à la diastole. La PAM est la pression dont

dépend la perfusion des organes, à l'exception du myocarde.

### **Pression artérielle pulsée**

La pression pulsée correspond à  $PP = PAS - PAD$ , aussi appelé « pression différentielle ». Elle est proportionnelle au VES et inversement proportionnelle à la compliance artérielle. En situation aigüe, la compliance artérielle n'est que très peu modifiée. La variation de la PP est donc un reflet de la variation du VES. Ainsi, une PP dite « pincée » peut être un reflet d'une hypovolémie ou d'une défaillance de la pompe cardiaque, comme dans le CC.

#### **d. Les résistances vasculaires systémiques (RVS)**

Les RVS peuvent être mesurées soit directement, par exemple par l'intermédiaire du système PiCCO, soit indirectement et de manière grossière par la formule  $RVS = \frac{PAM - POD}{Qc} * 80$  en se basant sur des critères obtenus à l'ETT. Ces RVS sont déterminées par la Loi de Poiseuille :

$$RVS = 8 \eta L / r^4$$

Avec  $\eta$  = viscosité sanguine L = longueur du réseau r = rayon des vaisseaux

Les RVS peuvent donc varier selon la viscosité sanguine (hémodilution/hémoconcentration), la longueur du réseau artériel (non modifiable) ou le rayon des vaisseaux (vasoconstriction/vasodilatation). En effet, les RVS sont inversement proportionnelles au rayon des vaisseaux à la puissance 4. Ainsi, une variation même minime du rayon des vaisseaux induira une forte variation des RVS.

Le suivi des RVS permet de monitorer par exemple la réponse aux amines vasopressives ou encore l'importance du SRIS responsable de la vasoplégie du CC.

### III. Microcirculation

La microcirculation renvoie à l'ensemble des vaisseaux aux diamètres inférieurs à 100  $\mu\text{m}$ .

#### A. Anatomie et physiologie

##### a. Brève histoire de la microcirculation

L'histoire de la microcirculation trouve son origine au XVII<sup>e</sup> siècle, lorsqu'un médecin anglais nommé William Harvey (celui-là même qui a décrit la petite circulation ou circulation pulmonaire) a émis l'hypothèse de l'existence de « porosités dans les tissus » par lesquelles le sang s'écoulait des artères vers les veines. En 1661, Marcello Malpighi, célèbre médecin italien, considéré comme le fondateur de l'anatomie microscopique ou histologie, fut le premier à identifier et décrire les capillaires qui relient les artérioles aux veinules, confirmant ainsi la théorie de la grande circulation du sang.

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, le développement de nouvelles techniques de coloration et de méthodes de microscopie a permis une étude plus détaillée de la microcirculation. Ainsi, en 1920, August Krogh de l'université de Copenhague, reçoit le prix Nobel de médecine pour sa découverte du mécanisme de régulation des capillaires suite à ses travaux mettant en évidence le rôle régulateur des capillaires sanguins qui, en se dilatant, assurent aux muscles l'approvisionnement en oxygène nécessaire. Krogh fut ainsi le premier à décrire l'adaptation du flux sanguin à la demande des muscles et autres organes par ouverture et fermeture des artérioles et des capillaires.

Dans les années 1940 et 1950, Bernard Zweifach et John F. Fulton, deux physiologistes américains, apportent des contributions significatives à la compréhension de la microcirculation. Zweifach décrit la physiopathologie de la microcirculation dans l'inflammation et la cicatrisation des plaies. Et Fulton plaide activement pour que soit utilisée une terminologie commune concernant la microcirculation et pour que celle-ci soit désormais considérée comme un élément majeur du système cardiovasculaire à prendre davantage en considération dans les études futures (21).

Dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, la compréhension de la microcirculation s'est encore considérablement accrue, en partie grâce au développement de nouvelles techniques d'imagerie, telles que la microscopie intravitale et la microscopie confocale. Ces techniques ont notamment permis aux chercheurs de visualiser la microcirculation *in situ* chez les animaux et les humains vivants, et plus seulement en condition expérimentale.

## b. Anatomie de la microcirculation

Une fois éjecté par le ventricule gauche, le sang oxygéné va progressivement passer dans les artères de conductance (comme l'aorte) avant de pénétrer dans les artères de résistance (comme les artères mésentériques), puis va atteindre la microcirculation.

La microcirculation est le réseau vasculaire terminal de la circulation systémique constitué de microvaisseaux de diamètre inférieur à 20  $\mu\text{m}$  comprenant des artérioles, des capillaires et des veinules (Figure 8). Au total, elle représente la plus grande surface vasculaire de l'organisme (Figure 9).

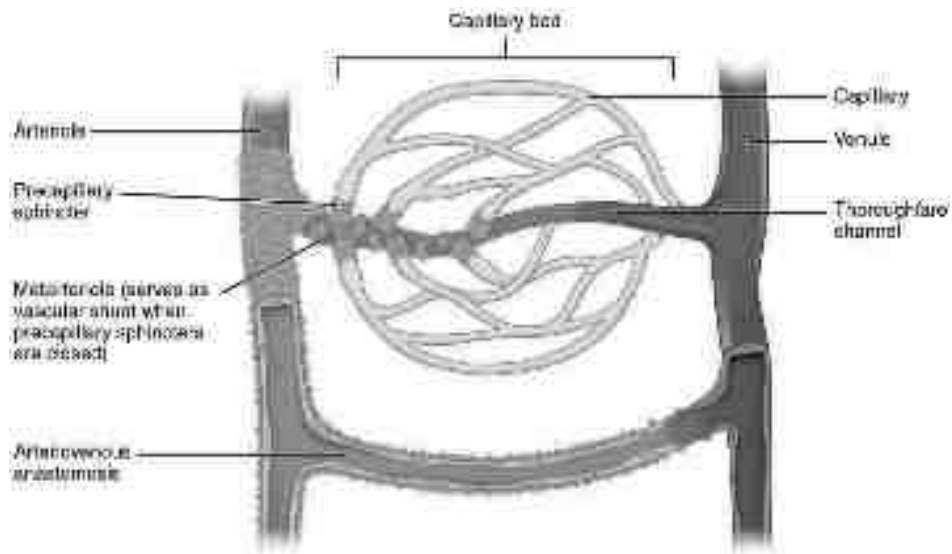


Figure 8 : Schéma de l'anatomie microcirculatoire (Issu de *Anatomy and Physiology*, ressource OpexStax, chapitre 20)

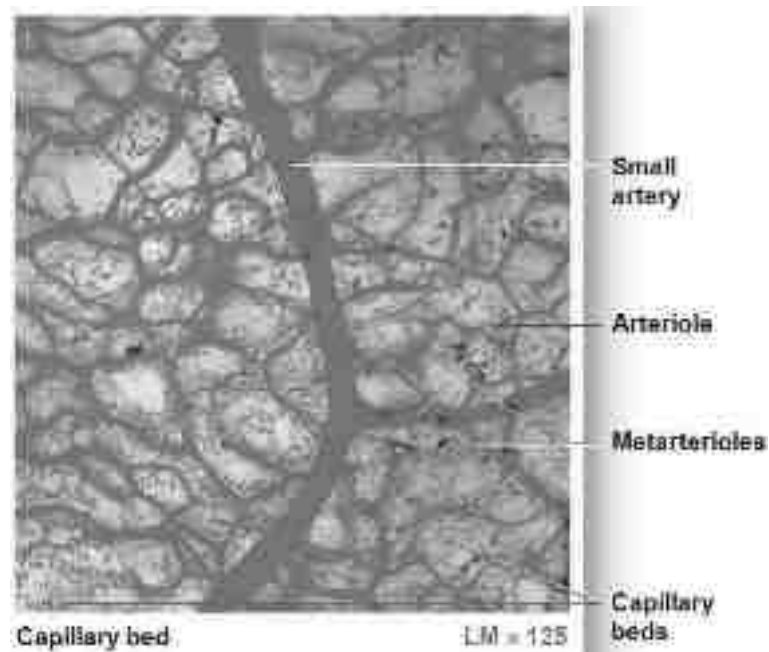


Figure 9: Vue en microscopie optique de la microcirculation (Issu de Elaine et al. ISBN : 978-2-7613-6932-9)

Dans des conditions physiologiques, le sang arrive dans la microcirculation par les préartérioles (100-400  $\mu\text{m}$  de diamètre) avant d'atteindre les artérioles (10-50  $\mu\text{m}$  de diamètre), qui sont toutes deux entourées d'une couche épaisse et continue de muscle lisse (Figure 10). La contraction du muscle lisse réduit la lumière de ces microvaisseaux et, par conséquent, augmente la résistance au flux sanguin dans l'ensemble du lit vasculaire, faisant de l'artériole la principale composante de résistance dans la circulation et le principal facteur de la résistance périphérique totale. Le tonus musculaire lisse des artérioles régule également la quantité de pression transmise des artères aux veines ; ainsi, la pression capillaire diminue lorsque les artérioles se contractent et augmente lorsque les artérioles se dilatent.

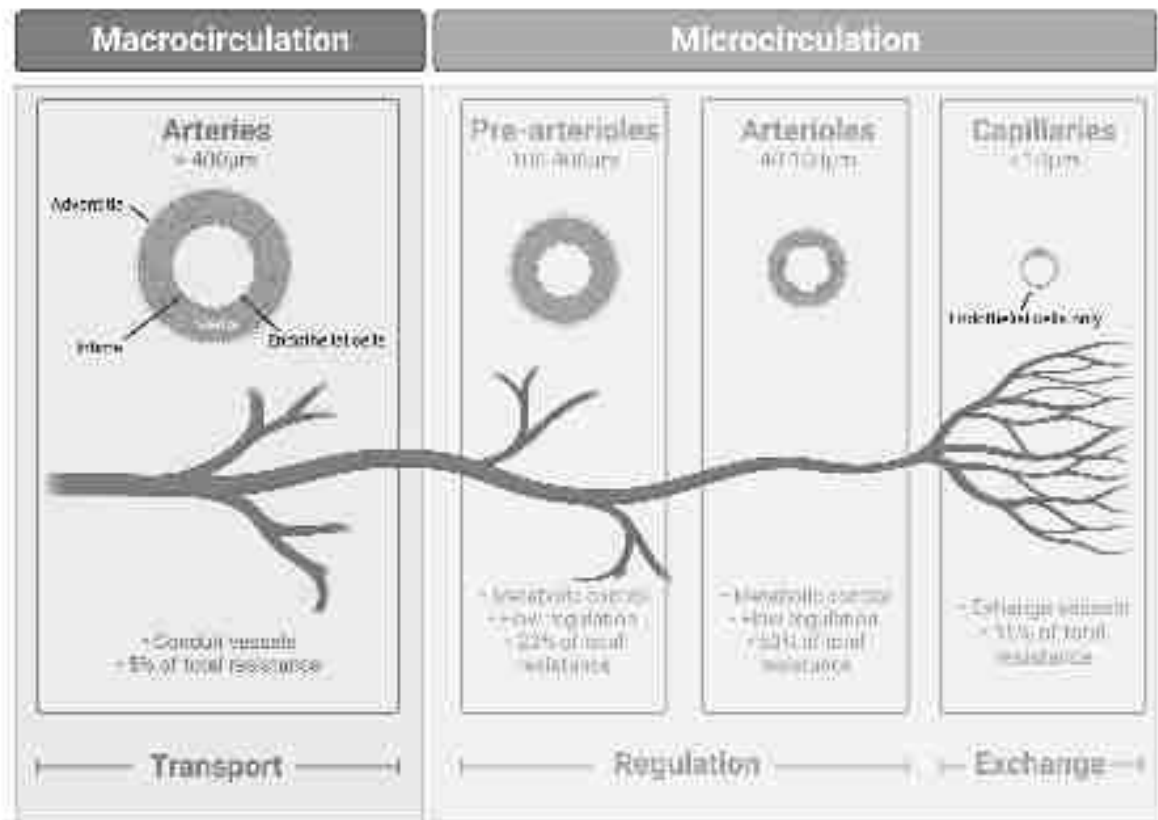


Figure 10 : Continuum macro/microcirculation. (Issu de Merdji et al. DOI : 10.1186/s13613-023-01130-z)

Après les artérioles, le sang pénètre dans un vaisseau plus étroit, la métartériole ( $10-20 \mu\text{m}$ ), qui est l'extrémité terminale de l'artériole entourée d'une couche discontinue de muscles lisses. De la métartériole naissent et se ramifient des capillaires ( $5-10 \mu\text{m}$  de diamètre et  $5 \text{ mm}$  de long), une couche unique d'épithélium et une membrane basale.

La densité capillaire, qui est un déterminant important de la surface totale disponible pour les échanges sang-tissus, varie considérablement d'un organe à l'autre en fonction des besoins métaboliques. La densité capillaire moyenne est d'environ  $600 \text{ par } \text{mm}^3$ , mais elle est plus élevée dans le cerveau, les poumons, les reins, le foie et le myocarde (environ  $2500-3000 \text{ par } \text{mm}^3$ ), alors qu'elle est réduite dans le muscle squelettique phasique impliqué dans le mouvement (environ  $300-400 \text{ par } \text{mm}^3$ ) et encore plus faible dans les os, la graisse, les tissus conjonctifs et dans le muscle squelettique tonique impliqué dans le maintien de la posture (moins de  $100 \text{ par } \text{mm}^3$ ).

À la jonction entre la métartériole et certains capillaires, un sphincter précapillaire constitué d'une seule bande de muscle lisse peut être présent et permettre de réguler le pourcentage de capillaires ouverts à la perfusion érythrocytaire. Cependant, même si de tels sphincters précapillaires sont connus depuis des décennies, leur existence, exceptée dans le mésentère et le cerveau, reste controversée (22). Dans certains tissus, comme le cœur, tous les capillaires sont généralement ouverts à la perfusion, alors que dans d'autres tissus, comme le muscle squelettique et l'intestin, seuls 20 à 30 % des capillaires sont ouverts. En cas de besoin, le relâchement du sphincter précapillaire dans ces derniers tissus permet le recrutement de capillaires plus ouverts et, par conséquent, un échange transcapillaire accru.

Enfin, les capillaires fusionnent en une veinule (~ 10-50  $\mu\text{m}$ ), qui possède une fine couche discontinue de muscle lisse se drainant dans de petites veines. Les modifications du tonus du muscle lisse veineux peuvent affecter de manière significative les échanges capillaires, car la constriction des veinules entraîne une augmentation de la pression capillaire, tandis que la dilatation des veinules exerce l'effet inverse.

### c. Histologie de la microcirculation

L'analyse histologique de cette unité fonctionnelle vasculaire retrouve au niveau de l'artériole et de la veinule deux couches composée de la média et de l'intima ; le réseau capillaire est uniquement constitué d'une couche intinale (Figure 11).



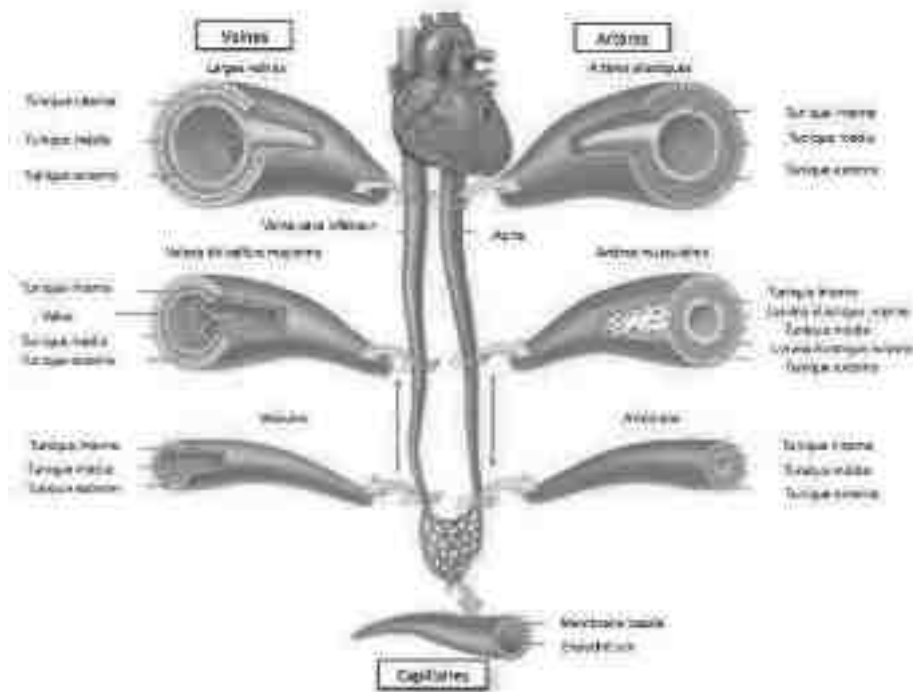


Figure 11: Histologie de la microcirculation. Ici la tunique interne correspond à l'intima, et la tunique externe à l'adventice. (Issu de Reisner HM. 2015)

Concernant l'artériole, sa paroi est constituée de l'endothélium vasculaire associée à une média de cellules musculaires lisses vasculaires et d'une matrice extracellulaire. La média est ainsi responsable du tonus vasculaire. Pour les veinules, il est retrouvé une couche endothéliale puis une média mais sans cellules musculaires lisses.

Le réseau capillaire peut être continu avec une membrane basale et des cellules endothéliales (CE) ne présentant pas d'interruptions, fenêtré (se dit d'une membrane basale avec des trous) ou sinusöide (se dit de cellules épithéliales qui sont discontinus) (Figure 12). Les capillaires lymphatiques sont constitués de CE en forme de feuille de chêne avec des jonctions spécialisées en forme de bouton et des filaments d'ancrage qui séparent les CE et permettent l'entrée de liquide dans des conditions de pression interstitielle élevée. Enfin, il peut être retrouvé des péricytes, cellules péri-endothéliales aux propriétés contractiles (permettant une régulation du débit) et ayant également un rôle dans l'angiogenèse.

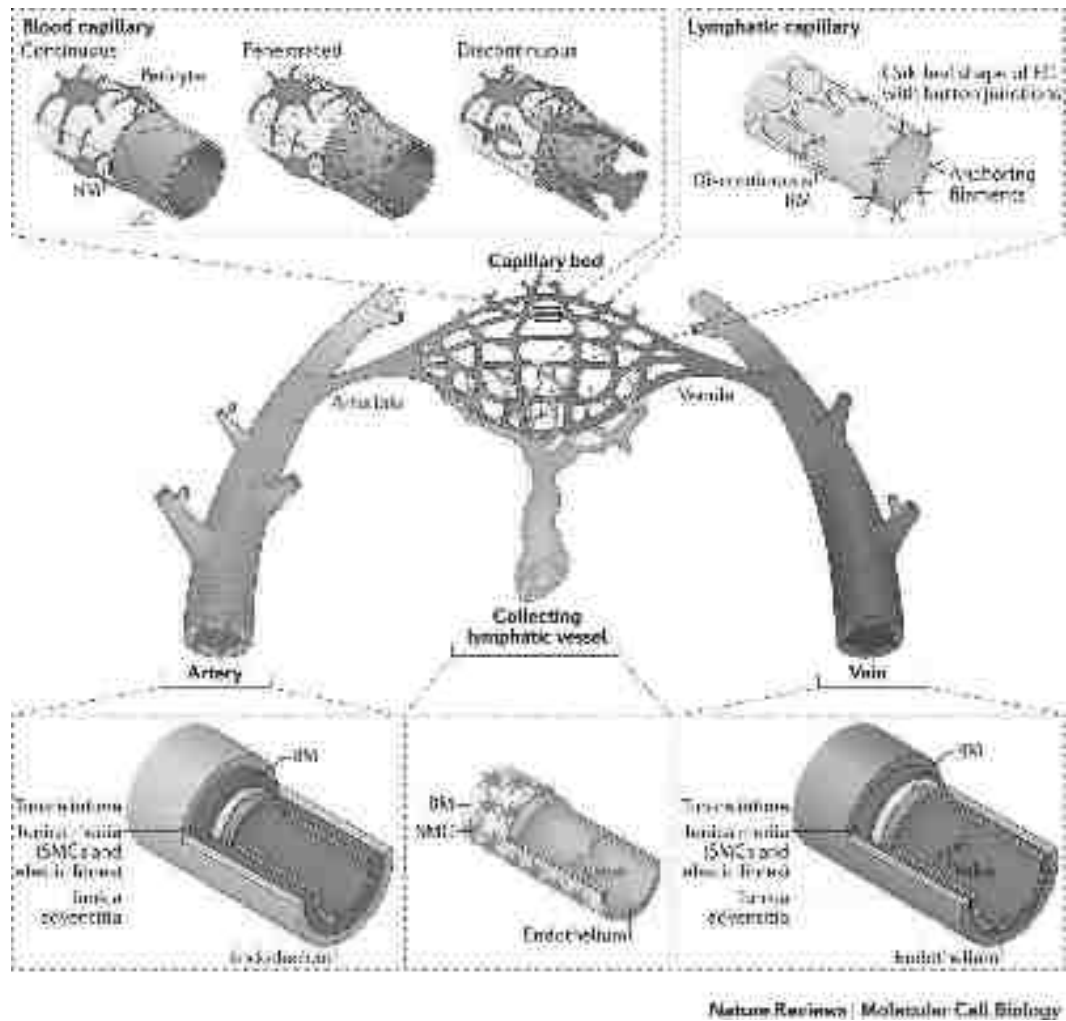


Figure 12: Structure histologique du réseau artériolaire, capillaire et veinulaire. BM : membrane basale ; SMC : cellules musculaires lisses (Issu de Potente et al. DOI : 10.1038/nrm.2017.36)

Au contact de la lumière capillaire est disposé le glycocalyx, fine couche de glycoprotéine, glycoaminoglycane et protéoglycane (Figure 13). Le glycocalyx par sa charge négative joue un rôle dans la perméabilité capillaire repoussant les éléments figurés du sang (également chargé négativement), mais aussi dans l'hémostase par la fixation d'éléments anticoagulants et dans la mécanotransduction de signal par son exposition au *shear stress* (23–25).

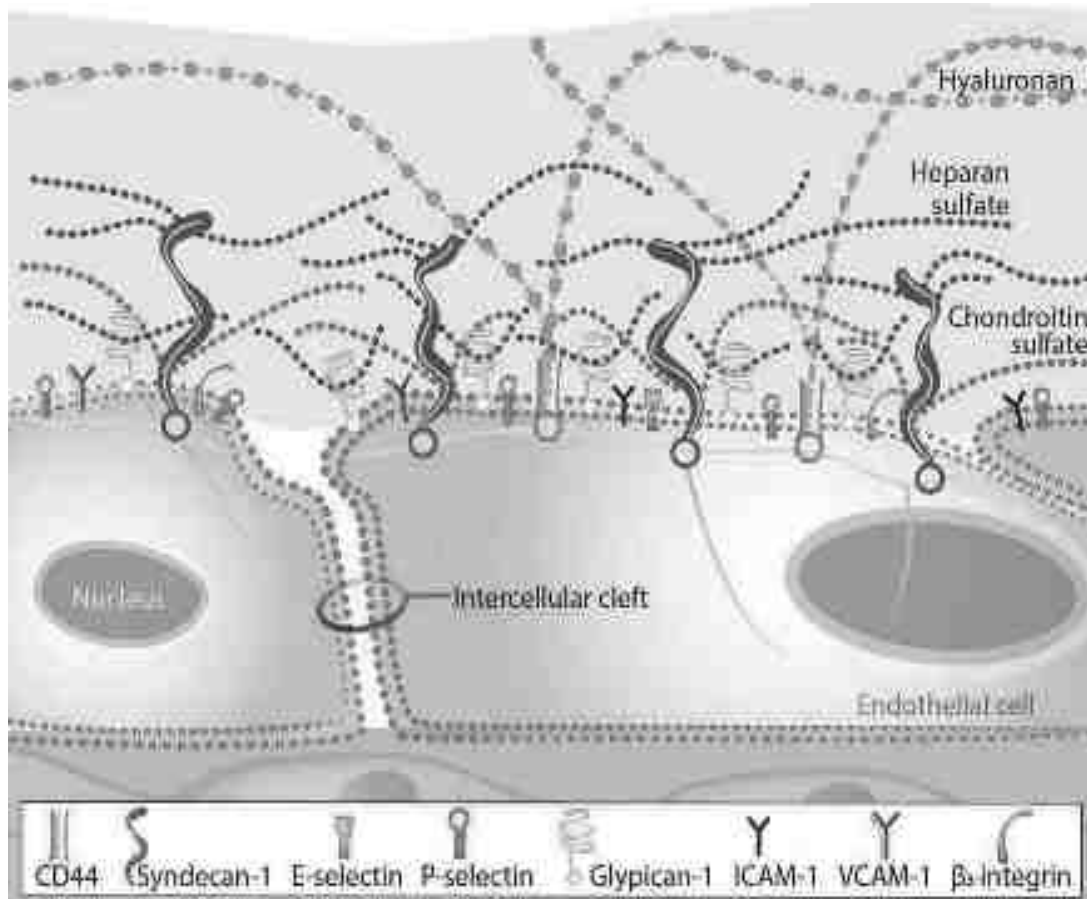


Figure 13 : Composition du glycocalyx (Issu de Gaudette et al. DOI : 10.1111/vec.12925)

Dans des circonstances physiologiques, l'endothélium vasculaire est la clé de l'homéostasie vasculaire, via la régulation du tonus vasculaire, la limitation des réponses pro-inflammatoires et pro-coagulantes ainsi que la néovascularisation (26). Les cellules endothéliales sont reliées entre elles par des jonctions intercellulaires de type communicante (assurant des conduits permettant l'échange d'ions intercellulaires), de type serrée (principal facteur de l'imperméabilité vasculaire), ou de type jonction adhérente (reliant le cytosquelette de deux cellules adjacentes) dont leur ouverture permet la fonction de barrière perméable de l'endothélium (23).

## B. Rôle de la microcirculation

Le rôle de la microcirculation est globalement d'assurer l'apport de l'oxygène et des nutriments vers les tissus du fait de sa disposition en série avec la macrocirculation.

Cette partie de la circulation est essentielle car elle est responsable du transfert d'oxygène et de l'apport de nutriments, à partir des érythrocytes, vers les cellules parenchymateuses pour répondre à leurs besoins métaboliques (27). La microcirculation est également impliquée dans la régulation du flux sanguin et de la perfusion des tissus en réponse aux altérations hémodynamiques, afin d'adapter l'apport d'oxygène dans les lits microvasculaires ayant des besoins en oxygène différents. Deux facteurs principaux assurent le transport de l'oxygène dans la microcirculation (27).

- 1) Tout d'abord, le **débit sanguin capillaire**, produit complexe du tonus artériolaire, de la pression d'entraînement et de l'hémorhéologie, permettant la convection des érythrocytes porteurs d'oxygène (**capacité de convection**). En effet la microcirculation est la dernière étape du transport artériel en oxygène ( $TaO_2$ ). Il existe une déperdition de pression entre l'aorte et les capillaires, attestées par une pression de perfusion capillaire nettement moindre que la pression artérielle moyenne (PAM) dans les gros vaisseaux. Cette déperdition a lieu notamment dans les artérioles et est fonction des résistances vasculaires périphériques du réseau artériolaire (28,29) (Figure 14).

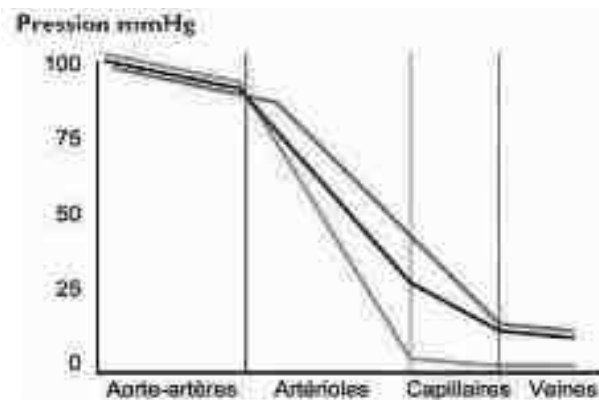


Figure 14: Variation des pressions dans les différents compartiments vasculaires en fonction des résistances vasculaires systémiques (Issu de Siegenthaler et al. Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 2696-701)

- 2) Le second facteur est la **capacité de diffusion**, correspondant à la libération de l' $O_2$  porté par les GR pour l'essentiel et caractérisé par la consommation d'oxygène ( $VO_2$ ). Cette étape diffusive n'a pas lieu qu'au niveau des capillaires mais se passe également au niveau des artérioles (24). Un des principaux facteurs influençant cette diffusion est la densité des

capillaires : plus la densité des capillaires augmente, plus la distance entre capillaire et tissu est diminuée, plus la diffusion est efficace.

## C. Régulation du tonus et du débit dans la microcirculation

Les artérioles sont constituées d'une intima intégrant une matrice extracellulaire et des cellules musculaires lisses. Différents stimuli vont modifier ce gradient et aboutir ainsi à une vasoconstriction ou une vasodilatation. Les artérioles peuvent répondre à des facteurs de régulation systémique comme le système nerveux autonome ou des molécules vasoactives (catécholamines, angiotensine, ...) (24), ou à des facteurs de régulation locaux. En effet, il y a une communication paracrine entre capillaire et artériole pour que le  $TaO_2$  des artérioles puissent répondre proportionnellement aux besoins diffusifs.

Concernant le tonus vasomoteur, la réponse des cellules endothéliales est indissociable de celle des cellules musculaires lisses vasculaires sous-jacentes en raison d'une communication intercellulaire permanente et extrêmement élaborée entre ces deux types cellulaires. Trois principaux mécanismes régulent la vasodilatation : la formation de NO, la formation de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et l'induction de l'hyperpolarisation dépendante de l'endothélium (EDH) en réponse à divers stimuli (30). Les cellules endothéliales peuvent aussi entraîner une vasoconstriction liée à la production de facteurs produits par l'endothélium comme les dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique (les endoperoxydes, le thromboxane A<sub>2</sub>, la prostaglandine H<sub>2</sub>), l'endothéline, les ROS (*Reactive Oxygen Species*, espèces réactives de l'oxygène) ainsi que l'angiotensine II entraînant une contraction du muscle lisse (31).

Enfin il existe également une régulation du tonus artériolaire microcirculatoire par l'érythrocyte lui-même (32). En situation d'hypoxie (et surtout de diminution de l'hématocrite microcirculatoire), la membrane du GR libère de l'ATP. La cellule endothéliale transforme l'ATP en ADP puis en adénosine. Ce dernier métabolite a un effet vasodilatateur.

Le GR peut aussi améliorer la fonction diffusive de la microcirculation : par exemple en situation d'hypoxie ou d'anémie, il est retrouvé une augmentation de la concentration érythrocytaire de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG), molécule qui a pour action de faciliter la dissociation entre oxygène et hémoglobine (24).

## D. Évaluation directe de la microcirculation

### a. Visualisation de la microcirculation

Les premières techniques de visualisation se basaient sur la microscopie où une source lumineuse placée derrière la pièce anatomique observée permettait la transillumination de ladite pièce. Cette technique restait peu pratique de par la source lumineuse en amont et la lentille du microscope en aval qui nécessitait alors des pièces fines, facilement transilluminables : en soit une technique quasiment impossible à réaliser au lit du malade chez l'humain.

L'observation de la microcirculation a été rendue possible par l'avènement dans les années 90 de microscopie portable couplé à des techniques d'obtention d'image à partir de la lumière incidente (dit *Hand Held Vital Microscopy* (HVM)). En se passant du besoin de transillumination, il est alors possible d'observer l'anatomie au lit du malade. En fonction de la technique qui génère cette lumière incidente, il est décrit à ce jour trois grandes générations d'HVM : la première par technique dite *Orthogonal Polarized Spectral* (OPS), la 2<sup>e</sup> par *Side Stream Dark Field* (SDF), la dernière en date par *Incident Dark Field* (IDF) (33).

La technique OPS est aujourd'hui obsolète et non commercialisée, remplacée par la technique SDF qui reste la plus courante. La technologie SDF utilise une lumière polarisée verte avec longueur d'onde à environ 540 nm (Figure 15.A). Cette longueur d'onde a ceci de spécifique qu'elle est absorbée par l'hémoglobine des globules rouges. Le dispositif est composé de diode LED répartie de manière circulaire en périphérie d'une zone centrale servant à recueillir la lumière renvoyée. Les LED illuminent de façon homogène le tissu ; l'essentiel de la lumière est renvoyé sauf celle absorbée par les globules rouges en mouvement dans les capillaires. La lumière réfléchi est ensuite recueillie dans la partie centrale, passe par une lentille grossissant l'image, puis analysée par une caméra aboutissant à une image numérique (Figure 15.B). La technique IDF repose globalement sur le même principe mais permet une bien meilleure résolution. Les images numériques peuvent ensuite être analysées par des logiciels spécifiques, tel que AVA (Automatic Vascular Analysis) selon Microvision Medical BV ou CCtools (Braedius Medical BV) (33) ; le dernier logiciel en date est MicroTools, plus rapide dans l'interprétation des données (34).

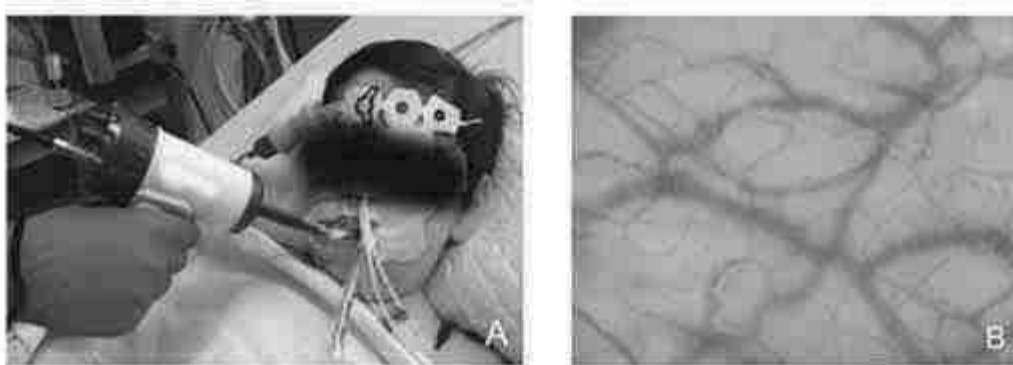


Figure 15 : A: Application du dispositif SDF en sublingual ; B : Vue en microscopie HVM de la microcirculation (Issu de Gonzalez et al. DOI : 10.3389/fped.2019.00264)

La pénétration de la lumière dans le tissu est très faible, de l'ordre de 100  $\mu\text{m}$  (35) ; la technique SDF permet donc d'analyser des tissus très superficiels. De ce fait, seules les muqueuses sont analysables, toute zone couverte par de l'épiderme est hors intérêt clinique (pour rappel, l'épiderme est dépourvu de toute vascularisation, contrairement au derme et à l'hypoderme). Historiquement, les muqueuses intestinales étaient souvent étudiées soit sur animal en laboratoire, soit au décours de chirurgie chez l'Homme ; toute zone peut être étudiée en microcirculation (pulmonaire, cérébrale, rénale, ...) mais devient intrinsèquement invasif. Actuellement, la zone la plus accessible avec une invasivité moindre reste la zone sublinguale. Les recommandations quant à l'étude de la microcirculation sont faites notamment pour cette zone anatomique (36).

#### b. Scores de qualité des images

L'obtention d'image directe de microcirculation en situation physiologique ou pathologique a poussé à l'élaboration d'une codification de lecture des images obtenues. De Baker et al. puis Ince et al. publient respectivement en 2007 (37) et en 2018 (36) des recommandations d'expert issues de conférence de consensus quant aux critères de bonnes qualités des séquences obtenues et les paramètres qu'il est possible d'en tirer.

Le premier point avant toute analyse d'image de microcirculation est de s'assurer d'une qualité satisfaisante des images obtenues. Plusieurs biais peuvent entraver la qualité ; citons par exemple une pression trop forte de la lentille optique sur le tissu écrasant le réseau vasculaire et le faisant disparaître, pouvant être interprété à tort comme l'absence de flux microcirculatoire.

#### c. Score évaluant la microcirculation en vidéomicroscopie

Les principaux scores permettant d'évaluer la microcirculation sont à ce jour :

### Score de convection

Le Microvascular Flow Index demeure le principal indice pour quantifier le déplacement des érythrocytes (38).

Le deuxième paramètre utile et considéré comme gold standard pour l'évaluation de la capacité convective est le STD (Space-Time Diagram) (36). Il correspond à une modélisation mathématique sous forme d'un diagramme de la mobilité de chaque globule rouge sur un segment de capillaire donné (Figure 16).

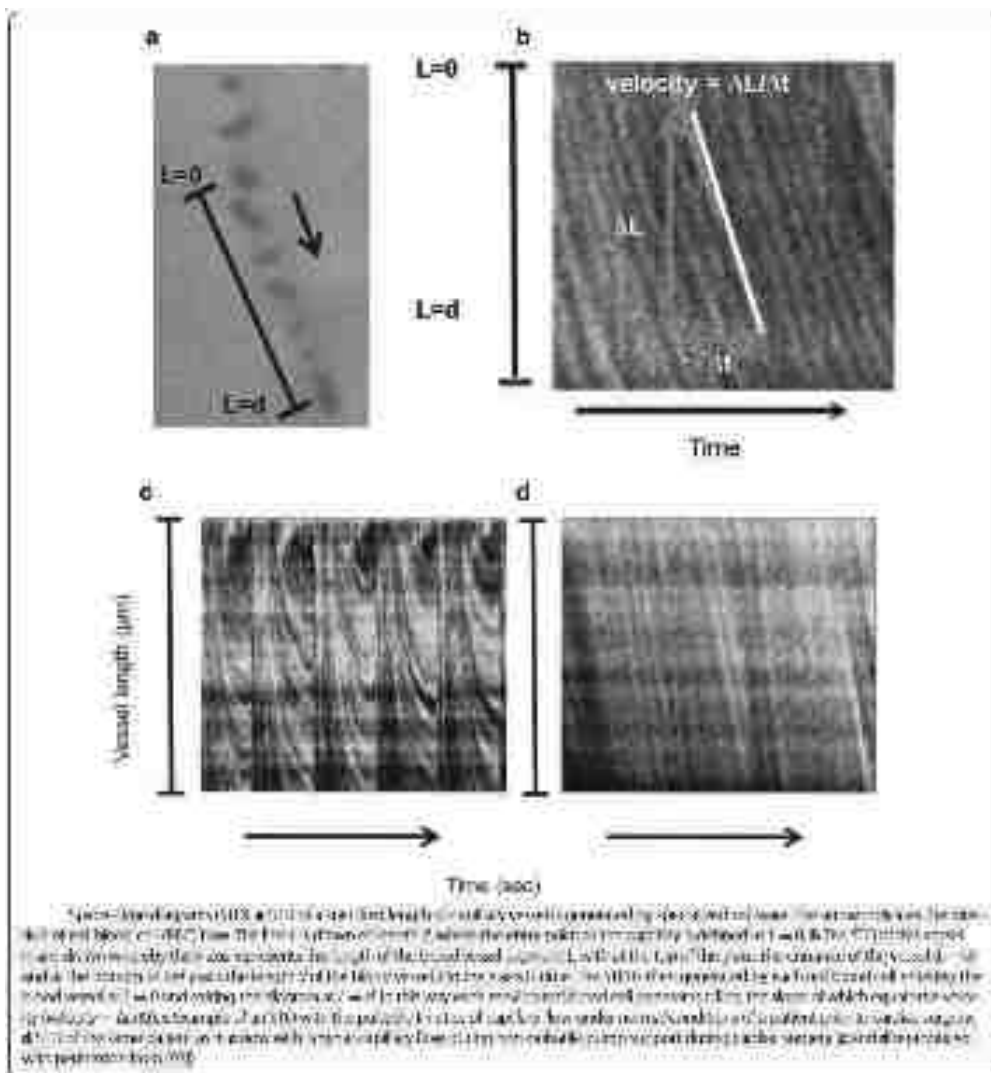


Figure 16: Space-time diagram (Issu de Ince et al. DOI : 10.1007/s00134-018-5070-7)

### Scores évaluant la diffusion

Le premier score décrit est le score de De Backer (36) et se calcule en multipliant :



- La densité des vaisseaux : en divisant l'image en 9 quadrants (3 lignes horizontales et 3 lignes verticales équidistantes) puis en divisant le nombre de vaisseaux croisant les lignes par la longueur totale des lignes.
- Le pourcentage de vaisseau perfusé PPV : le flux de chaque capillaire est étudié sur 20 secondes : il est dit continu s'il existe sur 20s, intermittent si absent sur au moins 10s, absent si inexistant sur 20s. Ne sont pris en compte que les vaisseaux avec flux continu, puis indexés au nombre total de vaisseaux, exprimés en pourcentage.

Le paramètre de référence de la capacité diffusive est la densité de vaisseau perfusé (PVD ou Perfused Vessel Density), produit de deux variables (36) :

- La densité totale de vaisseau (TVD Total Vessel Density) dont l'évaluation est faite par logiciel. Elle quantifie la surface occupée par les capillaires par rapport à la surface de la zone étudiée.
- Le pourcentage de vaisseau perfusé PPV.

### Scores évaluant l'hétérogénéité

Un score évalué n'a pas de valeur s'il n'est pas pondéré par un score indiquant sa capacité à être représentatif de la totalité de l'image étudiée. La première convention de consensus sur l'étude de la microcirculation (37) met ainsi en avant un score d'hétérogénéité pour les deux principales variables d'intérêt (MFI et PPV), calculé par le rapport :

$$\frac{\text{Différence entre la plus grande et la plus petite de la variable}}{\text{valeur moyenne de cette variable}}$$

Cet index d'hétérogénéité est un reflet proportionnel de la variabilité des mesures qui s'observe sur une même image.

Une des forces de ce consensus est d'émettre des recommandations sur les variables qu'il faut utiliser par type de choc, par type de thérapeutique engagée et par type d'atteinte microcirculatoire. Il existe ainsi une certaine uniformité de pratique dans les études cliniques de la visualisation directe de la microcirculation. Il en ressort que dans le choc cardiogénique :

- La convection sera préférentiellement caractérisée par le MFI et le pourcentage de vaisseaux perfusés
- La diffusion par le score de De Backer et le TVD

#### d. Évaluation directe de la microcirculation en état de choc cardiogénique

Pour décrire la pathologie microcirculatoire, il est admis de séparer les vaisseaux en deux catégories en fonction de leur taille : les vaisseaux de taille inférieure à 20  $\mu\text{m}$  (globalement les capillaires et les dernières ramifications des artérioles et les premières ramifications de veinules) sont séparés du reste (39).

##### **Concernant la fonction convective**

Dans une étude sur l'ICA et le CC, De Backer (40) retrouve une atteinte qui prédomine nettement sur les vaisseaux de diamètre inférieurs à 20  $\mu\text{m}$ . Le paramètre alors utilisé était le pourcentage de vaisseau perfusé dans une cohorte de 55 patients pour comparer un groupe de 40 patients (9 en ICA et 31 en CC) à un groupe témoin de 15 patients (en pré-opératoire de chirurgie cardiaque).

La PPV pour les vaisseaux de moins de 20  $\mu\text{m}$  est diminuée significativement dans le groupe en insuffisance cardiaque (groupe ICA : 63% [46%– 65%] et groupe CC 49% [38%– 64%] vs 92% [90%– 93%],  $p < 0.001$ ). Les vaisseaux avec flux intermittents ou absents sont diminués en même proportion significative par rapport aux groupes témoins.

Jung en 2009 (41) se réfère au MFI pour juger de la fonction convective. Les résultats sont légèrement discordants par rapport à De Backer et al. avec un MFI significativement plus bas pour toutes les tailles de vaisseaux en situation de choc cardiogénique. La cohérence externe reste validée puisqu'il est retrouvé une significativité plus importante sur les petits vaisseaux.

##### **Concernant la fonction diffusive**

La densité totale de vaisseau (c'est-à-dire en prenant en compte les vaisseaux à la perfusion continue, intermittente et absente) reste conservée avec absence de différence significative de densité vasculaire entre le groupe témoin et le groupe CC (respectivement 5,9 vs 5,1 n/mm) (40). Mais en s'intéressant uniquement à la densité de vaisseaux perfusés (PVD) avec flux continu, il apparaît une diminution significative de cette dite-densité (5,8 n/mm dans le groupe témoin vs 4,1 dans le groupe CC,  $p < 0,001$ ). Plus encore, la différence significative porte sur la PVD des vaisseaux de diamètre inférieur à 20  $\mu\text{m}$  (4,0 vs 1,2 n/mm,  $p < 0,001$ ) ; sans être retrouvé sur les vaisseaux  $> 20\mu\text{m}$  (2,2 vs 2,0 n/mm). L'hétérogénéité de perfusion semble donc être en lien avec la taille du vaisseau avec altération sélective de la perfusion des petits vaisseaux.

Ainsi, dans le choc cardiogénique, la convection et la diffusion de la microcirculation sont altérées (Figure 17).

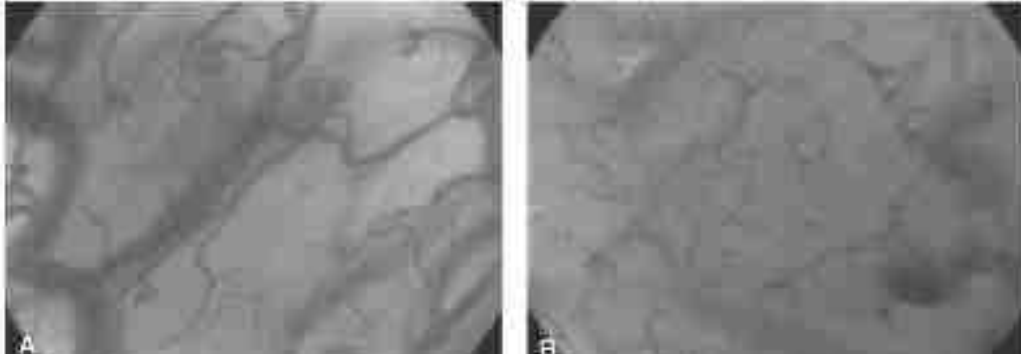


Figure 17: Vue de la microcirculation sublinguale en microscopie OPS. A : patient du groupe contrôle, B : patient en choc cardiogénique avec une nette disparition de perfusion des petits vaisseaux. (Issu de De Backer et al. DOI : 10.1016/j.ahj.2003.07.006)

## E. Mécanismes d'altérations de la microcirculation dans les états de choc

Quatre types mécanismes d'altérations microcirculatoires ont été décrits (42) (Figure 18):

- A. L'hétérogénéité où, sur une même zone, certains capillaires se ferment et d'autres restent ouverts. Il existe donc intrinsèquement une hétérogénéité de diffusion de l'O<sub>2</sub> dans les tissus avec des zones bien oxygénées juxtaposant des zones peu ou pas oxygénées.
- B. L'hémodilution : le transport intra-capillaire en oxygène est diminué par la raréfaction en globule rouge (diminution de l'hématocrite capillaire) ou par l'augmentation du secteur plasmatique.
- C. La constriction : caractérisant un ralentissement ou une stagnation des GR par diminution de la différentielle de pression amont/aval diminuant le débit (augmentation de la pression veineuse ou diminution de la pression artériolaire).
- D. L'œdème : l'extravasation d'eau vers le secteur interstitiel augmente la distance entre le capillaire et la cellule. La diffusion, proportionnelle à la distance parcourue, s'en retrouve altérée.

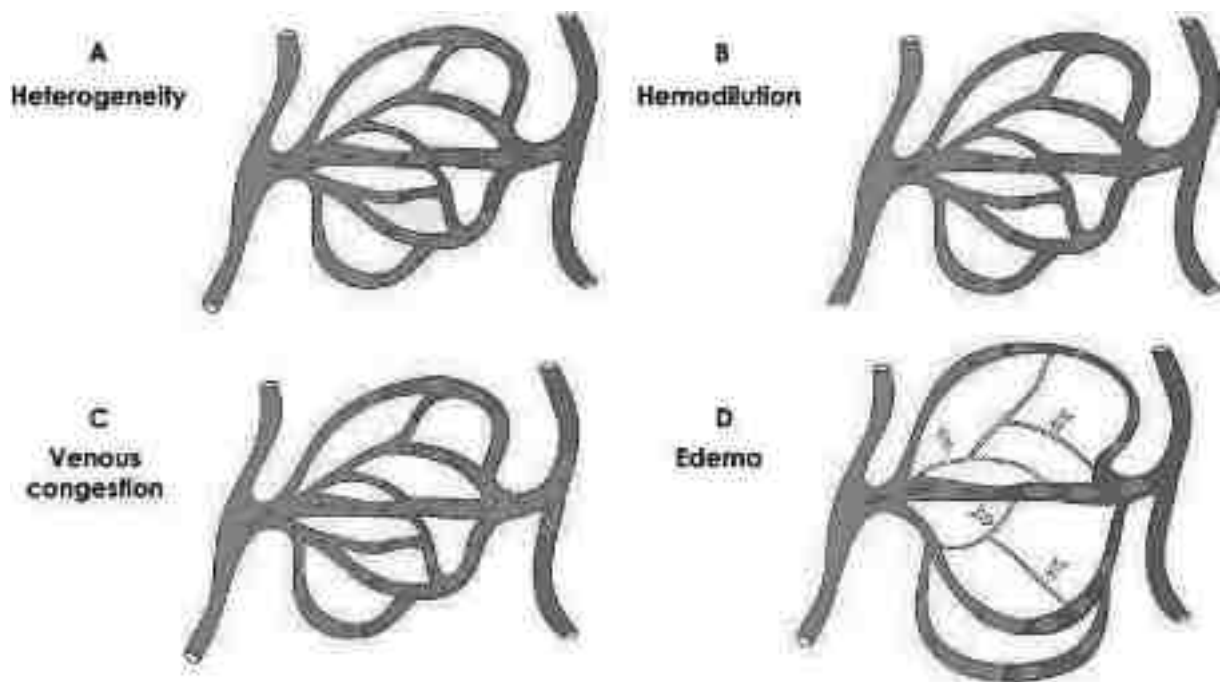


Figure 18: Mécanismes d'altérations de la microcirculation (Issu de Duranteau et al. 10.1186/s13054-023-04474-x)

Le *primum novens* de l'atteinte microcirculatoire dans le choc cardiogénique semble difficile à déterminer.

- L'hétérogénéité pourrait être expliquée par des microthrombi qui obstruent les capillaires ; ces microthrombi peuvent être dus à l'augmentation de l'adhérence des éléments figurés du sang, la diminution de la capacité des GR à se déformer ou purement du fait de l'inflammation survenant lors du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) associé au choc cardiogénique, créant ainsi une occlusion complète ou partielle des capillaires (43).
- L'augmentation de la pression veineuse centrale (PVC) propre à l'insuffisance cardiaque peut créer une constriction avec diminution du flux, ainsi que de l'hémodilution du fait de la rétention hydrosodée. L'œdème interstitiel de par l'augmentation de la pression hydrostatique de l'insuffisance cardiaque peut créer une compression extrinsèque des vaisseaux.
- Les résultats de De Backer, qui montre une réversibilité de la dysfonction microvasculaire lors de l'application topique d'acétylcholine (40), semblent être reliés à une atteinte de la réponse myogénique dans la régulation de la microcirculation secondaire à une vasoconstriction artériolaire excessive (43).
- Le rôle de la régulation par les dérivés nitrés semble complexe à appréhender. Chez les patients en insuffisance cardiaque chronique gauche, il a été démontré un défaut de production de dérivés nitrés pour l'autorégulation de la microcirculation, part qui pourrait également exister dans le

choc cardiogénique. À l'inverse, quelques études ont montré la présence d'un relargage de dérivés nitrés après des infarctus du myocarde, entraînant une atteinte microcirculatoire sur le mode de la vasodilatation/hémodilution et d'apparition d'œdème interstitiel (43).

## F. Évaluation indirecte de la microcirculation

Malgré l'évolution des technologies, l'atteinte microcirculatoire reste difficilement réalisable au lit du malade étant donné la technicité demandée pour obtenir ces images de microcirculations en temps réel et du fait du manque de disponibilité de ces appareils, souvent particulièrement onéreux. Ainsi, des paramètres indirects de microcirculation peuvent aussi être utilisés de manière plus simple dans la pratique courante.

La microcirculation étant la principale zone d'échange de l'oxygène, son altération se traduit irrémédiablement par un défaut dans les tissus en oxygène. Plusieurs marqueurs indirects de suivi de la microcirculation ont été décrits et étudiés en partant du postulat que les marqueurs de l'oxygénation tissulaire sont un reflet de l'efficacité microcirculatoire.

### a. Évaluer l'hétérogénéité de perfusion

#### **Inadéquation entre $T_aO_2$ et $VO_2$**

En situation physiologique, la quantité d'oxygène consommée ( $VO_2$ ) est indépendante de la quantité d'oxygène transportée ( $T_aO_2$ ), ou  $DO_2$  en anglais pour *arterial oxygen delivery*.

Le transport artériel en oxygène ( $T_aO_2$ ) est ainsi défini :  $T_aO_2 = DC \times C_aO_2$ . Le  $C_aO_2$  est la somme de l'oxygène transporté par l'Hb soit  $[1,34 \times Hb \times S_aO_2]$  (1,34 est le pouvoir oxyphorique de l'Hb : 1g d'Hb peut transporter 1,34mL d' $O_2$ ) et de l'oxygène dissous dans le sang  $[P_aO_2 \times 0,0031]$  (0,0031 est le coefficient de dissolution de l' $O_2$  en situation normobare).

A noter, en condition physiologique :

- $C_aO_2 \approx 200$ ml d' $O_2$  par litre de sang
- $VO_2 \approx 3,5$  à 4 ml d' $O_2$ /kg/min
- $T_aO_2 \approx 14$  à 16 ml d' $O_2$ /kg/min (la  $VO_2$  est au repos bien inférieure à la capacité de  $T_aO_2$ )

Le rapport  $VO_2$  sur  $T_aO_2$  correspond à la fraction d'oxygène diffusant à travers les capillaires soit l'extraction en oxygène ( $EO_2$ ).

Quand le  $T_aO_2$  diminue par atteinte du système convectif comme dans les situations de choc cardiogénique (Figure 19) :

- Tant que le  $T_aO_2$  reste supérieur à un seuil, la quantité d'oxygène consommée reste inchangée car l'extraction périphérique en  $O_2$  ( $EO_2$ ) augmente.
- Lors d'un état de choc, des mécanismes compensateurs visent à préserver les apports tissulaires en  $O_2$ , en augmentant le  $T_aO_2$  (augmentation du DC) et/ou en augmentant l' $EO_2$ .
- Lorsque ces mécanismes adaptatifs sont dépassés ou ne peuvent pas être mis en place, le  $T_aO_2$  diminue jusqu'au seuil critique («  $T_aO_2$  critique », correspondant également à une  $EO_2$  critique) à partir duquel la  $VO_2$  devient dépendante du  $T_aO_2$ .

Une dysoxie cellulaire s'installe alors et aboutit à un métabolisme cellulaire anaérobie, responsable d'une acidose métabolique par augmentation de la production de lactate. Cette dysoxie tissulaire est une des causes de la défaillance d'organe.

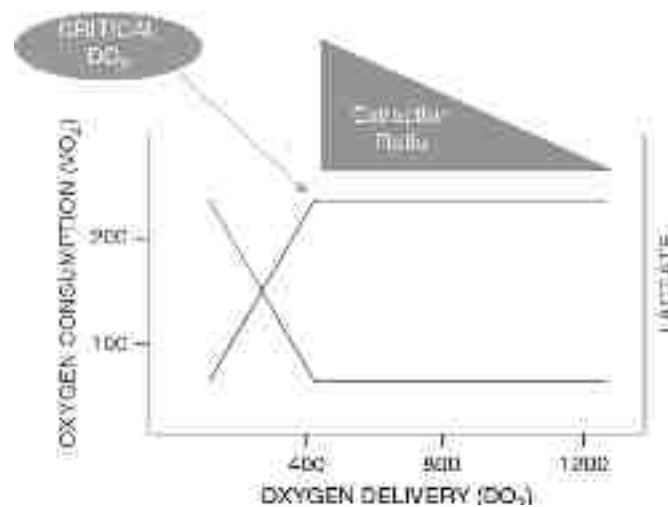


Figure 19: Relation de dépendance et indépendance entre  $T_aO_2$  (ou en anglais  $DO_2$ ) et  $VO_2$  (Issu de Kenneth Roberts et al. DOI :

10.1513/AnnalsATS.201501-069CC)

## **$VO_2$ et microcirculation**

L'atteinte microcirculatoire est principalement caractérisée par une hétérogénéité de perfusion tissulaire. Rappelons que dans le CC, l'atteinte microcirculatoire s'exprime d'une part *via* une hétérogénéité de perfusion par la diminution de la densité de capillaires  $< 20 \mu m$  perfusés et d'autre part *via* une diminution du flux dans ces petits vaisseaux. La tolérance clinique de la diminution du flux

semble être meilleure que celle découlant de l'hétérogénéité de perfusion (44). Le travail de De Backer démontre la relation entre  $VO_2$  basse et hétérogénéité microcirculatoire (44).

En situation physiologique,  $n$  zones tissulaires consomment  $x$  UI d' $O_2$  pour fonctionner. La  $VO_2$  correspond au produit  $nx$  (soit  $n \times x$ ) (Figure 20). Ici, De Backer schématise ce concept en partant du postulat que dans cet exemple, au repos, un  $T_aO_2$  à 240 mL/min est réparti de manière homogène dans 4 capillaires. Soit un  $T_aO_2$  par capillaire de 60 mL/min. La consommation en  $O_2$  par capillaire ( $VO_2$ ) est ici schématiquement définie à 24 ml/min soit une  $VO_2$  environ 2,5 fois moins importante que le  $T_aO_2$ . Soit sur le territoire :  $VO_2 = 4 \times 24 = 96$  UI. Il est ainsi possible de calculer la  $SvO_2$  à 60% selon la formule  $SvO_2 = 1 - EO_2 = 1 - \left(\frac{VO_2}{T_aO_2}\right) = 1 - \frac{96}{240} = 0,6$ .

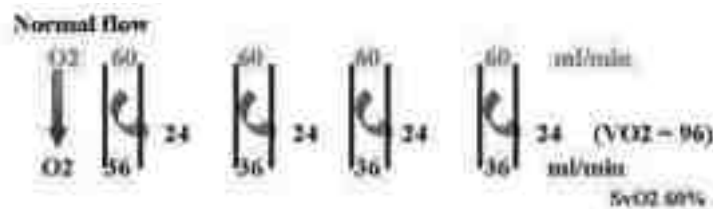


Figure 20:  $VO_2$  en situation physiologique

(Issu de De Backer et al. DOI :10.1007/s00134-010-2005-3)

Pour illustrer les différentes atteintes de la perfusion, De Backer décrit ainsi une première situation où le patient présente un bas débit sans trouble de la microcirculation donc sans hétérogénéité de perfusion. Ainsi, il existe une répartition homogène du flux sanguin avec perfusion de tous les capillaires (Figure 21). Ainsi, dans cet exemple, le  $T_aO_2$  est diminué de façon homogène mais avec une même quantité  $x$  d'oxygène extrait par les  $n$  zones tissulaires toutes hypoperfusées. La  $VO_2$  reste donc inchangé avec  $n \times x$ . Ainsi, en considérant une situation où le DC est réduit de moitié, le  $T_aO_2$  passe de 240 à 120 mL/min. Comme il n'existe pas de dysfonction de la microcirculation dans cet exemple, la répartition est homogène entre les 4 capillaires soit 30mL/min par capillaire. La  $VO_2$  reste à 96 UI (car  $4 \times 24$ UI) ; mais la  $SvO_2$  est réduite à 20% ( $SvO_2 = 1 - \frac{96}{120}$ ).

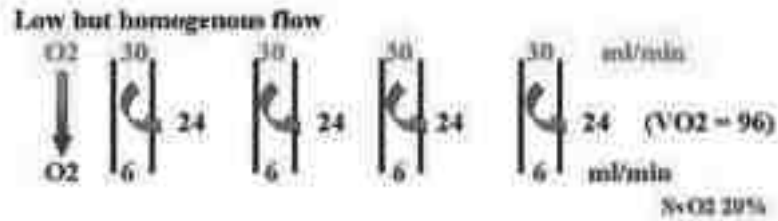


Figure 21: VO<sub>2</sub> en situation de bas débit sans hétérogénéité de perfusion

(Issu de De Backer et al. DOI :10.1007/s00134-010-2005-3)

Dans ce troisième exemple, De Backer postule une dysfonction de la microcirculation sous forme d'hétérogénéité de perfusion microcirculatoire, mais sans dysfonction de la macrocirculation (Figure 22). Ainsi, le DC est conservé, permettant un T<sub>a</sub>O<sub>2</sub> normal à 240 mL/min. En cas d'hétérogénéité de perfusion (symbolisé par 2 capillaires occlus), le T<sub>a</sub>O<sub>2</sub> va se répartir sur les deux capillaires restant d'une part. Et d'autre part les vaisseaux occlus ont naturellement une VO<sub>2</sub> nulle. Ainsi, en additionnant la VO<sub>2</sub> de tous les vaisseaux, la VO<sub>2</sub> totale est abaissée. Cette diminution est proportionnelle aux nombres de capillaires non perfusés. Ici, la VO<sub>2</sub> est 2× 24 soit 48 UI. Et cette fois la SvO<sub>2</sub> est à 80% car  $SvO_2 = 1 - \frac{48}{240}$ .

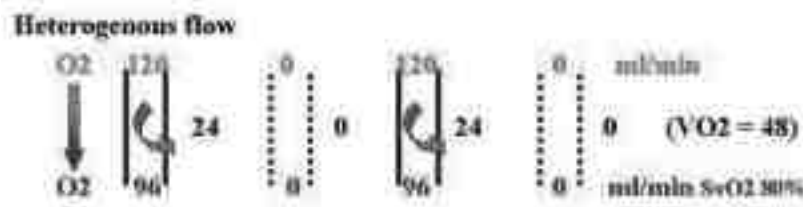


Figure 22: VO<sub>2</sub> en situation d'hétérogénéité de perfusion

(Issu de De Backer et al. DOI :10.1007/s00134-010-2005-3)

Ainsi l'hétérogénéité de perfusion (correspondant à l'atteinte microcirculatoire propre à l'état de choc) entraîne des territoires avec une VO<sub>2</sub> nulle et abaisse systématiquement la VO<sub>2</sub> totale du système cardiovasculaire. Cependant la mesure de la VO<sub>2</sub> reste en situation clinique peu accessible (mesure par calorimétrie par exemple). D'autres paramètres plus facilement quantifiables ou qualifiables sont en corrélation directe avec l'abaissement de la VO<sub>2</sub> (29).



## b. Monitoring par le lactate

### **Conséquence des états de choc sur le métabolisme du lactate : l'hyperlactatémie hypoxique**

Comme mentionné précédemment, la diminution du transport artériel en oxygène générée par l'état de choc oblige la cellule à travailler en métabolisme anaérobie. Le métabolisme mitochondrial du pyruvate n'étant plus possible, l'essentiel du pyruvate est donc métabolisé en lactate pour la production d'ATP. Cela étant, l'augmentation de lactate pouvant provenir d'autres mécanismes, l'augmentation du lactate est un marqueur très grossier et imparfait de l'atteinte de la microcirculation.

En effet, notons que l'hyperlactatémie peut exister dans des mécanismes autres que l'hypoxie tissulaire (Figure 23): comme c'est le cas pour les hyperlactatémies de type B selon la classification de Cohen et Wood (45).

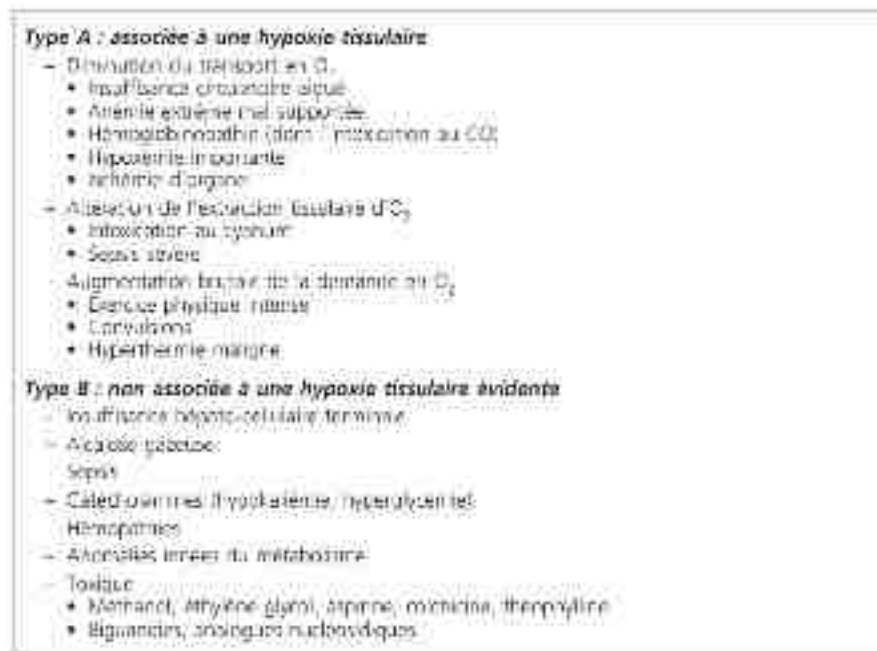


Figure 23: Causes d'hyperlactatémie (Issu de Levraut J. 2009)

## c. Monitoring par le dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) est un produit issu de la dégradation de l'oxygène dans le métabolisme cellulaire notamment par la respiration mitochondriale. Ainsi, la VCO<sub>2</sub> correspond au volume expiré de dioxyde de carbone. Le principe de Fick permet d'évaluer la consommation d'un marqueur par un organe donné si l'on connaît les concentrations de ce marqueur en amont et en aval de cet organe ainsi que le débit sanguin le traversant. Ainsi, selon l'équation de Fick appliquée au CO<sub>2</sub>, la

$VCO_2$  est égale au produit du débit cardiaque (DC) et de la différence entre le contenu veineux mêlé en  $CO_2$  ( $C_vCO_2$ ) et le contenu artériel en  $CO_2$  ( $C_aCO_2$ ). Cette différence entre le contenu veineux et artériel en  $CO_2$  peut s'écrire de la manière suivante :  $C_vCO_2 - C_aCO_2$  ou ainsi  $C_{v-a}CO_2$ . L'équation devient ainsi,  $VCO_2 = DC \times (C_vCO_2 - C_aCO_2)$  ou  $VCO_2 = DC \times C_{v-a}CO_2$  (46).

Cependant, le contenu en  $CO_2$  ( $CCO_2$ ) est difficile à mesurer en pratique courante, que ce soit le  $C_aCO_2$  ou le  $C_vCO_2$ . Il en résulte que calculer la différence veino-artérielle en  $CO_2$  ( $C_{v-a}CO_2$ ) est complexe. Or la courbe de relation entre le  $CCO_2$  et la pression partielle en  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) étant globalement curviligne, il est admis qu'il est possible de substituer la valeur du  $CCO_2$  par la  $PCO_2$  dans l'équation précédente, du fait de la relation de proportionnalité :  $PCO_2 = k \times CCO_2$ . Où  $k$  représente le coefficient définissant la relation entre  $CCO_2$  et  $PCO_2$ . Ce coefficient est supposé constant dans des conditions physiologiques.

Ainsi, si l'on remplace le  $CCO_2$  par la  $PCO_2$ , nous obtenons l'équation suivante :  $VCO_2 = DC \times P_{v-a}CO_2 / k$  ; puis  $P_{v-a}CO_2 = VCO_2 \times k / DC$ .

La  $P_{v-a}CO_2$  (aussi appelé Gap  $PCO_2$  ou Delta  $PCO_2$ ) est donc proportionnelle à la  $VCO_2$  et inversement proportionnelle au DC.

Des études cliniques ont suggéré que les patients avec un bas DC avaient des  $P_{v-a}CO_2$  plus élevés que ceux avec un DC adapté (47,48). De plus, dans une étude expérimentale de Vallet et al (49), les auteurs ont démontré que l'augmentation de  $P_{v-a}CO_2$  était plus liée à la baisse de la perfusion tissulaire qu'à une hypoxémie isolée (baisse de la  $P_aO_2$  sans baisse du débit de perfusion). De fait, l'augmentation du  $P_{v-a}CO_2$  est secondaire à l'augmentation plus importante de la  $P_vCO_2$ , comparée à la baisse de la  $P_aCO_2$ , avec une stagnation veineuse du  $CO_2$ . Par conséquent, la  $P_{v-a}CO_2$  est plutôt un marqueur d'hypoperfusion tissulaire, ou en d'autres termes, d'adéquation entre le débit de perfusion et le métabolisme.

Dans une étude, Opisco-Tascon et al ont mis en évidence que le  $P_{v-a}CO_2$  était fortement corrélé aux indices de microcirculation en vidéomicroscopie dans les états de choc septiques (50). Cela fait donc du  $P_{v-a}CO_2$  un marqueur indirect de la microcirculation.

De plus, en combinant le  $P_{v-a}CO_2$  avec d'autres paramètres d'oxygénation, comme la différence artério-veineuse du contenu en  $O_2$  : ( $C_aO_2 - C_vO_2$ ) ou ( $C_{a-v}O_2$ ), il est possible d'obtenir un paramètre complémentaire d'identification du métabolisme anaérobie global.

Pour rappel, la concentration artérielle en  $O_2$  ( $CaO_2$ ) se calcule par la formule suivante :  $CaO_2 = SaO_2 \times Hb \times 1,34 + 0,0031 \times PaO_2$ . De même pour la concentration veineuse en  $O_2$  ( $CvO_2$ ) se calculant

par la formule suivante :  $C_vO_2 = SvO_2 \times Hb \times 1,34 + 0,0031 \times P_vO_2$ . Nous pouvons ainsi calculer la différence artériovoineuse en  $O_2$  de la manière suivante :  $D_{a-v}O_2 = C_aO_2 - C_vO_2$ .

Ainsi, dans le choc septique, il a été démontré que le gradient  $P_{v-a}CO_2 / C_{a-vc}O_2$  était un bon marqueur d'hypoxie tissulaire au même titre que la lactatémie (51). Dans cette étude, un gradient  $P_{v-a}CO_2 / C_{a-vc}O_2$  supérieur à 1,68 mmHg/ml était le meilleur seuil permettant de prédire une anaérobiose avec une excellente aire sous la courbe ROC (0,962).

Toujours dans le choc septique, Opisco-Tascon et al, ont évalué le ratio différence veino-artérielle du contenu en  $CO_2$  sur la différence artériovoineuse du contenu en  $O_2$ , que l'on peut noter ainsi :  $C_{v-a}CO_2 / D_{a-v}O_2$  (ou  $C_{v-a}CO_2 / C_{a-v}O_2$ ) (52). Les auteurs ont mis en évidence qu'un ratio  $C_{v-a}CO_2/D_{a-v}O_2 > 1$  était péjoratif, reflétant partiellement le métabolisme anaérobie. Ainsi combiné au taux artériel de lactate, le ratio  $C_{v-a}CO_2/D_{a-v}O_2$  permettait une meilleure prédiction de la mortalité à J28.

#### d. Microcirculation cutanée

Un des reflets indirects de la microcirculation, facilement évaluable au lit du malade, est l'évaluation de la microcirculation cutanée. La peau possède au niveau du derme et de l'hypoderme une microvascularisation étendue et surtout rapidement évaluable du fait d'une relative transparence de l'épiderme. En situation d'hypoxie, la régulation microcirculatoire favorise les organes nobles. La peau est dite « sacrifiée » avec une microcirculation cutanée rapidement altérée, s'exprimant d'une part par l'apparition de marbrures (pouvant s'apparenter à un livedo à grande maille, débutant aux genoux et dont l'extension par rapport à la rotule donne une classification en 5 groupes) (53) (Figure 24), d'autre part par l'augmentation du temps de recoloration cutanée (où le principe de cette épreuve est l'application d'une pression suffisante pour chasser toute perfusion cutanée puis la quantification temporelle du retour de la vascularisation caractérisée par le retour à une coloration normale).

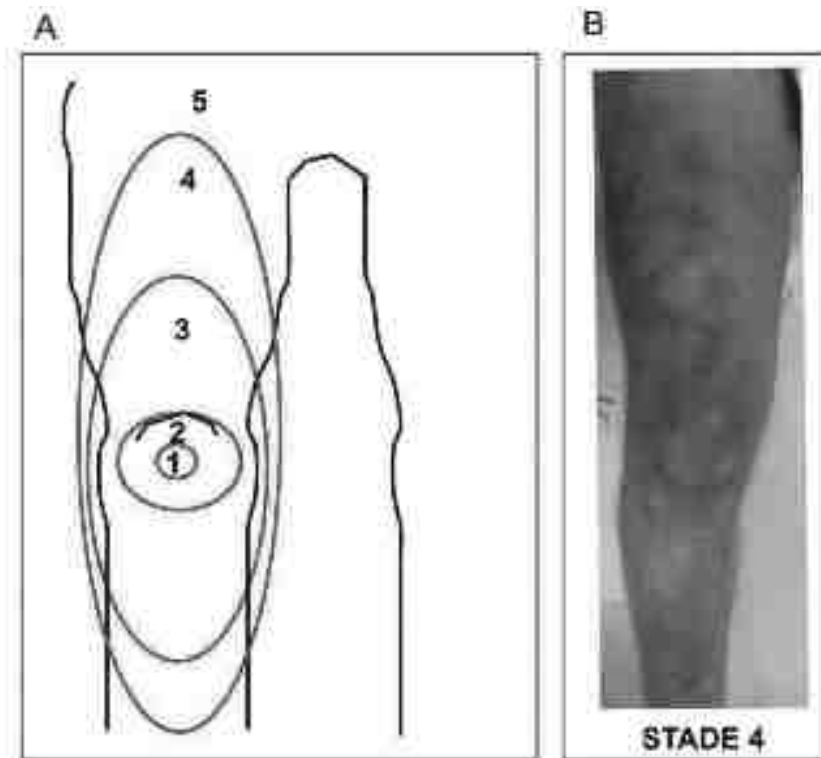


Figure 24 : A. Le score de marbrure : Score 0 : pas de marbrure ; score 1 : petite zone de marbrures (taille d'une pièce de monnaie) localisée au centre du genou ; score 2 : zone qui ne dépasse pas le bord supérieur de la rotule ; score 3 : zone de marbrures qui ne dépasse pas le milieu de la cuisse ; score 4 : zone de marbrures qui ne dépasse pas le pli de l'aîne ; au-delà : score 5 ; B. Exemple de marbrures cotées 4 (Issu de Ait-Oufella et al. DOI : 10.1007/s00134-011-2163-y)

Si le temps de recoloration cutanée et les marbrures ont été donnés dans un premier temps, historiquement comme des signes d'hypoperfusions périphériques de manière purement descriptives, les travaux d'Ait-Oufella et al ont permis d'objectiver la relation de causalité entre marbrure et dysoxie tissulaire (par méthode de mesure d'oxygénation tissulaire NIRS (54) ou par laser-doppler (55)) ; quant au temps de recoloration cutanée, un temps de recoloration cutanée  $>$  à 4.5s a largement été reconnu comme facteur pronostic dans le choc septique (56).

La froideur des extrémités est aussi depuis longtemps considérée comme un marqueur d'hypoperfusion périphérique. Plus récemment, dans une étude prospective ayant inclus des patients en choc septique, Bourcier et al. ont rapporté un gradient de température centrale-périphérique plus élevé et un gradient de température périphérique-ambiante plus bas chez les patients en choc septique par rapport aux patients ayant un sepsis (57).

## G. Perte de cohérence hémodynamique

Dans les états de CC, la normalisation des paramètres de la macrocirculation (comme la pression artérielle, l'index cardiaque ou le *cardiac power index*) ne permet pas forcément de retrouver des paramètres de microcirculations corrects. C'est-à-dire qu'après la mise en place de thérapeutiques de réanimation initiale, il peut parfois persister une défaillance microcirculatoire alors que la macrocirculation est rétablie. Cette absence de continuité entre deux systèmes pourtant en série renvoie au concept de perte de cohérence hémodynamique mise au point par Can INCE (58). Cette dissociation avec la macrocirculation a aussi été démontrée aussi bien en se basant sur des paramètres issus de la visualisation directe de la microcirculation qu'avec les paramètres microcirculatoires indirects.

## H. Intérêt du monitoring de la microcirculation

De nombreuses études ont montré que le choc cardiogénique n'implique pas seulement des anomalies de la macrocirculation systémique, telles que la pression artérielle, la fraction d'éjection du ventricule gauche ou le débit cardiaque (59), mais aussi des anomalies significatives de la microcirculation systémique (40,41). En effet, malgré les progrès réalisés dans la prise en charge du CC, notamment par la restauration rapide de la macro-hémodynamique, la mortalité reste élevée (60,61). Certaines études rapportent même que jusqu'à 45% des patients décédés de CC ont un index cardiaque (IC) normalisé (c'est-à-dire  $> 2,2 \text{ L/min/m}^2$ ), indiquant que l'optimisation des paramètres macrocirculatoires ne suffit pas à elle seule (62). Cela peut s'expliquer en partie par les troubles de perfusion des organes qui s'étendent au-delà de la macrocirculation et entraînent par la suite des défaillances multiples des organes. L'état dans lequel les principaux paramètres de la macrocirculation, tels que la PA et l'IC, sont rétablis, alors que les paramètres de la microcirculation ne le sont pas, renvoie à la perte de cohérence hémodynamique. En effet, dans le CC, la régulation vasculaire et les mécanismes compensatoires nécessaires pour maintenir la cohérence hémodynamique semblent être perdus dans la plupart des cas, ce qui fait que la microcirculation régionale reste en état de choc. Cette "perte de cohérence hémodynamique" entre les paramètres macrohémodynamiques et microhémodynamiques montre que la perfusion microvasculaire est l'un des principaux déterminants de l'issue clinique du CC (58,63). La microcirculation est un système complexe qui régule l'équilibre entre la consommation et l'apport d'oxygène dans les tissus (64).

Mieux monitorer la microcirculation pourrait permettre d'évaluer l'effet des différents thérapeutiques au niveau tissulaire et potentiellement de l'améliorer. Cette amélioration pourrait potentiellement permettre d'améliorer le devenir des patients en CC.

## Références bibliographiques de l'introduction

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
2. Delmas C, Roubille F, Lamblin N, Bonello L, Leurent G, Levy B, et al. Baseline characteristics, management, and predictors of early mortality in cardiogenic shock: insights from the FRENSHOCK registry. *ESC Heart Fail*. févr 2022;9(1):408-19.
3. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv*. 19 mai 2019;ccd.28329.
4. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, Van Diepen S, Basir MB, et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies. *J Am Coll Cardiol*. mars 2022;79(9):933-46.
5. Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C, et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997–2012. *Eur J Heart Fail*. févr 2017;19(2):192-200.
6. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med*. févr 2016;42(2):147-63.
7. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primer*. 5 mars 2020;6(1):16.
8. Levy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care*. déc 2015;5(1):17.
9. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. *Medical Management of Advanced Heart Failure*.
10. Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*. sept 2000;36(3):1071-6.

11. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola V, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* nov 2019;21(11):1338-52.
12. Delmas C, Bonello L, Aguilhon S, Biendel C, Roubille F. Nouvelles définitions du choc cardiogénique : bases épidémiologiques, physiopathologiques et pronostiques. *Médecine Intensive Réanimation* [Internet]. 17 avr 2023 [cité 12 août 2023]; Disponible sur: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/1805>
13. Chassot PG. *Physio-pathologie cardiovasculaire. Précis Anesth Card.* 2019;
14. Naik MM, Diamond GA, Pai T, Soffer A, Siegel RJ. Correspondence of left ventricular ejection fraction determinations from two-dimensional echocardiography, radionuclide angiography and contrast cineangiography. *J Am Coll Cardiol.* mars 1995;25(4):937-42.
15. Jabot J, Monnet X, Bouchra L, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function: *Crit Care Med.* nov 2009;37(11):2913-8.
16. Ducrocq N, Kimmoun A, Levy B. Monitoring du choc cardiogénique. *Réanimation.* janv 2012;21(S2):412-7.
17. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* juill 2004;44(2):340-8.
18. Muller L, Louart G, Lefrant J, Nîmes C. Echocardiographie transthoracique normale en anesthésie, réanimation et urgences.
19. Beurton A, Le Stang V. Monitoring hémodynamique du choc cardiogénique. *Médecine Intensive Réanimation* [Internet]. 25 mai 2022 [cité 20 août 2023]; Disponible sur: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/1671>
20. Nebout S, Pirracchio R. Monitoring hémodynamique, faut-il monitorer la ScvO<sub>2</sub> ? *Mises Au Point En Anesth Réanimation.* 2011;
21. Gerritsen ME, Benjamin W. Zweifach 1911-1997. *Microcirculation.* mars 1998;5(1):3-4.

22. Sakai T, Hosoyamada Y. Are the precapillary sphincters and metarterioles universal components of the microcirculation? An historical review. *J Physiol Sci.* sept 2013;63(5):319-31.
23. Clavier T, Delile E, Besnier E, Tamion F. Endothélium vasculaire : un nouvel organe. In: *Réanimation.* 4<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson; 2020. p. 3-11.
24. Harrois A, Tachon G, Duranteau J. Microcirculation et oxygénation tissulaire.
25. Dilken O, Ergin B, Ince C. Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate. *Ann Transl Med.* juin 2020;8(12):793-793.
26. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev.* 2018;98.
27. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003;7(5):359.
28. Siegenthaler N, Giraud R. Aspects physiopathologiques de la microcirculation aux soins intensifs. *Rev Médicale Suisse.* 2008;
29. Ouanes DI, Monastir CFB. Les Indicateurs de l'oxygénation tissulaire.
30. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth.* juill 2004;93(1):105-13.
31. Six I, Chillon JM, Kamel S. La structure et la fonction vasculaires. *Rev Francoph Lab.* juin 2020;2020(523):30-9.
32. De Backer D. Interactions macro- et microcirculatoires dans le choc. *Réanimation.* mars 2013;22(2):191-5.
33. Ocak I, Kara A, Ince C. Monitoring microcirculation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* déc 2016;30(4):407-18.
34. 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.* 19 juin 2019;2(1):217.



35. Masedunskas A, Milberg O, Porat-Shliom N, Sramkova M, Wigand T, Amornphimoltham P, et al. Intravital microscopy: A practical guide on imaging intracellular structures in live animals. *BioArchitecture*. sept 2012;2(5):143-57.
36. 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*. mars 2018;44(3):281-99.
37. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*. 2007;11(5):R101.
38. Jung C. Assessment of microcirculation in cardiogenic shock: *Curr Opin Crit Care*. août 2019;25(4):410-6.
39. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care*. déc 2015;20(1):35.
40. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*. janv 2004;147(1):91-9.
41. Jung C, Ferrari M, Rödiger C, Fritzenwanger M, Goebel B, Lauten A, et al. Evaluation of the sublingual microcirculation in cardiogenic shock. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;42(2):141-8.
42. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):143-50.
43. Moore JPR, Dyson A, Singer M, Fraser J. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *Br J Anaesth*. sept 2015;115(3):366-75.
44. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*. nov 2010;36(11):1813-25.
45. Levraut J. *Le lactate dans tous ses états*. 2009;
46. Hall J. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. In: 13<sup>e</sup> éd. Elsevier; 2016. p. 1145p.

47. Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med.* juill 1990;18(6):585-9.
48. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-arterial Carbon Dioxide Gradient in Human Septic Shock. *Chest.* févr 1992;101(2):509-15.
49. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venous-arterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 1 oct 2000;89(4):1317-21.
50. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* févr 2016;42(2):211-21.
51. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):10.
52. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* mai 2015;41(5):796-805.
53. Ait-Oufella H, Galbois A, Baudel JL, Margetis D, Alves M, Offenstadt G, et al. Exploration de la microcirculation cutanée au cours du choc septique. *Réanimation.* mars 2012;21(2):128-33.
54. Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, Galbois A, Bourcier S, Baudel JL, et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* juin 2012;38(6):976-83.
55. Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, Galbois A, Baudel JL, Margetis D, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):31.
56. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* juill 2014;40(7):958-64.
57. Bourcier S, Pichereau C, Boelle PY, Nemlaghi S, Dubée V, Lejour G, et al. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care.* 11 juill 2016;6(63).

58. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. déc 2015;19(S3):S8.
59. Mathew R, Fernando SM, Hu K, Parlow S, Di Santo P, Brodie D, et al. Optimal Perfusion Targets in Cardiogenic Shock. *JACC Adv*. juin 2022;1(2):100034.
60. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, et al. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC Heart Fail*. nov 2020;8(11):879-91.
61. Rab T, Ratanapo S, Kern KB, Basir MB, McDaniel M, Meraj P, et al. Cardiac Shock Care Centers. *J Am Coll Cardiol*. oct 2018;72(16):1972-80.
62. Lim N, Dubois MJ, De Backer D, Vincent JL. Do All Nonsurvivors of Cardiogenic Shock Die With a Low Cardiac Index? \*. *Chest*. nov 2003;124(5):1885-91.
63. Den Uil CA, Lagrand WK, Van Der Ent M, Jewbali LSD, Cheng JM, Spronk PE, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. déc 2010;31(24):3032-9.
64. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res*. 8 janv 2016;118(1):157-72.

## Partie II : « Performance de la mesure précoce du temps de recoloration cutané dans le pronostic du choc cardiogénique ; une étude observationnelle, prospective et multicentrique »

Selon la traduction de :

Merdji H, Curtiaud A, Aheto A, Studer A, Harjola VP, Monnier A, et al. Performance of Early Capillary Refill Time Measurement on Outcomes in Cardiogenic Shock: An Observational, Prospective Multicentric Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2022;206(10):1230-8.

## Table des illustrations de l'article

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 : Description des caractéristiques de la population à l'inclusion divisé en deux groupes selon la valeur du TRC à l'inclusion.....  | 72 |
| Figure 1 : A : Mortalité à J90 ou nécessité d'ECMO-VA selon la classification SCAI ; B : Tableau de contingence entre CJP et TRC avec seuil à 3s.....   | 72 |
| Figure 2 : Evolution dans le temps du TRC entre patient survivant et non-survivant ou ECMO-VA.....  | 73 |
| Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier selon le CJP entre patients avec TRC > 3s et patients avec TRC ≤ 3s à l'inclusion.....  | 73 |
| Figure 4 : Comparaison du TRC avec les autres paramètres microcirculatoires. A : Association entre TRC à H0 et score de marbrures à H0 ; B : corrélation entre lactate à H0 et TRC à H0 ; C : corrélation entre et TRC à H0 ; D : association entre la diurèse du premier jour et le nombre d'occurrence de TRC > 3s sur le premier jour..... | 75 |
| Figure 5 : Courbes ROC de la mortalité à J90 ou la nécessité d'ECMO-VA pour l'IGS II, le lactate à H6, le TRC en continu, le score CardShock, l'association entre score CardShock et TRC à H0.....  | 76 |

# I. Matériel et méthode

## A. Conception de l'étude et patients

Nous avons conduit une étude observationnelle prospective dans deux hôpitaux universitaires à Strasbourg et Nancy. Pendant une période de 33 mois, entre septembre 2018 et juillet 2021, tous les patients successifs âgés de plus de 18 ans admis en réanimation pour CC ont été inclus dans les 3 premières heures de leur admission. Cependant, en raison de la survenue de la pandémie de coronavirus (COVID-19), les inclusions ont dû être temporairement interrompues à plusieurs reprises au cours des vagues successives.

Le CC a été défini selon la définition utilisée dans le registre FRENSHOCK de 2016, cohorte de patient qui prend en compte tous les chocs cardiogéniques quel qu'en soit l'étiologie (17).

Ainsi, les patients ont été inclus s'ils répondaient à au moins un critère de chacun des éléments suivants :

- i) un bas débit cardiaque, défini par une pression artérielle systolique  $< 90$  mmHg *et/ou* la nécessité d'un traitement par amines (dobutamine *et/ou* noradrénaline *et/ou* adrénaline) pour maintenir la pression artérielle systolique  $> 90$  mm Hg *et/ou* l'index cardiaque  $> 2.2$  L/min/m<sup>2</sup> (mesuré en échocardiographie ou au cathétérisme cardiaque droit)
- ii) une élévation des pressions cardiaques gauche ou droite, définie par des signes cliniques, radiologiques (signes de surcharge à la radiographie thoracique ou à la tomodensitométrie), biologiques (élévation du peptide natriurétique BNP), ou échocardiographique (signes usuels d'élévation de la pression de remplissage du ventricule gauche) *et/ou* des signes de surcharge en monitoring hémodynamique invasif (élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne ou de la pression capillaire pulmonaire)
- iii) des signes de défaut de perfusion qui peuvent être cliniques (oligurie, marbrures, confusion) *et/ou* biologiques (lactate  $> 2$  mmol/L, insuffisance hépatique, insuffisance rénale).

Dans chaque cas, une échocardiographie a été réalisée pour confirmer le diagnostic. Les patients ont été traités selon les recommandations européennes et américaines les plus récentes de la prise charge des chocs cardiogéniques en vigueur à la date d'inclusion (24-26).

Tous les patients devaient être inclus dans les 3 premières heures suivant leur admission. Nous avons exclu les arrêts cardiaques, les patients à la peau mate (car certains critères cliniques tel que les marbrures étaient difficilement évaluables), les patients considérés comme moribonds par le réanimateur

responsable, et si la non-opposition n'a pas été exprimée par le patient ou ses proches. L'état moribond a été défini comme un état de mort imminente sans option thérapeutique médicale.

L'approbation a été obtenue auprès d'un comité d'éthique régional (Comité de Protection des Personnes, Sud Est V ; référence 18-STRA-01). Tous les patients ont été informés de l'étude par une fiche de non-opposition éclairée. Conformément à la législation française en vigueur, le consentement éclairé n'était pas requis pour l'analyse prospective des données d'observation collectées en routine dans les dossiers médicaux. Cependant, la non-opposition (considérée comme un accord tacite) était obligatoire. Chez les patients inconscients, la non-opposition éclairée a d'abord été obtenue auprès des apparentés les plus proches, puis auprès du patient une fois un état de conscience satisfaisant retrouvé.

## B. Objectifs de l'étude

L'objectif selon le critère de jugement principal était d'évaluer l'association entre les valeurs du TRC et la mortalité à J90 ou la nécessité de recours à l'ECMO-VA chez les patients atteints de choc cardiogénique. Les objectifs secondaires étaient :

- i) la corrélation entre le TRC et les paramètres macrocirculatoires (tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique (PAS), l'index cardiaque, et la puissance cardiaque indexée (CPI))
- ii) la corrélation entre le TRC et les paramètres microcirculatoires (marbrures, débit urinaire, et  $\Delta\text{PCO}_2$ ) ; et la comparaison entre TRC et divers scores (27) sur la mortalité à 90 jours ou le recours à l'ECMO-VA

Tous les examens cliniques et paracliniques ont été standardisés et prédéfinis dans le protocole d'étude (disponible sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) ; NCT03436641). Les mesures ont été prises à l'inclusion (H0), à H6, H12, H24 et H48.

Les caractéristiques générales des patients ont été enregistrées, notamment les données démographiques, le diagnostic, l'évaluation de la gravité de la maladie par l'indice séquentiel de défaillance des organes (SOFA) (dans les 6 heures suivant l'inclusion) indiquant une plus grande gravité du dysfonctionnement des organes chez les patients de réanimation (28) et le score IGS II (ou SAPS II) (29). La classification du CC a été évaluée à l'aide des stades proposés par la *Society of Cardiovascular Angiography and Interventions* (SCAI) (30), un système décrivant les stades de CC de A à E. Le score CardShock, composé de sept variables, a été mis au point comme outil de prédiction du risque de

mortalité chez les patients souffrant de CC (27). Le score vasoactif inotrope a également été calculé. Ce score est utilisé pour quantifier la quantité de soutien vasopresseur que le patient a reçu en incluant des doses pondérées de dobutamine, d'adrénaline, milrinone, vasopressine et noradrénaline (31).

À chaque moment ont été recueillies des données reflétant la macrocirculation (mesures hémodynamiques) et la microcirculation (reflétant la perfusion des organes). La macrocirculation a été évaluée par la pression artérielle (par une surveillance invasive par cathéter intra-artériel), la fréquence cardiaque, la fraction d'éjection du ventricule gauche et l'index cardiaque par échocardiographie. Les paramètres échocardiographiques ont été évalués par des médecins certifiés en échocardiographie pour adultes (32, 33) utilisant l'appareil Vivid-S5 ou 570 (General Electric) avec une sonde cardiaque et le réglage par défaut d'imagerie cardiaque. L'index cardiaque ( $L/min/m^2$ ) a été calculé à l'aide de formule standard. La puissance cardiaque indexée (CPI,  $W/m^2$ ) est la puissance de travail cardiaque indexée à la surface corporelle et calculée selon la formule  $\frac{\text{Pression Artérielle Moyenne} \times \text{Débit Cardiaque indexé}}{451}$  (34).

Le dysfonctionnement microcirculatoire et la perfusion des organes ont été évalués par le taux de lactate artériel, le débit urinaire et les paramètres cliniques d'hypoperfusion cutanée tels que le TRC, le score de marbrure, la différence entre température centrale et température de l'hallux, et le  $\Delta PCO_2$ .

La mesure du TRC a été définie *a priori* et tous les enquêteurs ont reçu une vidéo-formation par e-learning. Le TRC est le temps nécessaire pour que la couleur de la peau se rétablisse complètement après l'application d'une pression ferme de 15 secondes (35). La pression appliquée était juste suffisante pour éliminer le sang à l'extrémité de l'ongle du médecin, constatée par l'apparition d'un fin croissant blanc distal sous l'ongle. Le temps de retour à la coloration normale de la peau a été enregistré à l'aide d'un chronomètre et, par analogie avec d'autres étiologies d'état de choc, un temps de recoloration supérieur à 3 secondes a été défini comme anormal (20, 36). Pour réduire la variabilité des mesures, il a été recommandé de faire la moyenne de trois mesures successives du TRC. Les marbrures de la face antérieure du genou ont été évaluées visuellement sur les deux jambes. Les patients ont été placés en décubitus dorsal, les jambes tendues au niveau du cœur, la jambe présentant les marbrures les plus marquées était choisie pour l'évaluation. Un score de marbrure, qui décrit l'étendue de la zone marbrée sur le genou et la cuisse, a été recueilli, sur une échelle de 6 points allant de 0 à 5 comme décrit dans des études antérieures (19). Le score de marbrure est un score simple d'apprentissage et d'utilisation, avec une excellente reproductibilité inter-observateur, enregistré en routine depuis plusieurs années dans les unités de soins intensifs de Strasbourg et de Nancy. La différence entre les températures centrale et périphérique correspond à la différence entre la température centrale mesurée par une sonde vésicale et température périphérique mesurée par une sonde cutanée sur l'hallux (27). Le  $\Delta PCO_2$  ou gradient de  $PCO_2$  ou  $P_{v-a}CO_2$  a été calculé en soustrayant la pression partielle artérielle de dioxyde de carbone



( $P_aCO_2$ ) à la pression partielle de  $CO_2$  dans la veine cave supérieure ( $P_vCO_2$ ) mesurée dans des échantillons artériels et veineux centraux prélevés simultanément.

## C. Analyse statistique

Les données numériques (ou quantitatives) sont présentées sous forme de médiane, des 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles (médiane [écart interquartile IQ]) pour les variables continues, tandis que les données catégoriques (ou qualitatives) sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages.

Les comparaisons entre les caractéristiques de base des 2 groupes ont été effectuées en utilisant le test de Mann-Whitney pour les variables continues et le test exact de Fisher ou le test  $Chi^2$  pour les variables catégoriques. Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour évaluer la différence entre les groupes pour les mesures répétées aux différents repères temporelles. Une correction post-hoc de Benjamini-Hochberg a été effectuée pour ajuster les valeurs de probabilité (ou p-value  $p$ ).

Une régression univariée de Cox (modèle à risque proportionnel) a été utilisée pour analyser l'association à  $H_0$  entre le TRC et le critère de jugement principal, selon une répartition dichotomique avec seuil usuel fixé à 3s ( $TRC \leq$  ou  $>$  à 3 s) puis selon une répartition en tercile du TRC.

Le test de Schoenfeld a été réalisé pour évaluer l'hypothèse de risque proportionnel.

Une courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, tracée pour une première figure en fonction de la valeur seuil usuelle à 3s et pour une deuxième selon une répartition en tercile, est proposée en illustration. Un test de Spearman a été utilisé pour obtenir un coefficient de corrélation.

Des courbes ROC (*Receiver operating characteristic*) ont été tracées et les valeurs de l'aire sous la courbe (AUC (*Area Under Curve*)) ont été fournies. Les comparaisons entre les valeurs d'aire sous la courbe ont été effectuées à l'aide du test de Delong. La courbe ROC a été utilisée pour identifier le seuil optimal à l'aide de la méthode "le point le plus proche en haut à gauche", c'est-à-dire le seuil qui minimise le critère  $(1 - \text{Sensibilité})^2 + (1 - \text{Spécificité})^2$ . La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive ont été évaluées à ce seuil.

Les intervalles de confiance (IC) ont été calculés selon la technique de rééchantillonnage par bootstrap sur 2 000 rééchantillons stratifiés.

La valeur pronostique du TRC à H0 selon les catégories  $\leq$  à 3s et  $>$  à 3s associé au score CardShock a été évaluée par l'indice d'amélioration nette de reclassification (ou cNRI *Net Reclassification Improvement*) et l'augmentation des AUC.

Une p-value  $p$  bilatérale obtenue inférieure ou égale à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 4.1.1 datant d'août 2021 (appartenant à *R Foundation for Statistical Computing*).

## II. Résultat

### A. Étude de population à l'inclusion (H0)

61 patients successifs ont été inclus en prospectif sur la période préspecifiée. En raison de l'absence de mesure de TRC à l'inclusion pour deux patients, les analyses ont porté sur 59 patients.

Les caractéristiques de base sont résumées dans le Tableau 1. Les critères définissant le choc cardiogénique sont rapportés dans le tableau E1. L'étiologie principale de CC était ischémique dans 31 % des cas. L'âge médian de la population étudiée était de 71 ans (IQ : 65-78) et 51% étaient des hommes. La FEVG médiane était de 25% (IQ : 20-39) et l'index cardiaque médian était de 1,80 L/min/m<sup>2</sup> (IQ : 1,30-2,10). La prévalence des stades de choc cardiogénique selon SCAI était la suivante : A : 0% ; B : 3% ; C : 39% ; D : 31% et E : 27%. Le score SOFA médian mesuré 6 heures après l'admission était de 8 points (IQ : 7- 10) et le score IGS II médian était de 64 points (IQ : 52-77). Le score vasoactif médian était de 30 (IQ : 5-69) et 85% des patients ont été traités par ventilation mécanique.

Les caractéristiques de la population séparée en deux groupes en fonction du TRC  $\leq$  ou  $>$  à 3s sont présentées dans le Tableau 1. Pour résumer, les patients avec un TRC  $>$  3s comparés à ceux avec un TRC  $\leq$  à 3s n'avaient pas de différence significative dans les caractéristiques démographiques et les antécédents médicaux à l'exception de la maladie coronarienne (TRC  $\leq$  3s : 25% contre TRC  $>$  3s : 57%  $p = 0.015$ ). Les caractéristiques de base des patients ayant un choc cardiogénique à la suite d'un infarctus aigu du myocarde sont résumées dans le tableau E2. Le décès toute cause confondue à 90 jours est survenu chez 39% des patients avec un HR à 10,59 (IC 95 % : 2,48-45,30) pour les patients avec TRC  $>$  3 s (voir Figure E1 dans le supplément en ligne).

**Table 1.** Description of the Total ICU Population at Inclusion and According to Capillary Refill Time Measured at Inclusion

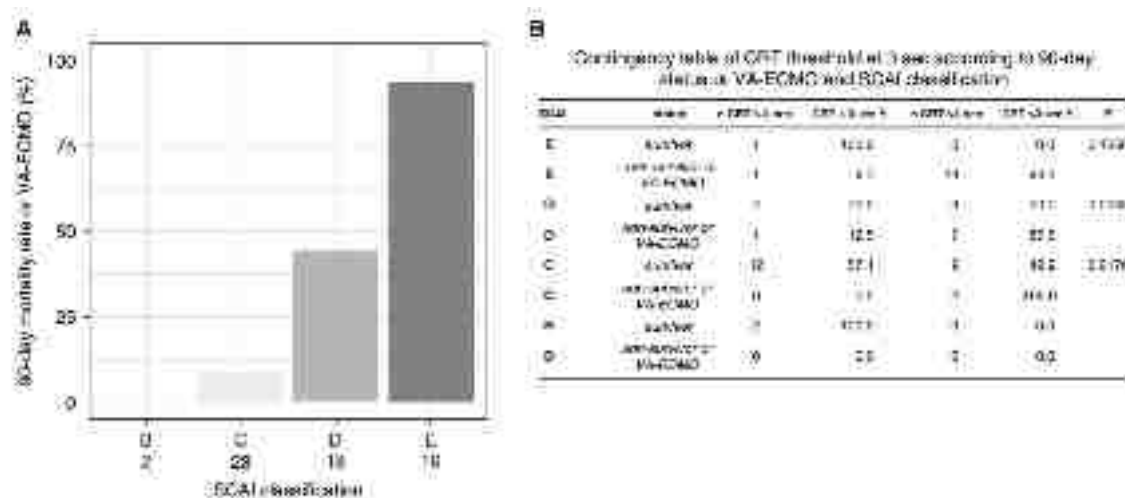
| Variable                              | n  | Total Population | n  | CRT <3 s      | n  | CRT >3 s      | P Value |
|---------------------------------------|----|------------------|----|---------------|----|---------------|---------|
| <b>Demographics</b>                   |    |                  |    |               |    |               |         |
| Age, yr                               | 59 | 71 (85-78)       | 24 | 70 (58-77)    | 35 | 71 (66-80)    | 0.25    |
| Sex, M (%)                            | 59 | 30 (51%)         | 24 | 11 (46%)      | 35 | 19 (54%)      | 0.32    |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                | 59 | 27 (23-30)       | 24 | 27 (24-34)    | 35 | 27 (22-30)    | 0.27    |
| <b>Medical history</b>                |    |                  |    |               |    |               |         |
| Hypertension (%)                      | 59 | 38 (64%)         | 24 | 16 (67%)      | 35 | 22 (63%)      | 0.76    |
| Diabetes mellitus (%)                 | 59 | 21 (31%)         | 24 | 8 (33%)       | 35 | 15 (43%)      | 0.66    |
| Smoking (%)                           | 59 | 8 (13%)          | 24 | 2 (8%)        | 25 | 5 (20%)       | 0.66    |
| Coronary artery disease (%)           | 59 | 26 (40%)         | 24 | 6 (25%)       | 35 | 20 (57%)      | 0.016   |
| <b>Clinical presentation</b>          |    |                  |    |               |    |               |         |
| Heart rate, bpm                       | 59 | 63 (70-129)      | 24 | 75 (70-109)   | 35 | 80 (75-125)   | 0.26    |
| Systolic arterial pressure, mm Hg     | 59 | 100 (85-122)     | 24 | 110 (88-128)  | 35 | 98 (82-120)   | 0.068   |
| Diastolic arterial pressure, mm Hg    | 59 | 61 (50-67)       | 24 | 64 (50-72)    | 35 | 59 (47-65)    | 0.16    |
| Mean arterial pressure, mm Hg         | 59 | 72 (62-83)       | 24 | 75 (64-90)    | 35 | 70 (58-78)    | 0.081   |
| Cardiac index, L/min/m <sup>2</sup>   | 55 | 1.8 (1.3-2.1)    | 22 | 1.7 (1.3-2.1) | 33 | 1.8 (1.4-2.1) | 0.97    |
| Cardiac power index, W/m <sup>2</sup> | 55 | 0.3 (0.2-0.3)    | 22 | 0.3 (0.2-0.3) | 33 | 0.3 (0.2-0.3) | 0.99    |
| LVEF (%)                              | 56 | 25 (20-39)       | 22 | 31 (22-50)    | 31 | 29 (15-38)    | 0.021   |
| Ischemic etiology (%)                 | 59 | 18 (31%)         | 24 | 9 (38%)       | 35 | 9 (26%)       | 0.33    |
| Lactate, mmol/L                       | 58 | 3.2 (1.7-6.3)    | 22 | 2.1 (1.5-5.2) | 33 | 3.7 (2.1-8.3) | 0.020   |
| <b>SCAI shock classification</b>      |    |                  |    |               |    |               |         |
| 0                                     |    | 2 (3%)           |    | 2 (8%)        |    | 0 (0%)        |         |
| I                                     |    | 25 (39%)         |    | 12 (50%)      |    | 11 (31%)      |         |
| II                                    |    | 18 (21%)         |    | 6 (25%)       |    | 10 (29%)      |         |
| III                                   |    | 16 (27%)         |    | 2 (8%)        |    | 14 (40%)      |         |
| <b>Severity scores</b>                |    |                  |    |               |    |               |         |
| SAPS II score                         | 58 | 64 (52-77)       | 23 | 60 (44-84)    | 35 | 63 (58-80)    | 0.011   |
| SOFA score                            | 51 | 6 (7-10)         | 21 | 7 (8-10)      | 30 | 8 (7-11)      | 0.16    |
| <b>Management</b>                     |    |                  |    |               |    |               |         |
| VIS                                   | 59 | 30 (0-89)        | 24 | 10 (0-42)     | 35 | 18 (0-80)     | 0.030   |
| Mechanical ventilation (%)            | 59 | 50 (85%)         | 24 | 20 (83%)      | 35 | 30 (86%)      | 1.00    |
| Renal replacement therapy (%)         | 58 | 17 (29%)         | 24 | 5 (21%)       | 35 | 12 (34%)      | 0.26    |
| <b>Outcomes</b>                       |    |                  |    |               |    |               |         |
| Length of stay in ICU, d              | 59 | 4 (2-8)          | 24 | 6 (4-8)       | 35 | 3 (2-8)       | 0.009   |
| 90-d non-survival (%)                 | 59 | 23 (39%)         | 24 | 2 (8%)        | 35 | 21 (60%)      | <0.0001 |
| VA-ECMO (%)                           | 39 | 4 (7%)           | 24 | 0 (0%)        | 35 | 4 (11%)       | 0.14    |
| 90-d non-survival of VA-ECMO (%)      | 59 | 25 (42%)         | 24 | 2 (8%)        | 35 | 23 (66%)      | <0.0001 |

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; ICU = intensive care unit; LVEF = left ventricular ejection fraction; SAPS = simplified acute physiology score; SCAI = Society of Cardiovascular Angiography and Interventions; SOFA = sequential organ failure assessment; VA-ECMO = venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; VIS = vascular health index score.

Categorical variables are described as absolute count (%) and continuous variables as median (25th to 75th percentile).

## B. Association entre le TRC et la mortalité à 90 jours ou la nécessité d'une assistance VA-ECMO

25 patients (42 %) ont atteint le critère de jugement principal composite. A J90, 23 patients étaient décédés et 4 patients avaient été placés sous ECMO-VA (dont deux étaient décédés à J90) (Figure 1).



**Figure 1.** (A) Ninety-day mortality of VA-ECMO support according to SCAI classification. (B) Contingency table of CRT (median) at 3 seconds according to 90-day status of VA-ECMO support and SCAI classification. CRT = capillary refill time; SCAI = Society of Cardiovascular Angiography and Interventions; VA-ECMO = venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

Les valeurs de TRC étaient plus élevées chez les patients n'ayant pas survécu au 90<sup>e</sup> jour ou ayant reçu une ECMO-VA que chez les survivants, à tous les repères temporels prédéfinis (Figure 2).

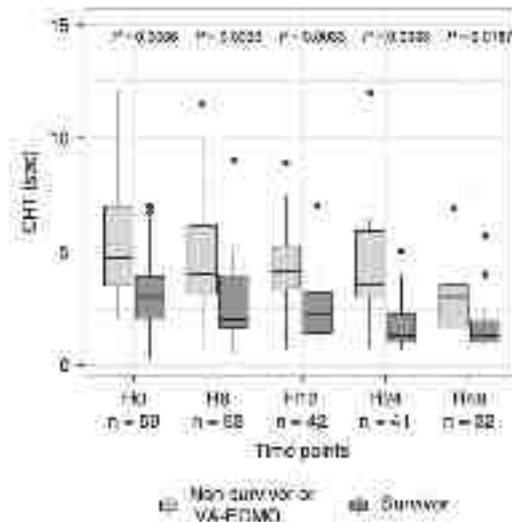


Figure 2. Time course comparison of CRT at inclusion (H0) and H8, H12, H24, and H48 between 30-day survivors and 30-day nonsurvivors of VA-ECMO (P values adjusted). CRT = capillary refill time; VA-ECMO = venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

Les figures E2-E4 montrent la comparaison relative entre TRC et lactate au cours du temps, l'évolution temporelle du lactate et les associations entre le lactate et les paramètres microcirculatoires.

La figure 3 montre une association entre mortalité à 90 jours ou recours à une ECMO-VA et TRC à H0 > à 3s avec un HR à 12,38 (IC 95% : 2,91-52,71).

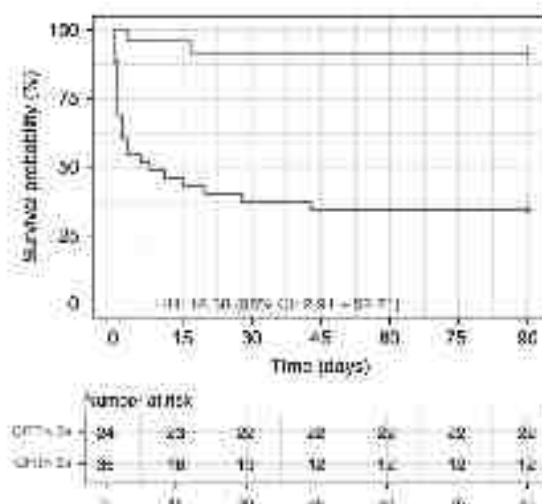


Figure 3. Kaplan-Meier curves for 90-day mortality in VA-ECMO in patients with CRT > 3 seconds versus CRT < 3 seconds at H0. CI = confidence interval; CRT = capillary refill time; HR = hazard ratio; VA-ECMO = venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

La figure E5 confirme le seuil de TRC à H0 préfini à 3 secondes avec une association entre CJP et TRC devenant significatif à partir du deuxième tercile de répartition des TRC ( $\text{TRC} \in ] 3-4.2 \text{ s}]$ , HR : 13.90 [95% CI, 3.14-61.44]).

La figure E6 surligne le risque de ne pas normaliser le TRC avant H6 avec un HR à 6,32 (IC 95% : 2,36-16,96).

## C. Objectifs secondaires

### a. Association entre TRC à H0 et paramètres macro- et microcirculatoires

Il n'y a pas d'association entre TRC et paramètres macrocirculatoires tels que la PAS, la fréquence cardiaque, la puissance cardiaque indexée et l'index cardiaque (Figure E7). En revanche, l'association entre TRC à H0 et autres paramètres microcirculatoires est significative (Figure 4). Le TRC était significativement plus court chez les patients ayant un score de marbrure de 0 (2,49 s [IQ : 2,00-3,00]) que chez les patients ayant un score de marbrure de 1-2 (4 s [IQ : 3,10-6,70]) ou un score de marbrure de 3-4-5 (4,70 s [IQ : 4,00-7,00],  $p = 0,0001$ ). Le TRC à H0 était également corrélé au niveau de lactate artériel ( $R = 0,36$ ,  $p = 0,006$ ) et au  $\Delta\text{PCO}_2$  ( $R = 0,34$ ,  $p = 0,017$ ), tous recueillis à H0. Enfin, au cours des 24 premières heures, la diurèse était plus élevée chez les patients présentant moins d'occurrence de  $\text{TRC} > 3$  secondes, 0 à 1 occurrence : 1,24 ml/kg/h (IQ : 0,71-1,82) versus 2-3-4 occurrences : 0,64 ml/kg/h (IQ : 0,09-1,61),  $p = 0,048$  (Figure 4). La différence entre température centrale et température périphérique était corrélée au TRC à H6 (Figure E8) et était similaire entre patients survivants et patients non-survivants à tous les repères temporels prédéfinis (Figure E9).

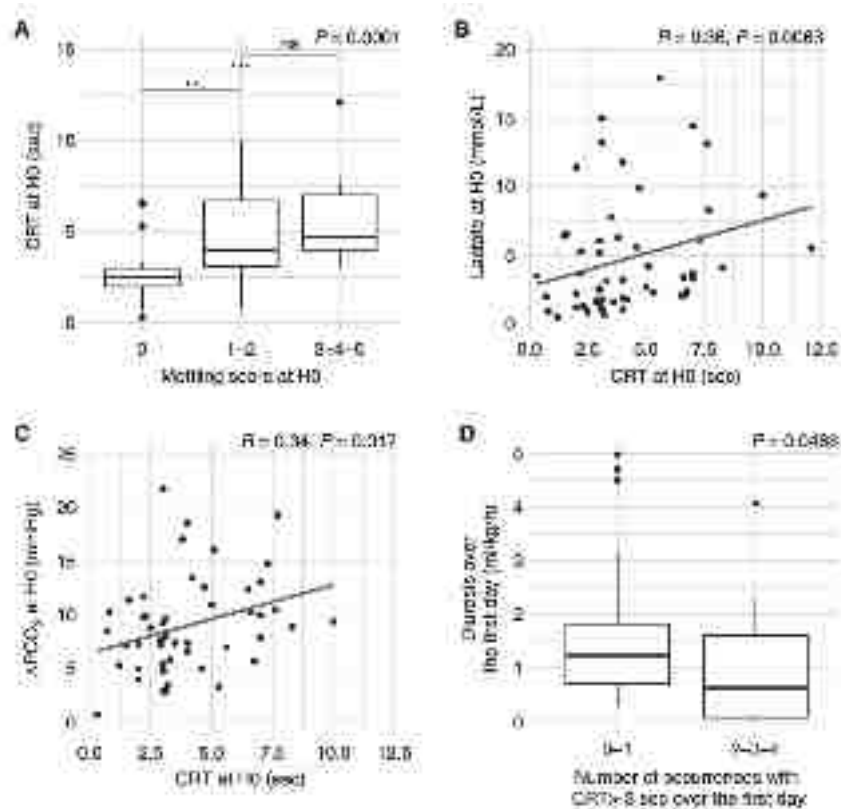


Figure 4. Comparison of CRT at H0 and microcirculatory parameters. (A) Association of CRT at H0 with categories of motting score at H0 (P values as above) \*\*\*P=0.0001 and \*\*P=0.0015; (B) correlation between lactate at H0 and CRT at H0; (C) correlation between  $\Delta PCO_2$  and CRT at H0; (D) association of counts over the first day and the number of time CRT is > 8 seconds over the first day. CRT = capillary refill time; ns = not significant;  $\Delta PCO_2$  = central versus arterial carbon dioxide difference.

### b. Comparaison entre le TRC à H0 et scores pronostics validés dans le CC.

L'aire sous la courbe du TRC à H0 pour prédire la mortalité à 90 jours ou le recours à l'ECMO était similaire à celle d'autres scores (c'est-à-dire IGSII, lactate à H6 ou score CardShock ; Figure 5). Avec un seuil optimal de 3,05 secondes (IC 95 % : 3,05-4,10), le TRC avait une spécificité de 0,71 (IC 95 % : 0,50-0,88) et une sensibilité de 0,92 (IC 95 % : 0,68-1,00). Avec une prévalence de mortalité à 90 jours ou d'assistance ECMO-VA de 42 %, la valeur prédictive positive était de 0,69 (IC 95 % : 0,58-0,83) et la valeur prédictive négative de 0,91 (IC 95 % : 0,78-1,00). Enfin, la combinaison du score CardShock et du TRC avec seuil à 3s a permis de mieux prédire la mortalité à 90 jours ou la nécessité de recours à l'ECMO que le score CardShock seul (Figure 5), améliorant l'AUC de 0,810 (IC 95 % : 0,70-0,91) à 0,93 (IC 95 % : 0,86-1,00) et un indice d'amélioration nette de reclassification (cNRI) à 113,4 (74,90-151,90).

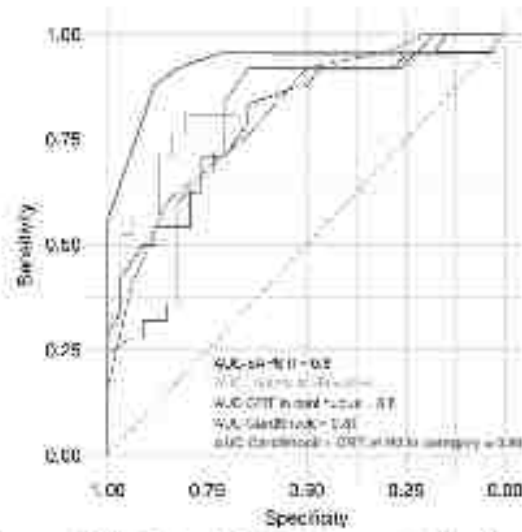


Figure 5. ROC curves of CA-PT (solid line), CardShock score and CardShock score plus CH threshold (solid line), CH (solid line), CardShock (solid line) and SAPS II (dotted line) according to 90-day mortality or VA-ECMO. CH = coronary reflow time; ROC = receiver operating characteristic; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score.

### III. Discussion

La prédiction de la survie du choc cardiogénique à l'admission est un défi qui nécessite l'utilisation de signes cliniques et de biomarqueurs complexes, tout en gérant une situation hémodynamique critique. Dans cette étude observationnelle prospective de patients atteints de CC, nous avons évalué l'impact d'une mesure simple et standardisée de TRC sur la survie à 90 jours ou sur la nécessité de recourir à une assistance type ECMO-VA. Le principal résultat de cette étude prospective chez des patients atteints de CC est que le TRC était systématiquement prolongé à tous les repères temporels chez les patients ayant une mauvaise évolution et que le meilleur seuil était, comme dans le choc septique, à 3 secondes. Il est important de noter que le TRC n'était pas associé aux paramètres hémodynamiques macrocirculatoires, mais fortement associée aux paramètres microcirculatoires.

Alors que la littérature s'est largement focalisée sur les CC sur infarctus aigu du myocarde, seuls 31 % des patients présentaient un syndrome coronarien aigu dans notre étude. Par conséquent, notre étude contribue à une description plus contemporaine de la population des CC, comme décrit dans la plus grande cohorte de CC où la cause ischémique ne représentait que 36,3 % des patients, tout en restant la première cause de CC (37).

La mortalité à court terme toute cause confondue est de 39% dans notre étude, ce qui est semblable au taux de mortalité des grandes études récentes sur le choc cardiogénique (27, 38-40). En outre, la mortalité à court terme en fonction de chaque stade selon SCAI était également similaire à la plus grande étude validant la classification SCAI (41).

Le rétablissement des paramètres hémodynamiques de la macrocirculation est l'objectif principal de la prise en charge du CC. Bien que les recommandations internationales préconisent une surveillance continue de la pression artérielle en cas de CC, il n'existe actuellement aucun consensus international sur l'orientation et la surveillance du support hémodynamique chez les patients souffrant de CC (42). À ce jour, les thérapies fondées sur l'*Evidence Base Medecine* pour le CC restent limitées, et la plupart des stratégies ont été extrapolées à partir d'autres populations avec chocs autres que cardiogéniques (26, 43). Alors que les recommandations pour le CC conseillent l'utilisation d'inotropes chez les patients choqués avec une PAS < 90 mm Hg (42), d'autres directives suggèrent de viser une pression artérielle moyenne (PAM) > 65 mmHg dans tous les états de choc, y compris le choc cardiogénique (44). Cependant, aucun de ces objectifs de PA n'a été validé par des essais cliniques randomisés à ce jour (45). Une étude rétrospective récente apporte un soutien indirect à un objectif de PAM de 65 mmHg, en évaluant un risque accru de mortalité chez les patients dont la PAM est inférieure à 65 mmHg au cours des 24 premières heures suivant l'admission en réanimation pour CC (46). Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge du CC, en rétablissant rapidement l'hémodynamique, la mortalité reste élevée. Cette importante mortalité est en partie due aux profondes altérations du flux sanguin microcirculatoire au cours de la CC, entraînant une défaillance de plusieurs organes (6, 8, 9), malgré le rétablissement des paramètres macrohémodynamiques tels que la PA et le débit cardiaque.

Dans une sous-étude récente de l'essai IABP-SHOCK II (concernant les dispositifs de ballon de contre-pulsion intra-aortique (BCPIA)), qui était la première étude randomisée à examiner directement la microcirculation dans le CC, Jung et ses collègues ont évalué la densité de capillaires perfusés (<20  $\mu\text{m}$ ), la densité des vaisseaux perfusés (<100  $\mu\text{m}$ ), la densité de capillaires totales et la densité des vaisseaux totaux, en microscopie spécifique (6). Les résultats n'ont révélé aucune différence concernant ces paramètres de microcirculation entre les patients traités avec ou sans BCPIA. Cette incapacité à améliorer la microcirculation peut en partie expliquer l'absence de bénéfice du BCPIA dans le CC (47). Bien que controversée, le  $\Delta\text{PCO}_2$  a été évaluée comme paramètre microcirculatoire depuis qu'Ospina-Tascon (15), et d'autres (48), ont mis en évidence la corrélation entre le  $\Delta\text{PCO}_2$  et le flux sanguin microcirculatoire à la phase précoce du choc septique.

Même si les outils de surveillance par microscopie ont révélé que des troubles microcirculatoires pouvaient persister malgré la normalisation apparente des paramètres macrohémodynamiques, ces outils restent limités dans leur utilisation (12, 49). Le TRC et les marbrures sont des manifestations cliniques facilement abordables au lit du malade pour évaluer les troubles de la microcirculation dans les états de choc (13, 18). En 2014, un groupe de travail de la société européenne de médecine intensive-réanimation a recommandé dans son consensus sur les états de choc d'évaluer les anomalies de la perfusion cutanée pour la surveillance hémodynamique (44). De plus, ces outils simples peuvent même s'avérer



intéressants pour guider la prise en charge hémodynamique dans le CC. Un récent essai clinique contrôlé randomisé de grande envergure, l'essai ANDROMEDA-SHOCK, a suggéré que le TRC pouvait être utilisé de manière précoce pour guider la réanimation des chocs septique (36). Une nouvelle analyse en statistique bayésienne de cette étude a même montré qu'une réanimation ciblée sur les signes de perfusion périphérique pouvait entraîner une mortalité plus faible et une résolution plus rapide du dysfonctionnement des organes par rapport à une stratégie de réanimation ciblée sur le lactate (50).

La principale conclusion de cette étude est qu'un simple paramètre tel que le TRC peut prédire de manière significative la mortalité à 90 jours ou la nécessité de recours à l'ECMO-VA pour les chocs cardiogéniques. La combinaison du TRC et du score de risque CardShock, qui a déjà fait ses preuves dans la prédiction de la mortalité à court terme en cas de CC (27), a permis une nette amélioration pronostic avec une AUC de 0,932. Le TRC et d'autres signes d'hypoperfusion pourraient ainsi être intégrés à d'autres variables pour développer des outils pratiques d'évaluation du risque de mortalité à court terme chez les patients atteints de CC, tels que le score de survie après ECMO veino-artérielle (51), afin d'aider les cliniciens dans leurs processus décisionnels d'indication de ECMO-VA (52). D'autres recherches prospectives sont donc nécessaires pour confirmer comment l'utilisation de la physiologie et physiopathologie microcirculatoire pourrait être intégrée dans la prise en charge du choc cardiogénique (53).

## IV. Limites

Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle sur des patients atteints de CC où les critères d'exclusion étaient très limités pour refléter la "vie réelle". Cependant, plusieurs limites de cette étude doivent être reconnues. Tout d'abord, même si la taille de cette étude préliminaire n'était pas très importante, elle était suffisante pour mettre en évidence des résultats significatifs. De plus, nos résultats sont en accord avec de nombreuses études portant sur la microcirculation dans le CC (5-9), et avec des études portant sur les signes cliniques d'hypoperfusion périphérique dans le choc septique (19-21, 54). Une des explications du faible taux d'inclusion est la pandémie de COVID-19, la région Est de la France étant la plus sévèrement touchée (55). Une autre explication est que le délai d'inclusion était très court pour effectuer les premières mesures, c'est-à-dire dans les 3 premières heures après le diagnostic de CC, excluant ainsi de nombreux patients transférés depuis des centres périphériques. Deuxièmement, contrairement à l'essai ANDROMEDA-SHOCK (36) sur le choc septique, nous n'avons pas évalué le TRC à l'aide d'une lame de microscope en verre. Au lieu de cela, nous avons utilisé une technique simple de pression digitale déjà validée avec une bonne reproductibilité et une excellente concordance inter-

observateur (20). Il existe désormais un appareil entièrement automatisé capable de mesurer le TRC, ce qui pourrait faciliter sa normalisation et son utilisation en routine (56). Troisièmement, nos résultats n'ont pas été validés sur une cohorte externe. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas de cohorte de CC évaluant de manière répétée les paramètres cliniques de l'hypoperfusion périphérique tels que le TRC, le  $\Delta\text{PCO}_2$  ou la différence entre température centrale et température périphérique. Il faut remarquer que l'étude prospective FRENSHOCK a rapporté que le score de marbrure à l'admission pour CC était significativement associé à la mortalité à 30 jours (37). Quatrièmement, les patients à la peau mate n'ont pas été inclus car l'évaluation précise des marbrures est difficile à réaliser. Cependant, dans cette population à peau mate, le TRC au bout de l'index ou le  $\Delta\text{PCO}_2$  pourraient être des options intéressantes et des paramètres fiables pour évaluer les signes d'hypoperfusion. Enfin, en raison de la taille limitée de l'échantillon, une analyse multivariée aurait été surajoutée. Cependant, le  $\text{TRC} \leq 3\text{s}$  à l'admission est presque toujours associée à une issue favorable et sa valeur prédictive est donc plus déterministe que probabiliste.

## V. Conclusion

Dans cette étude observationnelle prospective multicentrique de patients en choc cardiogénique, nos données préliminaires suggèrent que le TRC était systématiquement prolongé à tous les repères temporels chez les patients décédés à J90. Le TRC n'était pas corrélé avec les paramètres macro-hémodynamiques, mais l'était avec les paramètres mesurés de la microcirculation. Le temps de recoloration cutané est un outil simple, non invasif et précieux qui permet une évaluation en temps réel de la microcirculation au lit du malade et avec une corrélation forte avec le pronostic du patient. D'autres études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats et définir la manière la plus efficace de l'intégrer dans la prise en charge précoce du choc cardiogénique.

## Références bibliographiques de l'article

1. Reventovich A, Barghash MH, Hochman JS. Management of refractory cardiogenic shock. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 481-492.
2. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, Damluji AA, Batchelor WB. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 879-891.
3. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 16.
4. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 250-254.
5. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE, Simoons ML. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2010; 31: 3032-3039.
6. Jung C, Fuernau G, de Waha S, Eitel I, Desch S, Schuler G, Figulla HR, Thiele H. Intraaortic balloon counterpulsation and microcirculation in cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an IABP-SHOCK II substudy. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 679-687.
7. Wijntjens GW, Fengler K, Fuernau G, Jung C, den Uil C, Akin S, van de Hoef TP, Serpytis R, Diletti R, Henriques JP, Serpytis P, Thiele H, Piek JJ. Prognostic implications of microcirculatory perfusion versus macrocirculatory perfusion in cardiogenic shock: a CULPRIT-SHOCK substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 108-119.
8. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004; 147: 91-99.
9. Jung C, Ferrari M, Rodiger C, Fritzenwanger M, Goebel B, Lauten A, Pfeifer R, Figulla HR. Evaluation of the sublingual microcirculation in cardiogenic shock. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 42: 141-148.
10. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif* 2020; 49: 143-150.

11. Mongkolpun W, Orbegozo D, Cordeiro CPR, Franco C, Vincent JL, Creteur J. Alterations in Skin Blood Flow at the Fingertip Are Related to Mortality in Patients With Circulatory Shock. *Crit Care Med* 2020; 48: 443-450.
12. De Backer D. Is microcirculatory assessment ready for regular use in clinical practice? *Curr Opin Crit Care* 2019; 25: 280-284.
13. Hariri G, Joffre J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand JR, Urbina T, Guidet B, Maury E, Bakker J, Ait-Oufella H. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 37.
14. Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med* 2016; 42: 2070-2072.
15. Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez WF, Bautista-Rincon DF, Valencia JD, Madrinan HJ, Hernandez G, Bruhn A, Arango-Davila C, De Backer D. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2016; 42: 211-221.
16. Jones TL, Nakamura K, McCabe JM. Cardiogenic shock: evolving definitions and future directions in management. *Open Heart* 2019; 6: e000960.
17. Delmas C, Puymirat E, Leurent G, Elbaz M, Manzo-Silberman S, Bonello L, Gerbaud E, Bataille V, Levy B, Lamblin N, Bonnefoy E, Henry P, Roubille F, investigators F. Design and preliminary results of FRENSHOCK 2016: A prospective nationwide multicentre registry on cardiogenic shock. *Arch Cardiovasc Dis* 2019; 112: 343-353.
18. Jung C. Assessment of microcirculation in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25: 410-416.
19. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, Joffre J, Margetis D, Guidet B, Maury E, Offenstadt G. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 2011; 37: 801-807.
20. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, Baudel JL, Galbois A, Maury E, Guidet B. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40: 958-964.

21. Bourcier S, Pichereau C, Boelle PY, Nemlaghi S, Dubee V, Lejour G, Baudel JL, Galbois A, Lavillegrand JR, Bige N, Tahiri J, Leblanc G, Maury E, Guidet B, Ait-Oufella H. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 63.
22. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, Duscio E, Vassalli F, Forni LG, Payen D, Cressoni M, Zanella A, Latini R, Quintel M, Marini JJ. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 582-589.
23. Kalra S, Ranard LS, Memon S, Rao P, Garan AR, Masoumi A, O'Neill W, Kapur NK, Karpaliotis D, Fried JA, Burkhoff D. Risk Prediction in Cardiogenic Shock: Current State of Knowledge, Challenges and Opportunities. *J Card Fail* 2021; 27: 1099-1110.
24. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 544-558.
25. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Noura S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016; 42: 147-163.
26. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical C, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R, Mission L. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e232-e268.
27. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Kober L, Tarvasmaki T, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva-Cardoso J, Carubelli V, Di Somma S, Tolppanen H, Zeymer U, Thiele H, Nieminen MS, Mebazaa A, CardShock Study I, network G. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 501-509.

28. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.

29. 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: 2957-2963.

30. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 94: 29-37.

31. Belletti A, Lerosé CC, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35: 3067-3077.

32. Expert Round Table on Echocardiography in ICU. International consensus statement on training standards for advanced critical care echocardiography. *Intensive Care Med* 2014; 40: 654-666.

33. Wiegers SE, Ryan T, Arrighi JA, Brown SM, Canaday B, Damp JB, Diaz-Gomez JL, Figueredo VM, Garcia MJ, Gillam LD, Griffin BP, Kirkpatrick JN, Klarich KW, Lui GK, Maffett S, Naqvi TZ, Patel AR, Poulin MF, Rose GA, Swaminathan M. 2019 ACC/AHA/ASE advanced training statement on echocardiography (revision of the 2003 ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography): A Report of the ACC Competency Management Committee. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 94: 481-505.

34. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G, Investigators S. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 340-348.

35. Schriger DL, Baraff L. Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 932-935.

36. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernandez P, Barahona D, Granda-Luna V, Cavalcanti AB, Bakker J, The ASI, the Latin America Intensive Care N, Hernandez G, Ospina-Tascon G, Petri Damiani L, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria

L, Teboul JL, Cecconi M, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernandez P, Barahona D, Cavalcanti AB, Bakker J, Hernandez G, Alegria L, Ferri G, Rodriguez N, Holger P, Soto N, Pozo M, Bakker J, Cook D, Vincent JL, Rhodes A, Kavanagh BP, Dellinger P, Rietdijk W, Carpio D, Pavez N, Henriquez E, Bravo S, Valenzuela ED, Vera M, Dreyse J, Oviedo V, Cid MA, Larroulet M, Petruska E, Sarabia C, Gallardo D, Sanchez JE, Gonzalez H, Arancibia JM, Munoz A, Ramirez G, Aravena F, Aquevedo A, Zambrano F, Bozinovic M, Valle F, Ramirez M, Rossel V, Munoz P, Ceballos C, Esveile C, Carmona C, Candia E, Mendoza D, Sanchez A, Ponce D, Ponce D, Lastra J, Nahuelpan B, Fasce F, Luengo C, Medel N, Cortes C, Campassi L, Rubatto P, Horna N, Furche M, Pendino JC, Bettini L, Lovesio C, Gonzalez MC, Rodruguez J, Canales H, Caminos F, Galletti C, Minoldo E, Aramburu MJ, Olmos D, Nin N, Tenzi J, Quiroga C, Lacuesta P, Gaudin A, Pais R, Silvestre A, Olivera G, Rieppi G, Berrutti D, Ochoa M, Cobos P, Vintimilla F, Ramirez V, Tobar M, Garcia F, Picoita F, Remache N, Granda V, Paredes F, Barzallo E, Garces P, Guerrero F, Salazar S, Torres G, Tana C, Calahorrano J, Solis F, Torres P, Herrera L, Ornes A, Perez V, Delgado G, Lopez A, Espinosa E, Moreira J, Salcedo B, Villacres I, Suing J, Lopez M, Gomez L, Toctaquiza G, Cadena Zapata M, Orazabal MA, Pardo Espejo R, Jimenez J, Calderon A, Paredes G, Barberan JL, Moya T, Atehortua H, Sabogal R, Ortiz G, Lara A, Sanchez F, Hernan Portilla A, Davila H, Mora JA, Calderon LE, Alvarez I, Escobar E, Bejarano A, Bustamante LA, Aldana JL. 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: 654-664.

37. Delmas C, Roubille F, Lamblin N, Bonello L, Leurent G, Levy B, Elbaz M, Danchin N, Champion S, Lim P, Schneider F, Cariou A, Khachab H, Bourenne J, Seronde MF, Schurtz G, Harbaoui B, Vanzetto G, Quentin C, Delabranche X, Aissaoui N, Combaret N, Manzo-Silberman S, Tomasevic D, Marchandot B, Lattuca B, Henry P, Gerbaud E, Bonnefoy E, Puymirat E. Baseline characteristics, management, and predictors of early mortality in cardiogenic shock: insights from the FRENDSHOCK registry. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 408-419.

38. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennemersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287-1296.

39. Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, Katz JN, Alviar CL, Baird-Zars VM, Barnett CF, Barsness GW, Burke JA, Cremer PC, Cruz J, Daniels LB, DeFilippis AP, Haleem A, Hollenberg SM, Horowitz JM, Keller N, Kontos MC, Lawler PR, Menon V, Metkus TS, Ng J, Orgel R, Overgaard CB, Park JG, Phreaner N, Roswell RO, Schulman SP, Jeffrey Snell R, Solomon MA, Ternus B, Tymchak

W, Vikram F, Morrow DA. Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12: e005618.

40. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U, Investigators C-S. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017; 377: 2419-2432.

41. Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, Henry TD, Menon V, Rihal CS, Naidu SS, Baran DA. Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2117-2128.

42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726.

43. Gershengorn HB, Stelfox HT, Niven DJ, Wunsch H. Association of Premorbid Blood Pressure with Vasopressor Infusion Duration in Patients with Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 91-99.

44. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1795-1815.

45. Mathew R, Fernando SM, Hu K, Parlow S, Santo PD, Brodie D, Hibbert B. Optimal Perfusion Targets in Cardiogenic Shock. *JACC: Advances* 2022; 1: 1-14.

46. Burstein B, Tabi M, Barsness GW, Bell MR, Kashani K, Jentzer JC. Association between mean arterial pressure during the first 24 hours and hospital mortality in patients with cardiogenic shock. *Crit Care* 2020; 24: 513.

47. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intra-aortic Balloon Pump in cardiogenic shock Iiti. Intra-aortic



balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013 ; 382 : 1638-1645.

48. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 516-523.

49. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, Pinsky MR, Artigas A, Teboul JL, Reiss IKM, Aldecoa C, Hutchings SD, Donati A, Maggiorini M, Taccone FS, Hernandez G, Payen D, Tibboel D, Martin DS, Zarbock A, Monnet X, Dubin A, Bakker J, Vincent JL, Scheeren TWL, Cardiovascular Dynamics Section of the E. 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: 281-299.

50. Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascon GA, Castro R, Cavalcanti AB, Hernandez G. 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: 423-429.

51. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015; 36: 2246-2256.

52. Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 497-508.

53. Goligher EC, Teliás I, Sahetya SK, Baedorf-Kassis E, Patel BK, Yehya N, Silversides JA, Ferguson ND, Brochard LJ, Lawler PR, Zarychanski R, Slutsky AS. Physiology Is Vital to Precision Medicine in Acute Respiratory Distress Syndrome and Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 14-16.

54. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 98-104.

55. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, Andronico A, Hoze N, Richet J, Dubost CL, Le Strat Y, Lessler J, Levy-Bruhl D, Fontanet A, Opatowski L, Boelle PY, Cauchemez S. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020; 369: 208-211.

56. Blaxter LL, Morris DE, Crowe JA, Henry C, Hill S, Sharkey D, Vyas H, Hayes-Gill BR. An automated quasi-continuous capillary refill timing device. *Physiol Meas* 2016; 37: 83-99.

## Partie III : Discussion

## La microcirculation peut-elle être améliorée ?

Dans l'étude de De Backer et al. mentionnée préalablement, les altérations microvasculaires chez les patients souffrant d'ICA et de CC ont pu être totalement reversées par l'application topique d'acétylcholine (en utilisant un morceau de gaze imbibé d'acétylcholine à une concentration de  $10^{-2}$  M pendant 1 min), ce qui suggère que l'endothélium est encore capable de répondre aux vasodilatateurs et que des interventions thérapeutiques visant à ouvrir la microcirculation peuvent être envisagées (1).

Den Uil et al. a montré que la nitroglycérine intraveineuse à faible dose dans le CC était associée à une augmentation de la densité des capillaires perfusés sublinguaux mais aussi à une réduction des pressions de remplissage cardiaque (pression veineuse centrale et PAPO) (2). Pour rappel, la nitroglycérine, un dérivé nitré, agit en fournissant une source exogène de NO qui se lie à la guanylate cyclase soluble, produisant de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) conduisant à la relaxation des muscles lisses vasculaires (3). Dans le cas présent, il est probable que la nitroglycérine ait amélioré la microcirculation par le biais d'effets macro et microcirculatoires. Cependant, une des limites est que du fait de l'hypotension qu'ils peuvent induire, les vasodilatateurs sont contre-indiqués dans les recommandations en cas de CC avec une PA systolique  $< 110$  mmHg (4). Une autre limite est l'accoutumance aux dérivés nitrés qui peut se développer dans les 24 heures, mais cette efficacité réduite peut être surmontée en augmentant la dose. Cependant, aucune étude prospective à ce jour n'a évalué les vasodilatateurs tels que la nitroglycérine, en association avec des vasopresseurs tels que la noradrénaline dans le CC. Cette association qui peut sembler contre-intuitive est en cours d'évaluation dans le choc septique en utilisant un analogue de la prostacycline (facteur relaxant dérivé de l'endothélium) (5). Il est à noter que la plupart des données ne montrent pas d'effet délétère de la noradrénaline sur la microcirculation (6), ce qui pourrait s'expliquer en partie par le fait que les capillaires sont constitués d'une seule couche d'épithélium et d'une membrane basale non entourée de muscles lisses.

Dans une étude prospective comparative dans l'ICA sévère, Teboul et al. a montré que le gradient de  $PCO_2$  diminuait lors de l'augmentation de la dose de dobutamine de 0 à  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $p < 0,05$ ), puis augmentait légèrement, mais pas significativement, lorsque la dose était augmentée au-delà (7).

Dans une sous-étude de l'essai IABP-SHOCK II, qui est la première étude randomisée portant directement sur la microcirculation chez les patients atteints de CC, Jung et al. a évalué la densité des capillaires perfusés ( $< 20 \mu\text{m}$ ), la densité des vaisseaux perfusés ( $< 100 \mu\text{m}$ ), la densité totale des capillaires et la densité totale des vaisseaux à l'aide d'un microscope SDF (8). Bien que le BCPIA augmente la PAM et le DC ( $\sim 0,5$  L/min), il n'améliore ni le pronostic ni la microcirculation des patients en CC. En effet, les résultats n'ont révélé aucune différence concernant les paramètres de

microcirculation susmentionnés entre les patients traités avec ou sans BCPIA. Munsterman et al. a même constaté que le BCPIA aggravait la microcirculation chez les patients ayant un CC, en mettant en évidence une augmentation de la PVD des petits vaisseaux après le retrait du BCPIA (9).

Récemment, dans l'essai randomisé SHOCK-COOL, l'hypothermie thérapeutique légère (24 h à 33 °C) chez des patients ayant eu une intervention coronarienne percutanée pour syndrome coronarien aigu compliqué de CC, n'a pas montré de bénéfice substantiel sur la macro (CPI en premier lieu) et la microcirculation (évaluée par vidéomicroscopie sublinguale), ni de bénéfice clinique en termes de survie (10), suggérant l'absence de bénéfice de l'hypothermie légère dans le CC.

A ce jour, il existe très peu de données montrant un bénéfice des médicaments, qu'il s'agisse d'agents inotropes ou vasopresseurs, sur la microcirculation dans les CC (6). Dans une petite étude, l'Enoximone testée chez dix patients avec CC montre une amélioration de la microcirculation (11). Par ailleurs, l'augmentation de la PAM de 65-70 à 80-85 mmHg avec de la noradrénaline chez les patients ayant un SCA avec CC est associée à une amélioration de la microcirculation évaluée par des mesures par NIRS au niveau de la loge thénar (12). Cependant, la plupart de ces patients étaient des CC post-arrêt cardiaque présentant généralement un état de choc différent des CC standards purement cardiogéniques (13,14).

Dans une étude évaluant la microcirculation chez des patients atteints de CC réfractaires et assistés par ECMO-VA, presque tous les paramètres de microcirculation, à l'exception de la densité des petits vaisseaux, se sont améliorés 12 heures après la mise en place de l'ECMO-VA (15). Il est intéressant de noter que dans cette étude, l'incapacité à normaliser rapidement les paramètres de microcirculation au cours des 24 premières heures d'assistance par ECMO-VA, malgré des paramètres de macrocirculation normaux, était associée à la mortalité. En outre, une bonne réponse du débit microcirculatoire visualisé en microscopie à la suite d'une diminution de 50 % du débit de la pompe permettait de prédire de manière fiable le succès du sevrage (16). Ces résultats ont été confirmés dans une étude de Wei et al., mais il a également été identifié que certains patients présentaient paradoxalement une réduction du débit microcirculatoire après une augmentation du débit de l'ECMO-VA (17). De même, l'amélioration de la densité des petits vaisseaux perfusés dans les 24 premières heures de l'initiation d'une ECMO-VA permet de prédire avec précision la mortalité en unité de soins intensifs (18).

En utilisant la technique NIRS, l'augmentation de la PAM de < 60 mmHg à 60-90 mmHg n'a montré aucun bénéfice sur la microcirculation chez les patients atteints de CC sous assistance ECMO-VA (19). De même, l'association d'un BCPIA et d'une assistance ECMO-VA n'a pas eu d'effet bénéfique sur les paramètres de la microcirculation (20). Une étude française a montré que lorsque la

macrocirculation avait déjà été rétablie chez des patients atteints de CC réfractaire sous ECMO-VA, l'augmentation de la dobutamine (au-delà de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou du débit de l'ECMO n'améliorait pas davantage la microcirculation (21), même si elle améliorait la macrocirculation.

Enfin, dans une très petite étude évaluant la microcirculation sublinguale chez six patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et traités par angioplastie coronarienne primaire, l'Impella LP2.5 a amélioré de manière significative les paramètres de la microcirculation par rapport au groupe sans assistance (22). De manière remarquable, la restauration de la microcirculation systémique s'est produite dans les 24 heures suivant la mise en place de l'Impella.

## Références bibliographiques

1. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2004;147(1):91-9.
2. Den Uil CA, Caliskan K, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, van Kuijk JP, et al. Dose-dependent benefit of nitroglycerin on microcirculation of patients with severe heart failure. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1893-9
3. Singh A, Laribi S, Teerlink JR, Mebazaa A. Agents with vasodilator properties in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2017;38(5):317-25
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
5. Legrand M, De Backer D, Depret F, Ait-Oufella H. Recruiting the microcirculation in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):102.
6. Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(12):2004–18.
7. Teboul JL, Mercat A, Lenique F, Berton C, Richard C. Value of the venousarterial PCO<sub>2</sub> gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Crit Care Med.* 1998;26(6):1007–10.
8. Jung C, Fuernau G, de Waha S, Eitel I, Desch S, Schuler G, et al. Intraaortic balloon counterpulsation and microcirculation in cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an IABP-SHOCK II substudy. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(8):679–87
9. Munsterman LD, Elbers PW, Ozdemir A, van Dongen EP, van Iterson M, Ince C. Withdrawing intra-aortic balloon pump support paradoxically improves microvascular flow. *Crit Care.* 2010;14(4):R161
10. Fuernau G, Beck J, Desch S, Eitel I, Jung C, Erbs S, et al. Mild hypothermia in cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Circulation.* 2019;139(4):448–57
11. Den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Nieman K, Struijs A, Jewbali LS, et al. Conventional hemodynamic resuscitation may fail to optimize tissue perfusion: an observational study

on the effects of dobutamine, enoximone, and norepinephrine in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e103978.

12. Perez P, Kimmoun A, Blime V, Levy B. Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation. *Shock*. 2014;41(4):269–74.

13. Jentzer JC, van Diepen S, Henry TD. Understanding how cardiac arrest complicates the analysis of clinical trials of cardiogenic shock. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(9):e006692.

14. Jozwiak M, Bougouin W, Geri G, Grimaldi D, Cariou A. Post-resuscitation shock: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):170.

15. Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, Brechot N, Hekimian G, Lebreton G, et al. Microcirculation evolution in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2020;48(1):e9–17

16. Akin S, Dos Reis MD, Caliskan K, Soliman OI, Guven G, Struijs A, et al. Functional evaluation of sublingual microcirculation indicates successful weaning from VA-ECMO in cardiogenic shock. *Crit Care*. 2017;21(1):265.

17. Wei TJ, Wang CH, Chan WS, Huang CH, Lai CH, Wang MJ, et al. Microcirculatory response to changes in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation pump flow: a prospective observational study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:649263.

18. Kara A, Akin S, Dos Reis MD, Struijs A, Caliskan K, van Thiel RJ, et al. Microcirculatory assessment of patients under VA-ECMO. *Crit Care*. 2016;20(1):34

19. Du Z, Jia Z, Wang J, Xing Z, Jiang C, Xu B, et al. Effect of increasing mean arterial blood pressure on microcirculation in patients with cardiogenic shock supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(1):27–37.

20. Petroni T, Harrois A, Amour J, Lebreton G, Brechot N, Tanaka S, et al. Intra-aortic balloon pump effects on macrocirculation and microcirculation in cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation\*. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2075–82.

21. Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, Lebreton G, Brechot N, Barhoum P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow or dobutamine to improve microcirculation during ECMO for refractory cardiogenic shock. *J Crit Care*. 2022;71:154090.



22. Lam K, Sjauw KD, Henriques JP, Ince C, de Mol BA. Improved microcirculation in patients with an acute ST-elevation myocardial infarction treated with the Impella LP25 percutaneous left ventricular assist device. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(5):311–8

## Partie IV : Conclusion

Le choc cardiogénique (CC) se caractérise par une altération du débit cardiaque entraînant une hypoperfusion des organes. Il s'agit de la forme la plus grave d'insuffisance cardiaque aiguë, dont l'étiologie principale est restée pendant longtemps l'infarctus du myocarde, cependant les causes non-ischémiques sont désormais plus fréquentes. Sa physiopathologie classique comprend une dysfonction systolo-diastolique du cœur, une congestion pulmonaire et veineuse, ainsi que le développement d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). La prise en charge du CC repose principalement sur le traitement de l'étiologie sous-jacente mais aussi sur des mesures symptomatiques telles que la déplétion hydrosodée la plupart du temps, le soutien vasopresseur/inotrope, la ventilation mécanique et, dans certains cas extrêmes, la mise en place d'une assistance circulatoire mécanique extracorporelle de courte durée.

Le suivi de la prise en charge du CC repose sur la surveillance hémodynamique de la macrocirculation en se basant sur des paramètres tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne, la fraction d'éjection du ventricule gauche, l'index cardiaque (IC), la saturation veineuse centrale en oxygène ou l'indice de puissance cardiaque. Cependant, des études récentes ont montré que les paramètres hémodynamiques dérivés de la microcirculation étaient encore plus fiables pour prédire le pronostic des patients atteints de CC. En effet, certaines études ont révélé que jusqu'à 45 % des patients décédant de CC présentaient un IC normalisé (c'est-à-dire  $> 2,2 \text{ L/min/m}^2$ ), ce qui indique que l'optimisation des paramètres macrocirculatoires n'est pas suffisante à elle seule.

La microcirculation est le réseau vasculaire terminal de la circulation systémique, composé de microvaisseaux de diamètre inférieur à  $20 \mu\text{m}$ , comprenant les artérioles, les capillaires et les veinules. Elle représente la plus grande surface vasculaire de l'organisme et est essentielle pour le transfert de l'oxygène et des nutriments vers les tissus. Tout comme la macrocirculation, la microcirculation peut être gravement altérée au cours du CC, même lorsque la macrocirculation est restaurée.

L'évaluation directe de la microcirculation peut être réalisée au chevet du patient à l'aide de vidéomicroscopes portables permettant d'observer la microcirculation sublinguale. D'autres dispositifs utilisant la spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS) ou l'imagerie laser Doppler cutanée permettent également une évaluation, mais leur disponibilité reste limitée. De plus, les atteintes de la microcirculation peuvent également être évaluées indirectement, de manière un peu plus approximative par la variation du taux de lactate artériel, mais aussi grâce à des marqueurs traditionnels tels que le temps de recoloration cutanée (TRC), la présence de marbrures cutanées, la froideur des extrémités ou la différence artério-veineuse en  $\text{PCO}_2$  ( $\Delta\text{PCO}_2$ ), également appelée gap  $\text{PCO}_2$ .

L'étude Microshock, une étude observationnelle multicentrique menée aux CHU de Strasbourg et de Nancy, avait pour objectif d'évaluer la microcirculation chez 61 patients atteints de CC d'étiologies diverses. Les données macro- et microcirculatoires ainsi que les données biologiques ont été collectées à plusieurs reprises au cours des premières 48 heures (à H0, H6, H12 et H24). Ces données ont ensuite été évaluées en lien avec un critère de jugement composite comprenant la mortalité et/ou la nécessité d'une assistance circulatoire de type ECMO veino-artérielle à 90 jours.


Les résultats de l'étude ont démontré une association statistiquement significative entre les paramètres microcirculatoires et les données pronostiques. Parmi ces marqueurs évaluant indirectement la microcirculation, le TRC étaient plus performant que le score de marbrure, le gradient entre la température des extrémités et température centrale et que le  $\Delta\text{PCO}_2$ . Le TRC était systématiquement prolongée à tous les moments évalués chez les patients en CC ayant une évolution défavorable. Il est à noter que le TRC n'était pas corrélé avec les paramètres macro-circulatoires, mais qu'il l'était avec les autres paramètres de la microcirculation. Enfin, l'ajout du TRC à l'un des scores pronostiques les plus reconnus dans le CC (le CardShock Score) permettait d'améliorer encore la prédiction du devenir des patients, avec une aire sous la courbe de 0,93.

Le TRC est un outil simple, non invasif permettant d'évaluer en temps réel la microcirculation chez le patient en CC. Des recherches prospectives supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et déterminer la meilleure façon de l'intégrer dans la prise en charge précoce des patients en état de choc cardiogénique.

VU et approuvé  
Strasbourg, le 2 JUIL. 2023  
Le Doyen de la Faculté de  
Médecine, Médecine et Sciences de la Santé  
Professeur Jean SIBILLA



VU  
Strasbourg, le 19 juin 2023  
Le président du jury de thèse  
Professeur MEZIANI



Professeur F. MEZIANI  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
HÔPITAL CLAUDES ARIÉS DE STRASBOURG  
Avenue hospitalière  
Service de Médecine Intensive - Réanimation  
Tél : 03 88 53 24 34 - Fax : 03 88 55 18 99  
Email : fmezian@chru-strasbourg.fr  
N° APPEL : 202245520

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maieutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : AMETO Prénom : Antoine

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur :

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

À Strasbourg, le 29/05/2023

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

**Résumé :**

Le système cardiovasculaire se divise en deux parties, une première constituée par l'ensemble des gros vaisseaux et des moyens vaisseaux réalisant la fonction conductive de la circulation et assuré par le débit cardiaque. La seconde partie correspond au réseau vasculaire terminal, composé des vaisseaux au diamètre inférieur à 20  $\mu\text{m}$ . Cette partie remplit une fonction de conduction et de diffusion permettant la délivrance de l'oxygène aux tissus. Dans tout état de choc, la macrocirculation et la microcirculation deviennent pathologiques. Si la microcirculation est largement étudiée dans les états de choc septique, l'atteinte microcirculatoire du choc cardiogénique reste peu explorée. Nous proposons dans ce travail une revue de la littérature sur l'atteinte microcirculatoire en situation de choc cardiogénique puis nous présenterons une étude menée au CHU de Strasbourg et Nancy en milieu intensiviste sur l'étude des paramètres clinico-biologiques microcirculatoires et leur valeur pronostic.

---

Rubrique de classement : Médecine Intensive-Réanimation

---

Mots-clés : microcirculation, choc cardiogénique, temps de recoloration cutanée, marbrure, ECMO veino-artérielle, CardShock Score

---

Président : Monsieur le Professeur Ferhat MEZIANI, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

**Asseseurs :**

Madame la Professeure Julie HELMS, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Monsieur le Professeur Vincent CASTELAIN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Monsieur le Docteur Cyril AUGER, Docteur en Biologie, PhD, HDR

---

Adresse de l'auteur : 4 rue des orphelins, 67000 Strasbourg