

Exploration de la microcirculation cutanée au cours du choc septique

Skin microcirculatory examination during septic shock

H. Ait-Oufella · A. Galbois · J.-L. Baudel · D. Margetis · M. Alves · G. Offenstadt · E. Maury · B. Guidet

Reçu le 3 octobre 2011 ; accepté le 26 novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Au cours des deux dernières décennies, de grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension de la physiopathologie 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. Il est donc important de développer des outils simples, utilisables au lit du patient pour évaluer l'état microcirculatoire. L'analyse clinique de la perfusion cutanée au travers de sa température (et/ou gradient), la mesure du temps de recoloration cutanée (TRC) et plus récemment la mesure de l'étendue des marbrures sont des indicateurs intéressants d'anomalies microcirculatoires au cours du choc septique. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Choc septique · Microcirculation · Temps de recoloration cutanée · Gradient de température · Marbrures

Abstract Over the two past decades, advances have been made in the understanding of severe infections. Microcirculatory abnormalities have been identified as the major cause of tissue hypoperfusion and organ failure leading to death. Therefore, developing tools to assess the microcirculatory function at the bedside appears mandatory. Measurements of skin temperature, skin capillary refill time, and more

recently, extent of mottling represent informative tools to evaluate microcirculation during septic shock. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

Keywords Septic shock · Microcirculation · Skin capillary refill time · Temperature difference · Mottling

Introduction

Le sepsis sévère est aujourd'hui une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Le choc septique, la manifestation la plus grave de l'infection, concerne 2 à 20 % des patients de réanimation [1]. Malgré une antibiothérapie appropriée et l'amélioration des stratégies de réanimation basées sur une prise en charge précoce, l'expansion volémique et une utilisation rationnelle des vasopresseurs, le taux de mortalité du choc septique reste compris entre 40 et 60 % [2]. Au cours des deux dernières décennies, de grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension de la physiopathologie des états infectieux graves. Les anomalies microcirculatoires ont été identifiées comme la principale cause de l'hypoperfusion d'organe et des défaillances viscérales conduisant au décès [3,4].

Anomalies microcirculatoires au cours du choc septique

Le développement d'outils morphologiques de précision d'abord en recherche fondamentale [5] puis en recherche clinique nous a permis récemment de mieux comprendre la physiopathologie du choc septique. Les désordres de la microcirculation ont pu être visualisés et quantifiés en soulignant les discordances qui existent entre les compartiments vasculaires macrocirculatoire et microcirculatoire [3,6]. Dans un modèle expérimental de choc septique chez le mouton, il a été montré qu'après la restauration d'un état hémodynamique global satisfaisant, évalué par la pression artérielle moyenne et le débit cardiaque, des anomalies

H. Ait-Oufella (✉) · A. Galbois · J.-L. Baudel · D. Margetis · M. Alves · G. Offenstadt · E. Maury · B. Guidet
Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, F-75571 Paris cedex 12, France
e-mail : hafid.aitoufella@sat.aphp.fr

H. Ait-Oufella
Inserm U970 Paris Cardiovascular Research Center, F-75015 Paris, France

H. Ait-Oufella · G. Offenstadt · E. Maury · B. Guidet
Université Pierre-et-Marie-Curie-Paris-VI, UMR S707, F-75012 Paris, France

G. Offenstadt · E. Maury · B. Guidet
Inserm U707, F-75012 Paris, France

microcirculatoires persistaient. La perfusion des villosités intestinales était évaluée par vidéoscopie (imagerie OPS [*orthogonal polarization spectral imaging*]) en calculant un indice de perfusion moyen. Le territoire vasculaire exploré était découpé en quadrants. Dans chaque quadrant, les auteurs utilisaient un score semi-quantitatif de perfusion (de 0 à 4) où 0 signifiait absence de perfusion, 1 flux intermittent, 2 flux continu mais ralenti, 3 flux continu et 4 flux hyperdynamique. Cette analyse était faite séparément dans les vaisseaux de petits (10–25 μm), moyens (26–50 μm) et grands diamètres (51–100 μm). Dans ce travail, après réanimation et restauration d'une pression artérielle moyenne satisfaisante, l'indice de perfusion des petits vaisseaux restait bas ($2,3 \pm 0,4$) alors qu'il s'était normalisé au niveau des gros vaisseaux ($3,4 \pm 0,7$; $p < 0,05$) [7]. L'exploration de la perfusion villositaire intestinale est très difficile en pratique clinique, par contre la muqueuse sublinguale est plus accessible. Verdant et al., sur un modèle de choc endotoxinique chez le cochon, ont rapporté une excellente concordance entre les anomalies microcirculatoires de la muqueuse jéjunale et celles observées au niveau sublingual [8] suggérant que l'analyse endobuccale serait un témoin fidèle d'anomalies viscérales plus profondes. Chez l'homme, en utilisant la technologie OPS puis SDF (*sidestream dark field*), les anomalies microcirculatoires ont été confirmées au niveau sublingual avec l'identification de zones non perfusées, de zones où le flux est ralenti et/ou parfois intermittent. Les conséquences sont l'ischémie tissulaire, la défaillance d'organes et in fine potentiellement le décès. De Backer et al. ont retrouvé ces anomalies microcirculatoires dès l'admission pour sepsis. La proportion de petits vaisseaux (< 20 μm de diamètre) perfusés au niveau sublingual était de 48 % (33–61 %) chez les patients septiques contre 90 % (89–92 %) chez les patients témoins ($p < 0,001$) [6]. De plus, l'évolution des paramètres de perfusion microcirculatoire au cours de la réanimation constitue un facteur pronostique intéressant [9]. Sakr et al. se sont intéressés à l'évolution de la perfusion sublinguale chez des patients admis pour choc septique après stabilisation hémodynamique. Ils ont montré que les patients qui survivaient au septième jour amélioraient leur score de perfusion sublinguale pendant la première semaine de leur séjour en réanimation, alors que ceux qui ne survivaient pas aggravaient leur score de perfusion (79 % [67–79] vs 64 % [32–66]; $p = 0,01$) [9]. Ces données ont été confirmées chez l'enfant [10].

Choc distributif et hétérogénéité de perfusion

Les travaux menés sur le choc septique dans différentes structures de soins intensifs ont clairement identifié les anomalies microcirculatoires comme un facteur de risque de mortalité indépendamment des paramètres macrocirculatoires comme

la pression artérielle ou le débit cardiaque [11]. À cette discordance entre l'état macrocirculatoire et microcirculatoire, il convient d'ajouter, pour illustrer toute la complexité physiopathologique du choc septique, une hétérogénéité spatiale de perfusion. Les physiologistes nous ont enseigné il y a longtemps qu'au cours du choc septique, la perfusion est préservée au niveau de certains organes comme le cerveau et le cœur alors qu'elle est diminuée au niveau d'autres organes dits « moins nobles » comme le tube digestif [12] et la peau [13]. Les modèles animaux nous ont plus récemment montré qu'au sein d'un même organe coexistent des zones à perfusion conservée et des zones sans circulation sanguine formant ainsi des plages tissulaires ischémiques. Ces anomalies sont en grande partie liées à des altérations de l'endothélium qui régule le tonus vasomoteur, l'adhésion leucoplaquettaire et l'activation de la coagulation [14] et ce, de façon variable en fonction du territoire vasculaire [15,16].

Au cours du choc septique, le rôle majeur des anomalies microcirculatoires dans les défaillances viscérales et les discordances entre l'état macro- et microcirculatoire sont des arguments majeurs qui doivent nous inciter à développer, à côté de la surveillance des paramètres hémodynamiques globaux comme la pression artérielle moyenne (*surviving sepsis campaign*) [17,18], d'autres outils afin d'évaluer la microcirculation et la perfusion des organes. L'exploration morphologique sublinguale (OPS ou SDF) permet certes une analyse fine des petits vaisseaux, mais elle nécessite une analyse différée des données grâce à un support informatique, rendant son utilisation au lit du malade difficile. Par contre, certains paramètres cliniques moins précis mais plus faciles à utiliser comme l'analyse de la peau du patient semblent prometteurs pour évaluer l'état microcirculatoire.

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 qui surviennent au cours du choc septique peuvent être facilement mises en évidence par des modifications de la température et/ou de la couleur cutanée.

Température

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 sueurs » [19]. Plus récemment, Altemeier et Cole notaient qu'une peau humide et fraîche sur les patients septiques était un indice pronostique

péjoratif [20]. Sur une cohorte de 264 patients de réanimation chirurgicale, la température froide de la peau, au niveau des extrémités et des genoux, était significativement associée à une saturation veineuse centrale plus basse ($60,2 \pm 4,4$ vs $68,2 \pm 7,8$ % ; $p < 0,05$) et un niveau plus élevé de lactate ($4,7 \pm 1,5$ vs $2,2 \pm 1,6$ mmol/l ; $p < 0,05$) par rapport aux patients dont la peau était perçue comme chaude [21]. De façon plus objective, plusieurs auteurs ont travaillé sur le gradient de température au cours des états de choc, entre la température des extrémités et la température ambiante d'une part [22], et la température centrale d'autre part [23]. Joly et Weil ont rapporté une corrélation ($r = 0,71$) entre le gradient de température (centrale-extrémité du pied) et le débit cardiaque. Par contre, d'autres auteurs comme Bailey et al. n'ont pas retrouvé cette relation [24]. Parmi les explications avancées, la température basse du patient ou de la pièce ambiante a été mise en avant ainsi que l'utilisation de certains vasodilatateurs [23]. La population étudiée et plus précisément le type d'insuffisance circulatoire analysée pouvaient également expliquer les discordances. Vincent et al. ne retrouvaient 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 [25].

La valeur pronostique de la température cutanée (et des gradients) au cours des états de choc est par contre, mieux documentée. Plus que la valeur initiale, c'est la valeur mesurée plusieurs heures après l'initiation de la réanimation qui semble informative. Dans le travail de Joly et Weil, si le gradient de température périphérique-ambiante, mesuré à la troisième heure de la réanimation, était inférieur à 2 °C, le taux de mortalité dépassait 65 % [22].

Temps de recoloration cutanée (TRC)

Le TRC mesure le temps nécessaire à la recoloration de l'extrémité d'un doigt, en général l'index, et renseigne sur la perfusion cutanée et donc sur le statut microcirculatoire. Il s'agit d'un outil séduisant, car simple et facilement utilisable au lit du patient, malheureusement il est peu fiable. Dans une étude menée au Kenya, la reproductibilité interobservateur du TRC était médiocre avec un coefficient kappa à 0,49 [26]. Un certain nombre de facteurs comme le sexe, l'âge, la température ambiante influencent le TRC et limitent son utilisation. Par contre, l'origine ethnique et les médicaments anti-hypertenseurs influencent peu le TRC [27].

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 de déshydratation chez l'enfant [28]. Lorsque la mesure du TRC est automatisée grâce à un outil informatique, sa performance diagnostique augmente considérablement [29]. Dans les pathologies

aiguës et fréquentes comme la gastroentérite, l'accès palustre [30], le TRC constitue un outil intéressant de tri initial des patients les plus graves [31].

Aucune corrélation n'a été clairement identifiée entre le TRC et le débit cardiaque, que ce soit en pédiatrie ou chez les adultes [32,24,33]. Un travail ancien chez des donneurs de sang a même rapporté un raccourcissement du TRC après prélèvement de 500 ml de sang [34].

Par contre, Lima et al. ont rapporté chez les patients de réanimation une relation positive entre le TRC et l'hyperlactatémie, un paramètre global de perfusion d'organe. 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 [33].

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. Elles sont probablement dues à une vasoconstriction hétérogène des petits vaisseaux cutanés et traduisent des anomalies microcirculatoires. 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 %) [35]. Cependant, l'importance clinique des marbrures n'a jamais été évaluée au cours du choc septique.

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, nous avons développé un score clinique semi-quantitatif de marbrures (de 0 à 5) basé sur l'extension de ces placards violacés depuis le centre de la rotule vers la périphérie des membres inférieurs. Stade 0 : pas de marbrures ; stade 1, marbrures de la taille d'une pièce de monnaie ; stade 2, marbrures ne dépassant pas la rotule, stade 3, marbrures ne dépassant pas la mi-cuisse, stade 4, marbrures ne dépassant pas le pli de l'aîne, stade 5 marbrures étendues au-delà du pli de l'aîne (Fig. 1). Pour valider ce score, trois réanimateurs, formés en quelques minutes, ont été interrogés séparément sur plus de 30 cas. Le coefficient kappa était à 0,87 (intervalle de confiance [IC] 95 % : [0,72–0,97]), illustrant une excellente reproductibilité interobservateur de ce score clinique.

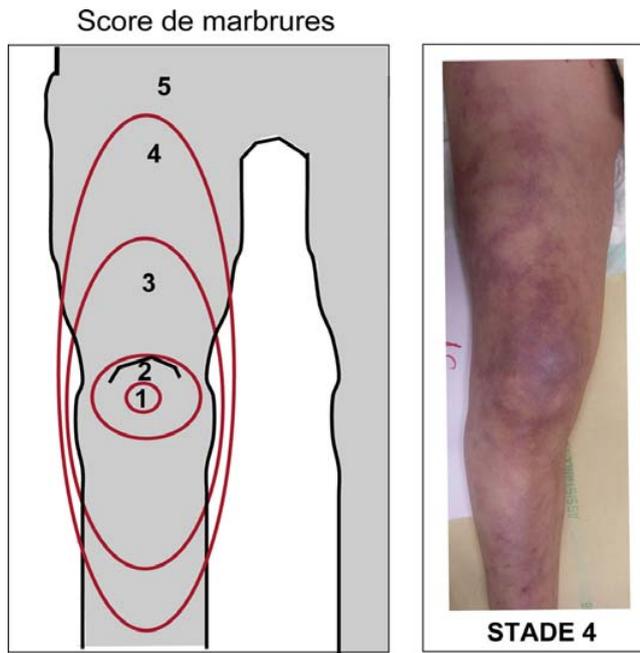


Fig. 1 À gauche : score de marbrures. Stade 0 : pas de marbrures ; stade 1 : marbrures de la taille d'une pièce de monnaie ; stade 2 : marbrures ne dépassant pas la rotule ; stade 3 : marbrures ne dépassant pas la mi-cuisse ; stade 4 : marbrures ne dépassant pas le pli de l'aîne ; stade 5 : marbrures étendues au-delà du pli de l'aîne (adapté de Ait-Oufella et al [36]). À droite : exemple de score de marbrures

Valeur pronostique des marbrures

Dans le cadre d'une étude prospective observationnelle menée sur 60 patients admis pour choc septique [36], nous avons évalué la valeur pronostique de différents paramètres hémodynamiques. Ces paramètres étaient mesurés à la sixième heure d'admission, ce qui correspondait au temps nécessaire pour une prise en charge diagnostique et permettait une stabilisation de l'état hémodynamique global du patient (optimisation de la volémie et stabilisation de la pression artérielle moyenne > 65 mmHg). Nous avons montré que le score de marbrures est un facteur pronostique du décès au 14^e jour. En analyse univariée, l'odds ratio (OR) 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, 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, $p < 0,0001$) (Fig. 2). De façon intéressante, le débit cardiaque (OR : 1,4 ; IC 95 % : [0,5-4,1] ; $p = 0,53$) et la pression artérielle (OR : 1,9 ; IC 95 % : [0,4-10,9] ; $p = 0,43$) n'étaient pas associés au pronostic, confirmant

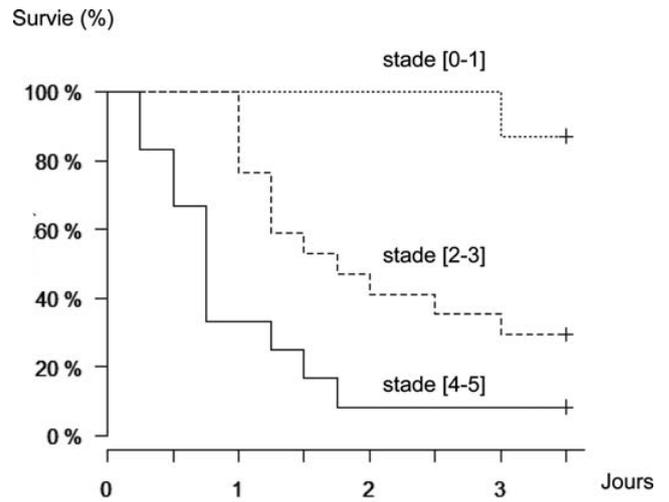


Fig. 2 Courbes de survie en fonction du score de marbrures à h6 (Kaplan-Meier, $p < 0,0001$). Adapté de Ait-Oufella et al. [36]

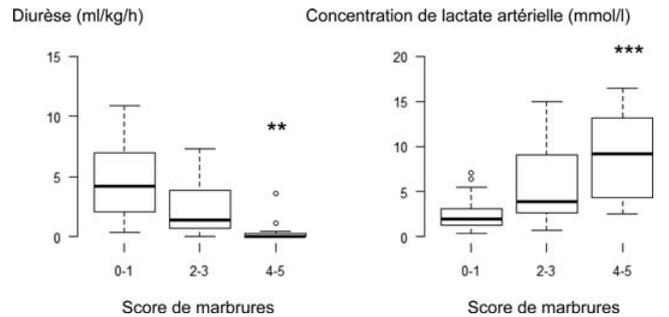


Fig. 3 Diurèse et concentrations de lactate artériel en fonction du score de marbrures à la sixième heure de la réanimation. Plus le score de marbrures est important, plus la diurèse est faible (** $p < 0,0001$) et plus la concentration de lactate artérielle est élevée (** $p < 0,0001$). Adapté de Ait-Oufella et al. [36]

encore une fois la discordance qui existe entre les paramètres microcirculatoires et macrocirculatoires [36]. Par contre, nous avons mis en évidence 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 (Fig. 3).

Facteurs confondants et marbrures

La température du patient influence le gradient de température et limite son utilisation en pratique clinique. Par contre, dans notre étude, nous n'avons pas noté de différence de température (centrale) en fonction du score de marbrures. Nous avons également évalué l'impact du « terrain vasculaire » sur la valeur pronostique du score de marbrures. Nous

avons défini les patients « vasculaires » comme ceux ayant un antécédent d'événement vasculaire symptomatique (accident vasculaire ischémique...) ou ayant un traitement spécifique. Nous avons montré que le fait d'avoir un terrain vasculaire était associé à la présence plus fréquente de marbrures, mais après ajustement sur ce terrain, la valeur pronostique du score de marbrures restait significative [36].

Compartiments macro- et microcirculatoires

Plusieurs travaux précédemment cités 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 évalué l'effet de la dobutamine sur la perfusion microcirculatoire [37]. Ils n'ont pas trouvé de relation entre les modifications de débit sanguin induites par la perfusion de dobutamine et les modifications de perfusion sublinguale. Concernant la peau, les études anciennes, comme celles décrites plus haut, n'ont pas mis en évidence de relation convaincante entre le débit cardiaque et les paramètres de perfusion cutanée microcirculatoire comme le gradient de température ou le TRC. Dans notre travail, nous n'avons pas retrouvé de relation entre le score de marbrures et l'index cardiaque [36]. Néanmoins, il serait simpliste et même faux de séparer complètement les deux compartiments vasculaires. Dans notre travail, nous avons observé que l'amélioration de l'état hémodynamique au cours des premières heures, basée sur l'optimisation du remplissage vasculaire et l'utilisation des catécholamines, s'accompagnait de modifications des marbrures. Plus précisément, 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). 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 [36].

Pottecher et al. ont étudié 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 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 [38]. L'équipe de De Backer a confirmé que le remplissage vasculaire s'accompagnait d'une augmentation significative de la densité des petits vaisseaux perfusés (de 3,5 [2,9-4,3] à 4,4 [3,7-4,9], $p < 0,01$). Par contre, les variations des indices de perfusion microcirculatoire n'étaient pas corrélées aux variations de

débit cardiaque. Par ailleurs, l'effet bénéfique du remplissage sur la perfusion des petits vaisseaux n'existait plus pour les états infectieux vus tardivement (> 48 heures du diagnostic) suggérant une « autonomisation » de la maladie microcirculatoire [39]. Dans ce dernier cas, d'autres stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement la microcirculation pourraient alors trouver leur place. On peut citer le travail de Spronk et al. qui avaient montré, lors d'une étude préliminaire (huit patients), un bénéfice microcirculatoire à l'administration de dérivés nitrés aux patients en choc septique [40]. Un autre groupe a rapporté un effet bénéfique de l'administration de protéine C activée [41], qui agirait, entre autres, par une modulation directe de l'endothélium [14,42].

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 ont été développés afin de quantifier précisément ces anomalies, mais ils restent difficiles à utiliser en pratique clinique. Par contre, l'examen de la perfusion de la peau au travers de la température cutanée, du TRC et plus récemment du score de marbrures constituent des moyens simples et reproductibles d'évaluer l'état microcirculatoire au lit du patient.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303-10
2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168:165-72
3. Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 Suppl 4:S13-9
4. Vincent JL, De Backer D (2005) Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care* 9 Suppl 4: S9-S12
5. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, et al (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 5:1209-12
6. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98-104
7. Dubin A, Edul VS, Pozo MO, et al (2008) Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Crit Care Med* 36:535-42

8. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al (2009) Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med* 37:2875–81
9. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1825–31
10. Top AP, Ince C, de Meij N, et al (2011) Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med* 39:8–13
11. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, et al (2010) Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 36:1813–25
12. van Haren FM, Sleigh JW, Pickkers P, et al (2007) Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care* 35:679–94
13. Antonsson JB, Kuttilla K, Niinikoski J, et al (1993) Subcutaneous and gut tissue perfusion and oxygenation changes as related to oxygen transport in experimental peritonitis. *Circ Shock* 41:261–7
14. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, et al (2010) The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:1286–98
15. Morin MJ, Unno N, Hodin RA, et al (1998) Differential expression of inducible nitric oxide synthase messenger RNA along the longitudinal and crypt-villus axes of the intestine in endotoxemic rats. *Crit Care Med* 26:1258–64
16. Aird WC (2003) Endothelial cell heterogeneity. *Crit Care Med* 31:S221–30
17. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–73
18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al (2008) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36:296–327
19. Ebert RV, Stead EA (1941) Circulatory Failure in Acute Infections. *J Clin Invest* 20:671–9
20. Altemeier WA, Cole W (1956) Septic shock. *Ann Surg* 143:600–7
21. Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, et al (2001) Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma* 50:620–7; discussion 27–8
22. Joly HR, Weil MH (1969) Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation* 39:131–8
23. Ibsen B (1967) Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe. Ten years' experience in 150 cases. *Dis Chest* 52:425–9
24. Bailey JM, Levy JH, Kopel MA, et al (1990) Relationship between clinical evaluation of peripheral perfusion and global hemodynamics in adults after cardiac surgery. *Crit Care Med* 18:1353–6
25. Vincent JL, Moraine JJ, van der Linden P (1988) Toe temperature vs transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Med* 14:64–8
26. Otieno H, Were E, Ahmed I, et al (2004) Are bedside features of shock reproducible between different observers? *Arch Dis Child* 89:977–9
27. Anderson B, Kelly AM, Kerr D, et al (2008) Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med* 26:62–5
28. Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO (1997) Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics* 99:E6
29. Shavit I, Brant R, Nijssen-Jordan C, et al (2006) A novel imaging technique to measure capillary-refill time: improving diagnostic accuracy for dehydration in young children with gastroenteritis. *Pediatrics* 118:2402–8
30. Evans JA, May J, Ansong D, et al (2006) Capillary refill time as an independent prognostic indicator in severe and complicated malaria. *J Pediatr* 149:676–81
31. Gove S, Tamburlini G, Molyneux E, et al (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* 81:473–7
32. 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* 80:163–6
33. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, et al (2009) The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 37:934–8
34. Schriger DL, Baraff LJ (1991) Capillary refill—is it a useful predictor of hypovolemic states? *Ann Emerg Med* 20:601–5
35. 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
36. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al (2011) Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 37:801–7
37. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al (2006) The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34:403–8
38. Pottecher J, Deruddre S, Teboul JL, et al (2010) Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 36:1867–74
39. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–55
40. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al (2002) Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 360:1395–6
41. De Backer D, Verdant C, Chierigo M, et al (2006) Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 34:1918–24
42. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, et al (2011) Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 1:27