

# Exploration de la perfusion tissulaire microcirculatoire au cours du choc septique

## Exploration of Microcirculatory Blood Flow During Septic Shock

G. Hariri · J. Joffre · G. Dumas · J.-R. Lavoisier · N. Bigé · J.-L. Baudel · B. Guidet · E. Maury · H. Ait-Oufella

© SRLF et Lavoisier SAS 2018

**Résumé** Au cours des infections graves, les travaux chez l'animal et chez l'homme ont mis en évidence une altération de la perfusion microcirculatoire à l'origine des défaillances viscérales et potentiellement du décès. La sévérité des anomalies microcirculatoires ainsi que leur persistance sont des facteurs prédictifs de mortalité indépendamment du débit cardiaque ou de la pression artérielle. Il est donc indispensable de développer des outils permettant d'évaluer la perfusion microcirculatoire au lit du malade. De nombreux travaux au cours du sepsis suggèrent que l'analyse de la perfusion cutanée au travers de sa température (et/ou du gradient), du temps de recoloration cutané, de l'étendue des marbrures et de l'indice de perfusion périphérique constitue un outil simple qui permet au réanimateur une évaluation rapide des anomalies microcirculatoires.

**Mots clés** Choc septique · Microcirculation · Temps de recoloration cutanée · Gradient de température · Indice de perfusion périphérique · Marbrures

**Abstract** Animal and human studies have documented alterations of microcirculatory blood flow during serious infections, potentially leading to lethal organ damages. Both severity and persistence of microcirculatory disorders are

predictive factors for mortality, independently of cardiac output or arterial pressure. Several tools derived from skin analysis have been developed, allowing clinicians to quickly evaluate the peripheral perfusion including the temperature gradient, the capillary refill time, the extent of mottling and the peripheral perfusion index. In this review, we have reported that these bedside non-invasive parameters represent interesting tools for risk stratification in septic patients, being related to organ failure severity and predictive of mortality.

**Keywords** Septic shock · Microcirculation · Capillary refill time · Temperatures gradient · Peripheral perfusion index · Mottling

## Introduction

Les infections graves constituent l'un des principaux motifs d'admission en réanimation et sont responsables de plus de cinq millions de décès chaque année dans le monde [1]. Le sepsis est défini comme une réponse de l'organisme à un agent infectieux entraînant une dysfonction d'organe. Lorsque la dysfonction d'organe menace le pronostic vital, on parle alors de choc septique [2]. Les recommandations concernant la prise en charge initiale du sepsis insistent sur une identification, une évaluation ainsi qu'un traitement rapide associant une antibiothérapie précoce, une expansion volémique et l'utilisation de vasopresseurs. Au cours des deux dernières décennies, les différentes études ont permis une légère amélioration du pronostic des patients septiques, mais elles ont surtout apporté un éclairage physiopathologique nouveau. Les anomalies microcirculatoires ont notamment été identifiées comme la principale cause de l'hypoperfusion tissulaire et des défaillances viscérales. Ces anomalies sont associées à une mortalité importante au cours du choc septique malgré la correction de paramètres hémodynamiques globaux [3]. Un des nombreux défis dans la prise en charge du sepsis repose sur l'évaluation de ces anomalies microcirculatoires au lit du malade.

---

G. Hariri · J. Joffre · G. Dumas · J.-R. Lavoisier · N. Bigé · J.-L. Baudel · B. Guidet · E. Maury · H. Ait-Oufella (✉)  
Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, F-75571 cedex 12, France  
e-mail : hafid.aitoufella@aphp.fr

G. Dumas · J.-R. Lavoisier · B. Guidet · E. Maury · H. Ait-Oufella  
Université Pierre-et-Marie-Curie-Paris-VI, Sorbonne Universités, F-75012 Paris, France

B. Guidet · E. Maury  
Inserm U1136, F-75012 Paris, France

H. Ait-Oufella  
Inserm U970, centre de recherche cardiovasculaire de Paris (PARCC), F-75015 Paris, France

L'objectif de cette revue est d'évaluer dans le cadre du sepsis si les paramètres de perfusion tissulaire périphérique permettent d'estimer la sévérité des défaillances d'organes d'une part et de prédire le pronostic des patients d'autre part. Enfin, nous avons analysé les données disponibles concernant l'utilisation de ces paramètres dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une infection grave.

## Anomalies microcirculatoires au cours du choc septique

La microcirculation est composée d'un réseau de petits vaisseaux ( $< 100 \mu\text{m}$ ) comprenant des artérioles responsables du tonus vasculaire, des capillaires où se font les échanges puis des veinules, siège de la perméabilité vasculaire et des interactions leucocytaires. Au cours du sepsis, la réponse inflammatoire systémique exagérée entraîne une dysfonction endothéliale, notamment au niveau microcirculatoire, qui se traduit par une altération du tonus vasculaire, une activation de la coagulation et une augmentation des interactions leucoplaquettaires [4]. L'ensemble de ces anomalies provoque une réduction du flux sanguin microcirculatoire, une diminution du transport en oxygène et une souffrance hypoxique tissulaire, première étape du syndrome de défaillance multiviscérale. À cette diminution de la perfusion microcirculatoire s'ajoute une hétérogénéité de perfusion, principalement liée à une dérégulation de la NO synthase endothéliale (eNOS) inductible. Cette expression anarchique de l'eNOS inductible entraîne, selon le territoire vasculaire, un shunt pathologique par surproduction de monoxyde d'azote, un médiateur puissamment vasodilatateur [5].

Le développement d'outils morphologiques de précision d'abord en recherche fondamentale [6] puis en recherche clinique nous a permis récemment d'identifier et de caractériser les désordres de la perfusion microcirculatoire, parallèlement aux paramètres hémodynamiques plus globaux [7]. Ces anomalies microcirculatoires ont été retrouvées au cours du choc septique et identifiées comme facteurs de risque de mortalité indépendamment de la pression artérielle ou du débit cardiaque [8,9].

L'ensemble de ces résultats doit nous inciter à développer, à côté de la surveillance des paramètres hémodynamiques globaux, des outils d'évaluation de la fonction microcirculatoire. Bien que la vidéomicroscopie (*orthogonal polarization spectral* [OPS] ou *sidestream dark-field imaging* [SDF]) permette de visualiser directement la perfusion microcirculatoire, elle reste difficile à utiliser au chevet du patient, car elle nécessite des compétences particulières et une analyse informatique différée [10]. En revanche, les indices de perfusion tissulaire qui suivent l'évolution du flux microcirculatoire sont plus faciles à utiliser dans la pratique clinique [3,11]. En 2014, plusieurs experts européens ont

d'ailleurs recommandé d'intégrer certains paramètres d'hyperfusion dans la définition du choc [12].

## La peau comme organe d'exploration microcirculatoire

La peau est, depuis longtemps, considérée comme un organe informatif au cours des états de choc. C'est un organe facilement accessible et richement vascularisé, de telle sorte que les anomalies microcirculatoires locales peuvent être facilement mises en évidence par des modifications de la température et/ou de la couleur cutanée.

### Température

#### *Température cutanée*

Il y a 60 ans, Ebert et Stead décrivaient déjà des anomalies cutanées au cours des états de choc septique et parlaient de la peau « pâle, souvent couverte de sueur » [13]. Altemeier et Cole notaient qu'une peau humide et fraîche chez les patients septiques était un indice pronostique péjoratif [14]. Plus récemment, Thompson et al. ont identifié la froideur des extrémités comme le signe clinique le plus fréquent dans les 12 premières heures d'un sepsis à méningocoque sur une cohorte de 448 enfants et adolescents [15].

En réanimation chirurgicale, la température froide des extrémités perçue par le médecin était associée à une saturation veineuse centrale significativement plus basse ( $60,2 \pm 4,4$  vs  $68,2 \pm 7,8$  % ;  $p < 0,05$ ) et à un taux de lactate plus élevé ( $4,7 \pm 1,5$  vs  $2,2 \pm 1,6$  mmol/l ;  $p < 0,05$ ) par rapport aux patients dont la peau était perçue comme chaude [16]. Ces données sont intéressantes, mais le caractère purement subjectif de l'évaluation de la température des extrémités limite son utilisation.

#### *Gradient de température*

Afin de s'affranchir de l'appréciation subjective de la température cutanée et de l'influence de la température ambiante sur la température cutanée, plusieurs équipes ont travaillé sur le gradient de température au cours des états de choc, en particulier entre la température cutanée périphérique (index ou orteil) et la température ambiante [17], entre la température corporelle centrale (vésicale ou rectale) et la température cutanée périphérique [18] ou enfin entre la température mesurée au niveau de l'avant-bras et celle au niveau de l'index [19].

La valeur pronostique des différents gradients de température chez les patients de réanimation est bien documentée. Il y a plus de 40 ans, Joly et Weil ont rapporté que le gradient de température entre le gros orteil et la température ambiante, mesuré trois heures après l'admission, était

différent en fonction de l'évolution. Les non-survivants avaient un gradient moyen de 0,95 °C, alors que les patients survivants avaient un gradient de 3,4 °C [17]. Sur une cohorte prospective de 50 patients de réanimation, dont 26 chocs septiques, Lima et al. ont observé que les patients dont le gradient de température avant-bras-index et central-périphérique était élevé aggravait leurs défaillances d'organes au cours des 48 premières heures [19]. A contrario, la normalisation du gradient de température centrale-périphérique (< 7 °C) dans les six premières heures de la réanimation prédit la correction ultérieure de l'hyperlactatémie [20].

Plus récemment, dans une étude prospective ayant inclus 103 patients avec une infection grave, Bourcier et al. ont rapporté un gradient de température centrale-périphérique plus élevé (12,5 [9,2 ; 13,8] vs 6,9 [3,4 ; 12,0] °C ;  $p < 0,001$ ) et un gradient de température périphérique-ambiante plus bas (1,2 [-0,3 ; 5,2] vs 6,0 [0,6 ; 9,5] °C ;  $p < 0,001$ ) chez les patients en choc septique par rapport aux patients ayant un sepsis. De plus, chez les patients sous vasopresseurs, une diminution du gradient de température périphérique-ambiante était associée de manière indépendante à la mortalité en réanimation (OR : 0,7 [0,5 ; 0,9] ;  $p < 0,001$ ) [21].

### Gradient de température et débit cardiaque

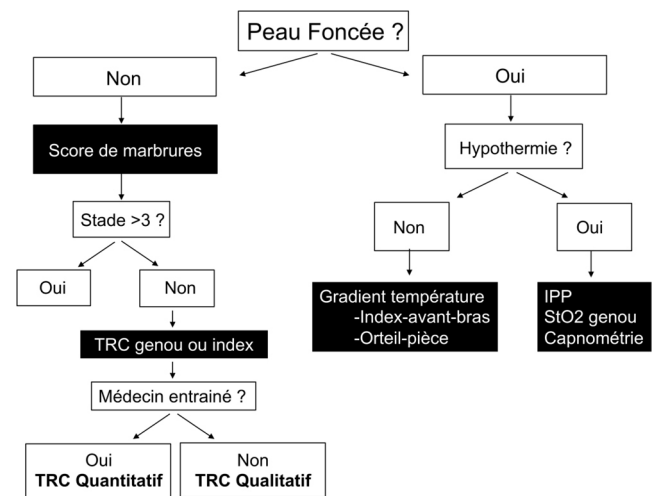
La relation entre le débit cardiaque, un indice hémodynamique global, et le gradient de température, reflétant plutôt la perfusion tissulaire, n'est pas clairement établie. Alors que Joly et Weil ont montré une corrélation positive ( $r = 0,71$ ) entre le gradient de température (centrale-périphérique) et le débit cardiaque, d'autres auteurs comme Bailey et al. n'ont pas retrouvé cette relation [22]. La population étudiée, et plus précisément le type d'insuffisance circulatoire analysée, pourrait expliquer ces discordances. D'ailleurs, Vincent et al. ne trouvaient pas de corrélation entre l'index cardiaque et le gradient de température périphérique-ambiante au cours du choc septique, alors qu'ils observaient une relation significative au cours du choc cardiogénique [23].

*En résumé, le caractère « froid » des extrémités est un signal simple pour identifier les patients les plus sévères. En l'absence d'hypothermie, les gradients entre l'index et l'avant-bras et entre les orteils et l'air ambiant fournissent des informations quantitatives reproductibles. Ils sont utilisables chez tous les patients, y compris ceux ayant une peau foncée, à l'admission et pendant le suivi (Fig. 1).*

### Temps de recoloration cutanée

#### Définition

Le temps de recoloration cutanée (TRC) mesure le temps nécessaire à la recoloration de la peau après application d'une pression au niveau d'un tissu mou, en général l'index



**Fig. 1** Stratégie proposée pour évaluer la perfusion tissulaire périphérique au lit du patient au cours du sepsis. TRC : temps de recoloration cutanée ; IPP : indice de perfusion périphérique

ou le genou, et renseigne sur la perfusion cutanée et donc sur le statut microcirculatoire. Il s'agit d'un outil séduisant facilement utilisable au lit du patient.

La plupart des travaux sur le TRC ont été effectués en pédiatrie. La mesure visuelle du TRC, associée à d'autres signes cliniques « classiques » (tachycardie, sécheresse des muqueuses...), aide au diagnostic clinique de déshydratation chez l'enfant [24]. Dans les pathologies aiguës et fréquentes comme la gastroentérite et l'accès palustre, le TRC constitue un outil intéressant de tri des patients les plus graves [25].

#### Mesure du TRC

Dans une étude « un jour donné » aux Pays-Bas avec 458 investigateurs et 1 734 patients admis aux urgences, Alsmas et al. ont testé la concordance interobservateur du TRC au niveau de l'index. Avec un seuil de recoloration normal fixé à moins de quatre secondes après une pression de 15 secondes, les auteurs retrouvaient une reproductibilité médiocre, avec un coefficient kappa à 0,32 (IC 95 % : [0,24–0,41]) [26]. Cependant, l'étude était réalisée avec des infirmières, des étudiants et des médecins sans réelle formation préalable. Dans un centre entraîné sur des patients en choc septique, Ait-Oufella et al. ont retrouvé une très bonne reproductibilité de la mesure du TRC, avec une concordance interobservateur à 80 % (73–86) au niveau de l'index et à 95 % (93–98) au niveau du genou [27]. Lorsque la mesure du TRC est automatisée grâce à un outil informatique, sa performance diagnostique augmente considérablement [28].

#### TRC et pronostic

Aucune corrélation n'a été clairement identifiée entre le TRC et le débit cardiaque, que ce soit en pédiatrie ou chez

les adultes [22,29]. Avec un seuil à 4,5 au niveau de l'index, Lima et al. ont rapporté chez les patients de réanimation une relation positive entre un TRC allongé et l'hyperlactatémie. Ils ont également montré que l'allongement du TRC était significativement associé à un score SOFA plus élevé et donc à un nombre d'organes lésés plus important [19]. Ait-Oufella et al. ont étudié la valeur prédictive du TRC six heures après l'admission en réanimation chez 59 patients en choc septique. L'allongement du TRC était prédictif de la mortalité à j14, avec une aire sous la courbe (ASC) à 84 % (75–94) pour la mesure au niveau de l'index et une ASC à 90 % (83–98) au niveau du genou. Un seuil à 2,4 secondes au niveau de l'index prédisait la mortalité, avec une sensibilité à 82 % (IC 95 % : [60–95]) et une spécificité à 73 % (IC 95 % : [56–86]). Au niveau du genou, un seuil à 4,9 secondes prédisait la mortalité à j14, avec une sensibilité à 82 % (IC 95 % : [60–95]) et une spécificité à 84 % (IC 95 % : [68–94]) [27]. Sur une population de patients en choc septique, Hernandez et al. ont montré que la normalisation du TRC, définie comme une valeur inférieure à quatre secondes entre h0 et h6, prédisait la correction de l'hyperlactatémie à h24 [20].

*En résumé, le TRC, utilisé comme variable qualitative (allongé ou non), est un outil fiable permettant d'identifier les patients les plus graves en réanimation. La mesure qualitative du TRC devrait être réservée aux praticiens entraînés chez les patients avec une peau claire (Fig. 1).*

## Marbrures

Les marbrures, faciles à identifier cliniquement, correspondent à une coloration violacée hétérogène de la peau. Elles débutent généralement au niveau des genoux et s'étendent en périphérie. Les marbrures ont été largement décrites et enseignées dans les écoles de médecine comme un signe de choc. Il y a plus de 40 ans, Vic-Dupont et al. décrivaient déjà la séméiologie des patients en choc septique et notaient la présence fréquente de marbrures au niveau des genoux (65 %) [30].

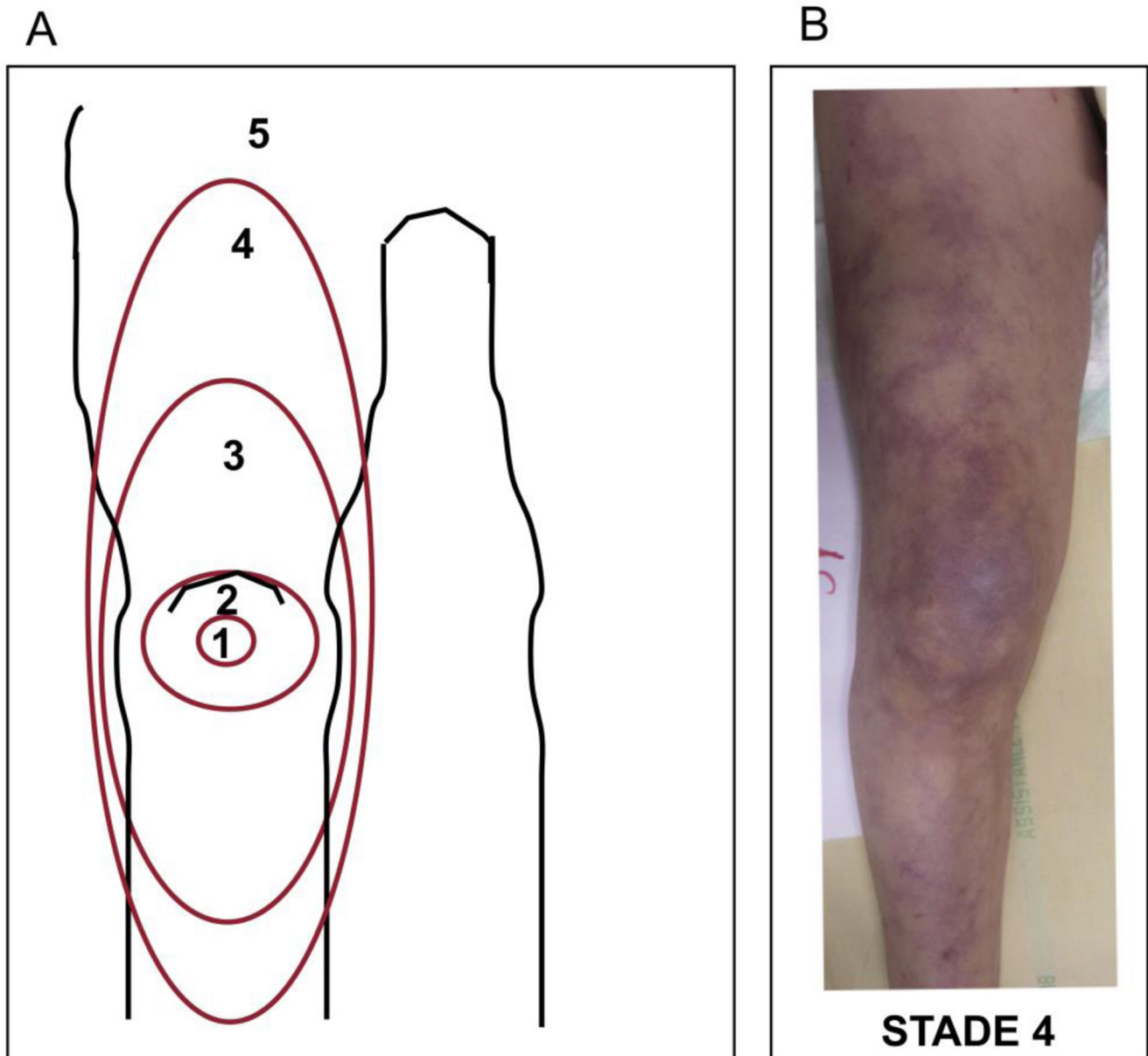
## Score de marbrures

Les marbrures apparaissent habituellement au niveau des membres inférieurs, plus précisément au niveau des genoux et s'étendent en cas de persistance ou d'aggravation de l'insuffisance circulatoire. À partir de ces observations, Ait-Oufella et al. ont développé un score clinique semi-quantitatif de marbrures (de 0 à 5) fondé sur l'extension de ces placards violacés depuis le centre de la rotule vers la périphérie des membres inférieurs (Fig. 2). Le coefficient kappa était à 0,87 (IC 95 % : [0,72–0,97], illustrant une excellente reproductibilité interobservateur de ce score clinique [31]. Jusqu'à une période récente, la physiopatho-

logie des marbrures était méconnue. Afin d'étudier les mécanismes responsables de ces anomalies cutanées, des observations cliniques ont été couplées avec une imagerie par laser Doppler permettant de cartographier la perfusion cutanée au niveau des zones marbrées chez des patients en choc septique. Les auteurs ont montré que l'indice de perfusion cutané était inversement proportionnel au score de marbrures ; autrement dit, plus les marbrures étaient étendues et plus la perfusion cutanée était altérée. De plus, l'évolution du score de marbrures au cours de la réanimation était positivement corrélée à l'évolution de la perfusion cutanée dans le même territoire (Fig. 3) [32]. Ces données suggèrent donc que les marbrures sont la traduction clinique d'une hypoperfusion cutanée. En revanche, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette hypoperfusion sont méconnus. Certains auteurs suggèrent que cette hypoperfusion serait due à une vasoconstriction microcirculatoire induite par une hyperactivation sympathique, principal mécanisme de régulation vasculaire au niveau cutané. Récemment, Bourcier et al. ont émis l'hypothèse que cette altération du flux microcirculatoire cutané était liée à une dysfonction endothéliale locale, bien décrite dans d'autres organes au cours du sepsis [33] et du choc septique [34]. En utilisant un système combinant laser Doppler et iontophorèse à l'acétylcholine [35], ils ont mesuré simultanément la fonction endothéliale chez des patients ayant une infection grave, au niveau de zones de marbrures du genou et au niveau de la peau saine de l'avant-bras. Les auteurs ont observé une réponse endothéliale très altérée dans les zones de marbrures par rapport aux zones de peau saine. De plus, la dysfonction endothéliale était significativement plus marquée chez les patients non survivants par rapport aux survivants (Fig. 4).

## Valeur pronostique des marbrures

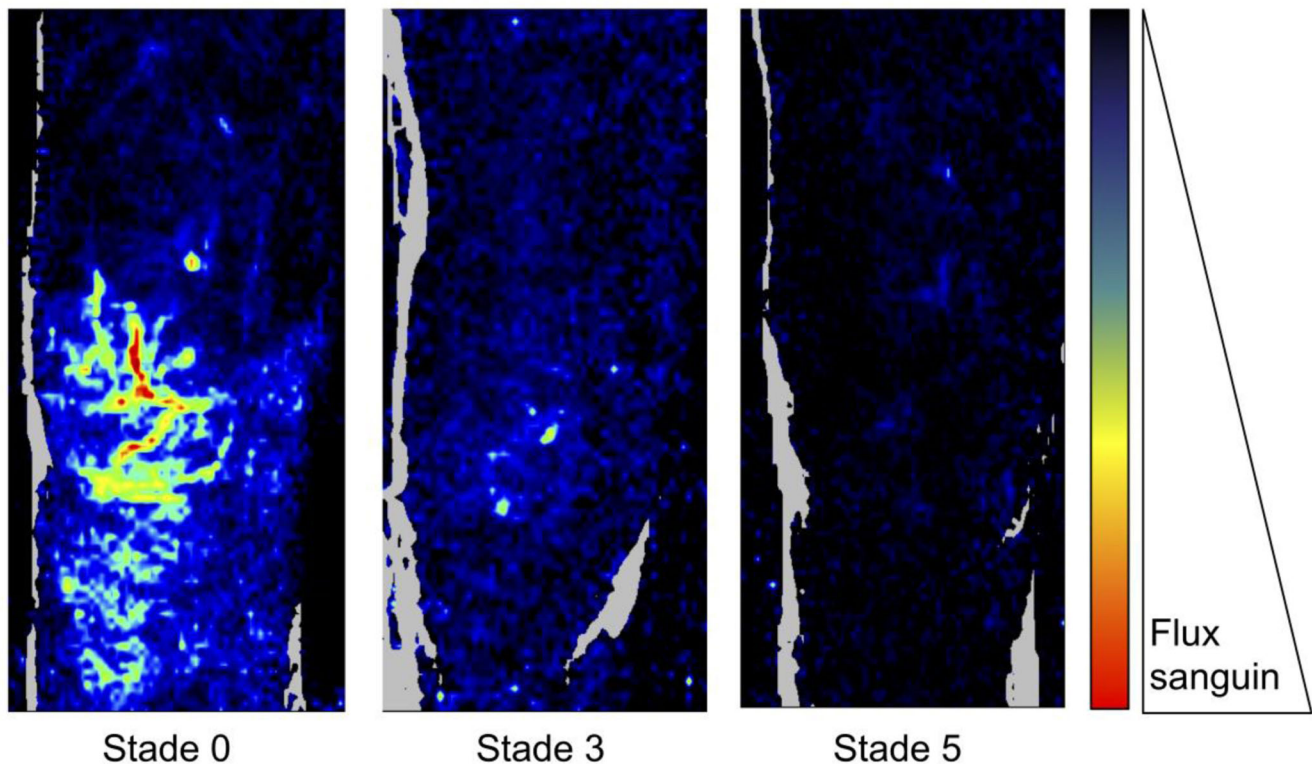
Dans le cadre d'une étude prospective observationnelle menée sur 60 patients admis pour choc septique, Ait-Oufella et al. ont montré que le score de marbrures mesuré six heures après la réanimation était un facteur pronostique de décès au 14<sup>e</sup> jour. En analyse univariée, l'odds ratio de mortalité à j14 était de 16 (IC 95 % : [4–81]) pour les stades 2–3 et de 74 (IC 95 % : [11–1 568]), pour les stades 4–5. La mortalité était d'autant plus précoce que le score de marbrures à h6 était élevé, survenant dans les 12 à 24 premières heures pour les stades 4–5, dans les 24 à 72 heures pour les stades 2–3 et au-delà de 72 heures pour les rares décès des patients ayant un score à 0 ou 1 (courbes de Kaplan-Meier,  $p < 0,0001$ ). De façon intéressante, le débit cardiaque (OR : 1,4 ; IC 95 % : [0,5–4,1] ;  $p = 0,53$ ) et la pression artérielle (1,9 ; IC 95 % : [0,4–10,9] ;  $p = 0,43$ ) n'étaient pas associés au pronostic, confirmant encore une fois la discordance qui existe entre les paramètres microcirculatoires et macrocirculatoires [31]. Par contre, il existait,



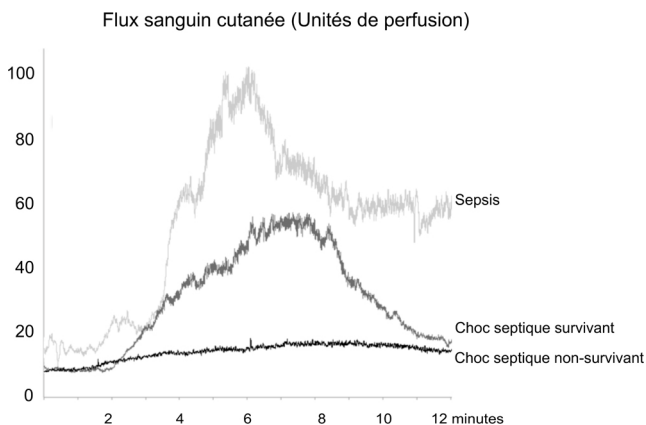
**Fig. 2** A. Le score de marbrures (0 à 5) est fondé sur l'extension de la zone de marbrures de la peau sur les membres inférieurs. Score 0 : pas de marbrure ; score 1 : petite zone de marbrures (taille de la pièce) localisée au centre du genou ; score 2 : zone de marbrures qui ne dépasse pas le bord 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 et score 5 : sinon. B. Exemple de score de marbrures (adapté d'Ait-Oufella et al. [31] avec la permission des auteurs)

dans ce travail, une relation positive entre le score de marbrures et le taux de lactate à la sixième heure et une relation négative entre le score de marbrures et la diurèse des six premières heures. Autrement dit, plus les patients étaient « marbrés », plus le taux de lactate artériel était élevé et plus la diurèse était faible. De plus, il existait une corrélation positive entre le score de marbrures et le TRC au genou. Chez les patients avec un score de marbrures entre 0 et 3, le TRC permettait d'affiner la prédiction de décès, car les

non-survivants avaient un TRC significativement plus allongé que les survivants. Une équipe sud-américaine a confirmé ces résultats sur une cohorte prospective de 97 patients en choc septique. La mortalité était de 100 % pour un score de marbrures supérieur à 4, de 77 % pour un score de 2–3 et enfin de 45 % pour un score inférieur ou égal à 1 [36]. Preda et al. ont également retrouvé une bonne valeur prédictive du score de marbrures pour la mortalité à j28 chez des patients ayant un sepsis et ne recevant pas de



**Fig. 3** Exemples de perfusion cutanée évaluée par imagerie Doppler laser dans la région du genou selon le score de marbrures. La perfusion cutanée est d'autant plus faible que les marbrures sont étendues (adapté d'Ait-Oufella et al. [32] avec la permission des auteurs)



**Fig. 4** Exemples de mesures du débit sanguin microcirculatoire cutané de base et après stimulation à l'acétylcholine chez trois patients (sepsis, choc septique survivant et choc septique non-survivant) au niveau du genou (adapté de Bourcier et al. [35] avec la permission des auteurs)

vasopresseurs [37]. L'intérêt pronostique des marbrures ne se limite pas aux infections graves. Coudroy et al. ont montré sur une cohorte non sélectionnée de patients de réanimation ( $n = 791$ ) que la présence de marbrures au-dessus du genou ( $> \text{stade } 2$ ) pendant le séjour en réanimation constituait un facteur de risque indépendant de mortalité (OR : 3,29 [2,08–5,19] ;  $p < 0,0001$ ) [38].

Dans son travail princeps, Ait-Oufella et al. ont décrit que les marbrures étaient plus fréquentes chez les patients vasculaires par rapport aux patients sans antécédent athéromotique. En revanche, après ajustement sur cette comorbidité, le score de marbrures restait significativement associé à la mortalité à j14 [31]. Dans une autre étude, Galbois et al. ont rapporté que le score de marbrures était également prédictif de la mortalité chez les patients cirrhotiques admis pour un choc septique [39].

*En résumé, le score de marbrures est un outil semi-quantitatif reproductible qui permet d'identifier les patients les plus sévères au cours du sepsis et du choc septique. Il est utilisable uniquement chez les patients dont la peau est claire. Chez les patients avec un score inférieur à 4, la mesure combinée du TRC permet d'affiner la prédiction du risque de décès.*

### Indice de perfusion périphérique

L'indice de perfusion périphérique (IPP) est défini par le rapport entre la portion pulsatile et la portion non pulsatile de l'onde de pouls mesurée par pléthysmographie. L'IPP nous renseigne sur le tonus vasculaire périphérique ; la portion pulsatile diminue en cas de vasoconstriction et augmente en cas de vasodilatation [40]. La valeur dite « normale » de l'IPP est difficile à définir, mais chez des

volontaires sains sans anomalie de perfusion périphérique (TRC à l'index < 2 secondes et gradient de température centrale-périphérique < 7 °C), Lima et al. ont rapporté une valeur médiane d'IPP de 1,4 (0,7–3) [41]. La diminution de l'IPP est également un marqueur précoce d'hypovolémie [42]. Dans une étude observationnelle aux urgences, l'IPP n'était pas différent entre les patients admis à l'hôpital et ceux ne nécessitant pas une hospitalisation, suggérant qu'il n'est pas un bon outil de triage [43]. En réanimation, sur une cohorte de 50 patients, Lima et al. ont retrouvé un IPP significativement plus bas chez les patients ayant une altération de la perfusion périphérique (0,7 vs 2,3 ;  $p < 0,01$ ) [11]. He et al. ont montré que l'IPP était altéré chez les patients en choc septique par rapport à des sujets témoins en postopératoire de chirurgie programmée (1,37 vs 2,58 ;  $p < 0,05$ ), surtout chez les non-survivants ( $0,6 \pm 0,86$  vs  $1,95 \pm 1,5$  ;  $p < 0,0001$ ). Dans cette étude, en choisissant un seuil à 0,2, l'indice de perfusion prédisait la mortalité en réanimation avec une ASC de 84 % (0,69–0,96), une sensibilité de 65 % et une spécificité de 92 % [44].

### Spectroscopie infrarouge

Le système de spectroscopie infrarouge (NIRS) est une technique non invasive permettant de mesurer la saturation en hémoglobine (StO<sub>2</sub>) au niveau de la microcirculation cutanée (jusqu'à 14 mm de profondeur). L'hémoglobine réfléchit la lumière proche infrarouge du système NIRS en fonction de sa saturation en oxygène (oxyhémoglobine : 810 nm ; désoxyhémoglobine : 680 nm) ; le ratio entre désoxyhémoglobine et oxyhémoglobine reflète la saturation tissulaire en oxygène. Le système NIRS permet une évaluation en temps réel de l'état microcirculatoire des patients, indépendamment de la couleur de peau. Creteur et al. ont montré que chez les patients en choc septique la StO<sub>2</sub> au niveau de l'éminence thénar était significativement plus basse [45] par rapport à celle des patients n'ayant pas d'infection. Cependant, la valeur pronostique de la StO<sub>2</sub> à l'éminence thénar reste débattue. Sur une cohorte de 43 patients, Payen et al. n'ont pas trouvé de différence de StO<sub>2</sub> à l'éminence thénar entre survivants et non-survivants [46], alors que Leone et al. ont observé une StO<sub>2</sub> significativement plus basse chez les patients non survivants (73 % [68–82] vs 84 % [81–90] ;  $p = 0,02$ ) [47]. Cependant, dans cette dernière étude, la distribution très large des valeurs de StO<sub>2</sub> suggère qu'elle n'est pas discriminative à l'échelle individuelle. La mesure de la StO<sub>2</sub> dans d'autres territoires cutanés paraît plus intéressante. Par exemple, Bartels et al. ont montré, après une hypovolémie induite, que la StO<sub>2</sub> au niveau de l'avant-bras diminuait de façon significative, alors que la StO<sub>2</sub> de l'éminence thénar restait inchangée [48]. Ait-Oufella et al. ont montré que la StO<sub>2</sub> mesurée au niveau des genoux était significativement plus basse chez les non-survivants par rapport aux

survivants et qu'elle était corrélée au taux de lactate ( $r = 0,45$  ;  $p < 0,002$ ) et à la diurèse ( $r = 0,35$  ;  $p < 0,02$ ) [49]. Certains auteurs se sont intéressés à des paramètres dynamiques obtenus avec la technologie NIRS et notamment la mesure de la pente de réascension après une épreuve d'hyperhémie postocclusive. Cette approche serait un reflet plus fidèle de la dysfonction microcirculatoire au cours des états de choc. La pente de réascension était diminuée chez les patients septiques par rapport à des patients de réanimation n'ayant pas d'infection [45,46]. Cette diminution était plus profonde chez les patients en choc et ne s'améliorait pas après l'optimisation hémodynamique chez ceux qui sont finalement décédés [51]. Le dispositif n'est plus commercialisé en Europe, mais il reste disponible aux États-Unis.

### Gradients de PCO<sub>2</sub>

L'augmentation du gradient veinoartériel en CO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub>), liée à une accumulation tissulaire de gaz carbonique, est décrite depuis plusieurs années au cours des défaillances circulatoires. Elle traduit un défaut de perfusion tissulaire [52]. Le contenu en CO<sub>2</sub> tissulaire et le gradient correspondant peuvent être mesurés dans différents territoires.

### Tonométrie gastrique

La mesure de la pression partielle en CO<sub>2</sub> au niveau de la lumière digestive est considérée comme un bon reflet de la PCO<sub>2</sub> au niveau de la muqueuse intestinale. En réanimation, Levy et al. ont montré qu'un gradient luminoartériel supérieur à 20 mmHg était un facteur indépendant de mortalité à h24 [53]. Cependant, de nombreux obstacles pratiques (utilisation d'antisécrétoires gastriques, arrêt de la nutrition entérale) et techniques (stabilité du signal) ont limité l'utilisation de la tonométrie gastrique.

### Capnométrie sublinguale

Le CO<sub>2</sub> tissulaire peut être mesuré au niveau sublingual, permettant la mesure du gradient entre le sang artériel et la muqueuse sublinguale, appelé gradient Psl-aCO<sub>2</sub>. Chez des patients en défaillance circulatoire aiguë, Weil et al. ont montré que la pression partielle sublinguale en CO<sub>2</sub> à l'admission était plus élevée chez les non-survivants ( $96,2 \pm 26,6$  mmHg vs  $58,4 \pm 11,3$  mmHg ;  $p < 0,001$ ) [54]. En 2006, Creteur et al. ont comparé la mesure de la perfusion microcirculatoire sublinguale par la technique OPS et le gradient PCO<sub>2</sub> Psl-aCO<sub>2</sub>. Avant infusion de dobutamine, ils ont observé une bonne corrélation entre le gradient PCO<sub>2</sub> Psl-aCO<sub>2</sub> et la proportion de petits vaisseaux perfusés ( $R^2 = 0,80$ ) au niveau sublingual [55]. De plus, la baisse de ce gradient sous dobutamine était inversement corrélée à l'augmentation de la proportion de capillaires perfusés.

### Capnométrie transcutanée

Initialement utilisée en pédiatrie, la capnométrie transcutanée au niveau du lobe de l'oreille (Pc) permet une estimation de la PaCO<sub>2</sub> après un réchauffement cutané entre 42 et 44 °C. Récemment, Vallée et al. ont utilisé cette technique sans réchauffement (électrode à 37 °C) en réanimation adulte. Dans leur étude portant sur des patients en choc septique, le gradient Pc-aCO<sub>2</sub> mesuré à h24 de l'admission était plus élevé chez les non-survivants (29,7 ± 22,5 mmHg vs 10,9 ± 7,3 mmHg ;  $p < 0,001$ ) ; une valeur seuil de Pc-aCO<sub>2</sub> à 16 mmHg discriminait les non-survivants des survivants avec une sensibilité à 83 % et une spécificité à 90 % [56].

*En résumé, l'index de perfusion périphérique, la technologie NIRS appliquée au niveau du genou ou encore la mesure du gradient en CO<sub>2</sub> pourraient être utiles pour évaluer la perfusion tissulaire surtout chez les patients à peau foncée chez qui les outils cliniques sont pris en défaut (Fig. 1).*

### Compartiments macro- et microcirculatoires

Plusieurs travaux décrits plus haut ont souligné la discordance qui existe entre les paramètres macrocirculatoires et la perfusion microcirculatoire. En utilisant l'OPS sublingual chez des patients ayant un choc septique réanimé, De Backer et al. ont étudié l'effet de la dobutamine sur la perfusion microcirculatoire sublinguale. Ils ont observé une augmentation de l'index cardiaque sous dobutamine ainsi qu'une augmentation de la perfusion capillaire. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de relation significative entre les variations de débit sanguin induites par l'agent inotrope et les variations de perfusion sublinguale [57]. Un autre groupe ayant inclus des patients en choc septique avec un index cardiaque préservé (> 2,5/min par mètre carré) et une hyperlactatémie a rapporté que la dobutamine (5 µg/kg par minute) augmentait l'index cardiaque sans modifier ni la densité capillaire ni l'index de flux microcirculatoire sublingual [58]. Dans une méta-analyse regroupant 252 patients, De Backer et al. ont clairement montré que les anomalies de perfusion microcirculatoires étaient prédictives de la mortalité au cours des infections graves, alors que la pression artérielle moyenne ou le débit cardiaque ne l'étaient pas [59]. Cette dissociation entre les compartiments macro- et microcirculatoires est définie par Ince comme « la perte de cohérence hémodynamique », en rapport dans le sepsis avec une hétérogénéité de perfusion des microvaisseaux et des capillaires [60]. Plusieurs études physiopathologiques de faible effectif se sont intéressées à la relation entre le niveau de pression artérielle moyenne et la perfusion microcirculatoire sublinguale en utilisant des doses croissantes de noradréna-

line. À l'état basal, les auteurs ont bien documenté chez des patients en choc septique une très grande hétérogénéité de perfusion tissulaire. En augmentant les doses de noradréna-line, ils ont montré des effets variables sur le flux microcirculatoire qui tantôt s'améliorait tantôt s'aggravait [61]. L'extrême hétérogénéité des altérations microcirculatoires d'une part et la variabilité de la réponse vasculaire aux catécholamines d'autre part doivent nous inciter à analyser les paramètres hémodynamiques globaux avec prudence et les associer à des paramètres de perfusion tissulaire dans notre raisonnement clinique et nos décisions thérapeutiques. Néanmoins, il serait simpliste et probablement faux de séparer complètement ces deux compartiments vasculaires. Dans leur travail sur les marbrures, Ait-Oufella et al. ont observé que l'amélioration de l'état hémodynamique globale au cours des premières heures, fondée sur l'optimisation du remplissage vasculaire et l'utilisation des catécholamines, s'accompagnait de modifications de l'étendue des marbrures. Les patients dont le score de marbrures s'améliorait au cours de la réanimation entre l'admission et la sixième heure avaient un bon pronostic (mortalité à j14 : 3/13), alors que ceux dont le score restait stable ou s'aggravait avaient un pronostic péjoratif (mortalité à j14 : 22/25, test du Chi<sup>2</sup> :  $p = 0 < 0,001$ ) [31]. Ce dernier élément suggère qu'une partie de la dysfonction microcirculatoire est dépendante de l'état hémodynamique global et qu'il est indispensable de l'optimiser, le plus rapidement possible.

Pottecher et al. ont analysé l'effet du remplissage vasculaire sur les paramètres macro- et microcirculatoires en utilisant l'imagerie SDF sublinguale. Ils ont montré que chez des patients « précharge-dépendants » le remplissage (par l'épreuve de lever de jambe passif ou par la perfusion de soluté de remplissage) s'accompagnait d'une augmentation du débit cardiaque et de façon parallèle d'une augmentation de la perfusion microcirculatoire [62]. Cependant, l'effet bénéfique du remplissage sur la perfusion des petits vaisseaux disparaissait pour les états infectieux vus tardivement (> 48 heures du diagnostic), suggérant une « autonomisation » de la maladie microcirculatoire [63]. En sélectionnant les patients éligibles à un remplissage vasculaire sur des critères d'hypoperfusion d'organe (tachycardie, taux de lactate, oligurie, PAM), Pranskunas et al. ont montré que le remplissage était bénéfique chez les patients avec une perfusion microcirculatoire initialement altérée [64], suggérant encore une fois l'importance du monitoring de celle-ci, à tel point que certains auteurs préconisent une stratégie d'expansion volémique guidée par l'appréciation seule de la perfusion microcirculatoire. Van Genderen et al. ont réalisé une étude « preuve de concept » en comparant une stratégie d'expansion volémique fondée sur l'évaluation des paramètres cliniques de perfusion périphérique à une stratégie plus classique fondée sur la mesure de la pression artérielle moyenne, de la pression veineuse centrale et de l'index cardiaque. La



perfusion périphérique était évaluée par le TRC, le gradient de température entre l'avant-bras et l'index, l'IPP et la  $StO_2$ . Sur une cohorte prospective de 30 patients, les auteurs ont montré que la stratégie thérapeutique fondée sur la perfusion tissulaire permettait de réduire le volume de remplissage vasculaire au cours des 72 premières heures de réanimation ( $7\,565 \pm 982$  ml vs  $10\,028 \pm 941$  ml ;  $p = 0,08$ ) et la durée moyenne d'hospitalisation (16 [5–28] vs 43 [8–45] jours ;  $p < 0,05$ ) [65]. Plus récemment, sur une cohorte de 124 patients en sepsis, Lavillegrand et al. ont montré qu'en l'absence de signes d'hypoperfusion périphérique une hypotension artérielle modérée (PAM entre 50 et 65 mmHg) pouvait être tolérée en toute sécurité [66]. Une telle prise en charge « personnalisée » nécessite l'admission en réanimation et une surveillance étroite, mais pourrait permettre de limiter l'utilisation de noradrénaline et de dispositifs invasifs, ayant chacun des effets délétères potentiels. À l'inverse, les patients présentant des signes d'hypoperfusion périphérique ont besoin d'une prise en charge rapide en réanimation et constituent probablement les bons candidats pour des traitements ciblant la microcirculation. Dans une étude randomisée monocentrique et prospective sur des patients en sepsis et en choc septique, Boerma et al. n'ont pas trouvé de bénéfice à l'utilisation de substance vasodilatatrice comme les dérivés nitrés [67]. Cependant, la nitroglycérine était donnée à tous les patients sous vasopresseurs sans distinction, y compris ceux n'ayant pas d'anomalie microcirculatoire patente. A contrario, lorsque les dérivés nitrés sont administrés à des patients avec un TRC allongé et/ou un gradient de température entre l'avant-bras et l'index augmenté, la perfusion périphérique s'améliore [68]. L'efficacité de traitements ciblant la microcirculation chez des patients avec des signes d'hypoperfusion périphérique doit être évaluée à l'avenir dans des essais à plus large échelle.

## Conclusion

Au cours des états infectieux graves, les anomalies microcirculatoires ont été identifiées comme la principale cause de l'hypoperfusion tissulaire et des défaillances viscérales conduisant au décès. Plusieurs outils techniques de vidéomicroscopie ont été développés afin de quantifier précisément ces anomalies, mais ils restent difficiles à utiliser en pratique clinique. Par contre, des éléments cliniques utilisables au lit du patient tels que la température cutanée, le TRC, le score de marbrures ou l'IPP constituent des moyens simples et reproductibles pour évaluer l'état microcirculatoire du patient. Ils constituent des outils pronostiques de mortalité au cours des infections graves. Il convient dorénavant d'évaluer leur intérêt dans la prise en charge thérapeutique des patients.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care T, (2016) Assessment of global Incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193: 259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC, (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315: 762–774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
3. Ait-Oufella H, Bakker J, (2016) Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med* 42: 2070–2072. doi: 10.1007/s00134-016-4250-6
4. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G, (2010) The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 36: 1286–1298. doi: 10.1007/s00134-010-1893-6
5. Ince C, (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9: S13–9
6. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG, (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 5: 1209–1212
7. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL, (2010) Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 36: 1813–1825. doi: 10.1007/s00134-010-2005-3
8. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL, (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 98–104
9. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM, (2007) Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 49(1): 88–98.e2. doi : 10.1016/j.annemergmed.2006.08.021
10. 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, (2018) Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 44: 281–299. doi: 10.1007/s00134-018-5070-7
11. Lima A, Bakker J, (2015) Clinical assessment of peripheral circulation. *Curr Opin Crit Care* 21: 226–231. doi: 10.1097/MCC.000000000000194
12. 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, (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40: 1795–1815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z

13. Ebert RV, Stead EA, (1941) Circulatory failure in acute infections. *J Clin Invest* 20: 671–679. doi: 10.1172/JCI101260
14. Altmeier WA, Cole W, (1956) Septic shock. *Ann Surg* 143: 600–607
15. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Hamden A, Mant D, Levin M, (2006) Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 367: 397–403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67932-4
16. Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ, (2001) Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma* 50: 620–627; discussion 627–628
17. Joly HR, Weil MH, (1969) Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation* 39: 131–138
18. Ibsen B, (1967) Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe. Ten years' experience in 150 cases. *Dis Chest* 52: 425–429
19. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J, (2009) The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 37: 934–938. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819869db00003246-200903000-00019db
20. Hernandez G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Rovigno M, Neira R, Bravo S, Castro R, Kattan E, Ince C, (2012) Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care* 27: 283–288. doi: 10.1016/j.jc.2011.05.024
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, (2016) Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care* 6: 63. doi: 10.1186/s13613-016-0164-2
22. Bailey JM, Levy JH, Kopel MA, Tobia V, Grabenkort WR, (1990) Relationship between clinical evaluation of peripheral perfusion and global hemodynamics in adults after cardiac surgery. *Crit Care Med* 18: 1353–1356
23. Vincent JL, Moraine JJ, van der Linden P, (1988) Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Med* 14: 64–68
24. Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO, (1997) Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics* 99: E6
25. Gove S, Tamburlini G, Molyneux E, Whitesell P, Campbell H, (1999) Development and technical basis of simplified guidelines for emergency triage assessment and treatment in developing countries. WHO Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) Referral Care Project. *Arch Dis Child* 81: 473–477
26. Alsmas J, van Saase J, Nanayakkara PWB, Schouten W, Baten A, Bauer MP, Holleman F, Ligtenberg JJM, Stassen PM, Kaasjager K, Haak HR, Bosch FH, Schuit SCE, Group FS, (2017) The power of flash mob research: conducting a nationwide observational clinical study on capillary refill time in a single day. *Chest* 151: 1106–1113. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.035
27. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, Baudel JL, Galbois A, Maury E, Guidet B, (2014) Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 40: 958–964. doi: 10.1007/s00134-014-3326-4
28. Shavit I, Brant R, Nijssen-Jordan C, Galbraith R, Johnson DW, (2006) A novel imaging technique to measure capillary-refill time: improving diagnostic accuracy for dehydration in young children with gastroenteritis. *Pediatrics* 118: 2402–2408. doi: 10.1542/peds.2006-1108
29. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA, (1999) Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child* 80: 163–166
30. Vic-Dupont V, Coulaud JP, Carbon C, (1968) Le choc au cours des infections (signes et étiologies). Les journées de réanimation de l'hôpital Claude-Bernard. Libraries Arnette edn., Paris
31. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, Joffre J, Margetis D, Guidet B, Maury E, Offenstadt G, (2011) Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 37: 801–807. doi: 10.1007/s00134-011-2163-y
32. Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, Galbois A, Baudel JL, Margetis D, Bige N, Offenstadt G, Maury E, Guidet B, (2013) Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care* 3: 31. doi: 10.1186/2110-5820-3-31
33. Vaudo G, Marchesi S, Siepi D, Brozzetti M, Lombardini R, Pirro M, Alaeddin A, Roscini AR, Lupattelli G, Mannarino E, (2008) Human endothelial impairment in sepsis. *Atherosclerosis* 197: 747–752. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.009
34. Becker L, Prado K, Foppa M, Martinelli N, Aguiar C, Furian T, Clausell N, Rohde LE, (2012) Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 27: 316.e319-314. doi: 10.1016/j.jc.2011.08.002
35. Bourcier S, Joffre J, Dubee V, Preda G, Baudel JL, Bige N, Leblanc G, Levy BI, Guidet B, Maury E, Ait-Oufella H, (2017) Marked regional endothelial dysfunction in mottled skin area in patients with severe infections. *Crit Care* 21: 155. doi: 10.1186/s13054-017-1742-x
36. de Moura EB, Amorim FF, da Cruz Santana AN, Kanhouche G, de Souza Godoy LG, de Jesus Almeida L, Rodrigues TA, da Silveira CD, de Oliveira Maia M, (2016) Skin mottling score as a predictor of 28-day mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 42: 479–480. doi: 10.1007/s00134-015-4184-4
37. Preda G, Bourcier S, Joffre J, Boelle PY, Dubee V, Baudel JL, Bige N, Guidet B, Maury E, Ait-Oufella H, (2017) Mottling score is associated with 28-day mortality in critically ill patients with sepsis. *Minerva Anesthesiol* 83: 664–666. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11816-X
38. Coudroy R, Jamet A, Frat JP, Veinstein A, Chatellier D, Goudet V, Cabasson S, Thille AW, Robert R, (2015) Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 41: 452–459. doi: 10.1007/s00134-014-3600-5
39. Galbois A, Bige N, Pichereau C, Boelle PY, Baudel JL, Bourcier S, Maury E, Guidet B, Ait-Oufella H, (2014) Exploration of skin perfusion in cirrhotic patients with septic shock. *J Hepatol* 62: 549–555. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.012
40. Hales JR, Stephens FR, Fawcett AA, Daniel K, Sheahan J, Westerman RA, James SB, (1989) Observations on a new non-invasive monitor of skin blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 16: 403–415
41. Lima AP, Beelen P, Bakker J, (2002) Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med* 30: 1210–1213
42. van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J, van Bommel J, (2013) Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers. *Anesth Analg* 116: 351–356. doi: 10.1213/ANE.0b013e318274e151
43. Oskay A, Eray O, Dinc SE, Aydin AG, Eken C, (2015) Prognosis of Critically ill patients in the ED and value of perfusion index measurement: a cross-sectional study. *Am J Emerg Med* 33: 1042–1044. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.033
44. He HW, Liu DW, Long Y, Wang XT, (2013) The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care* 17: R116. doi: 10.1186/cc12788
45. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL, (2007) The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. *Intensive Care Med* 33: 1549–1556. doi: 10.1007/s00134-007-0739-3

46. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, Losser MR, (2009) Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care* 13(Suppl 5): S6 doi : 10.1186/cc8004
47. Leone M, Blidi S, Antonini F, Meyssignac B, Bordon S, Garcin F, Charvet A, Blasco V, Albanese J, Martin C, (2009) Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiology* 111: 366–371. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aae72d
48. Bartels SA, Bezemer R, de Vries FJ, Milstein DM, Lima A, Cherpanath TG, van den Meiracker AH, van Bommel J, Heger M, Karemaker JM, Ince C, (2011) Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Med* 37: 671–677. doi: 10.1007/s00134-010-2128-6
49. Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, Galbois A, Bourcier S, Baudel JL, Margetis D, Alves M, Offenstadt G, Guidet B, Maury E, (2012) Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 38: 976–983. doi: 10.1007/s00134-012-2555-7
50. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, Pinto G, (2005) Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 31: 1661–1668. doi:10.1007/s00134-005-2822-y
51. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ, (2007) Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock* 27: 348–353. doi: 10.1097/01.shk.0000239779.25775.e4
52. Scheeren TWL, Wicke JN, Teboul JL, (2018) Understanding the carbon dioxide gaps. *Curr Opin Crit Care* 24: 181–189. doi: 10.1097/MCC.0000000000000493
53. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE, (2003) Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 31: 474–480. doi: 10.1097/01.CCM.0000050445.48656.28
54. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, Sato Y, Ercoli F, Finegan R, Grayman G, Bisera J, (1999) Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 27: 1225–1229
55. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL, (2006) Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med* 32: 516–523. doi: 10.1007/s00134-006-0070-4
56. Vallée F, Mateo J, Dubreuil G, Poussant T, Tachon G, Ouanou-nou I, Payen D, (2010) Cutaneous ear lobe PCO<sub>2</sub> at 37 degrees C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest* 138: 1062–1070. doi: 10.1378/chest.09-2690
57. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL, (2006) The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34: 403–408. doi: 00003246-200602000-00018
58. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentelba A, Florez J, Castro R, Aquevedo A, Pairumani R, McNab P, Ince C, (2013) Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med* 39: 1435–1443. doi: 10.1007/s00134-013-2982-0
59. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL, (2013) Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 41: 791–799. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182742e8b
60. Ince C, (2015) Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 19: S8. doi: 10.1186/cc14726
61. Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, Creteur J, Vincent JL, (2011) Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 15: R222. doi: 10.1186/cc10462
62. Pottecher J, Derudder S, Teboul JL, Georger JF, Laplace C, Benhamou D, Vicaut E, Duranteau J, (2010) Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 36: 1867–1874. doi: 10.1007/s00134-010-1966-6
63. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, Chierago ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D, (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36: 949–955. doi: 10.1007/s00134-010-1843-3
64. Pranskunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC, (2013) Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med* 39: 612–619. doi: 10.1007/s00134-012-2793-8
65. van Genderen ME, Engels N, van der Valk RJ, Lima A, Klijn E, Bakker J, van Bommel J, (2015) Early peripheral perfusion-guided fluid therapy in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 191: 477–480. doi: 10.1164/rccm.201408-1575LE
66. Lavillegrand JR, Dumas G, Bige N, Zafimahazo D, Guidet B, Maury E, Ait-Oufella H, (2018) Should we treat mild hypotension in septic patients in the absence of peripheral tissue hypoperfusion? *Intensive Care Med* 44: 1593–1594. doi: 10.1007/s00134-018-5315-5
67. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, Buter H, Bruins N, Egbers PH, Gerritsen RT, Koetsier PM, Kingma WP, Kuiper MA, Ince C, (2010) Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 38: 93–100. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b02fc1
68. Lima A, van Genderen ME, van Bommel J, Klijn E, Janssen T, Bakker J, (2014) Nitroglycerin reverts clinical manifestations of poor peripheral perfusion in patients with circulatory shock. *Crit Care* 18: R126. doi: 10.1186/cc13932