

Insuffisance circulatoire aigüe périopératoire : penser à la dysfonction vasculaire !

Alexis Salomon, Pierre-Grégoire Guinot, Hervé Dupont, Emmanuel Lorne

Département d'Anesthésie Réanimation du CHU d'Amiens, Amiens, France

lorne.emmanuel@chu-amiens.fr

Points essentiels

- L'insuffisance circulatoire aigüe est par définition une incapacité de l'organisme à répondre aux besoins en oxygène
- La dysfonction vasculaire implique la dysfonction de l'endothélium vasculaire et de ses fonctions de modulation du tonus vasculaire, de la perméabilité vasculaire, de la cascade de la coagulation et des cellules immunitaires
- Sur le plan clinique la dysfonction vasculaire est souvent associée au SIRS et à la vasoplégie
- Certaines situations cliniques sont plus à risque de dysfonction vasculaire post-opératoire : chirurgie cardiaque, vasculaire, polytraumatisme, circulation extra-corporelle
- Le monitoring hémodynamique doit être maîtrisé et permettre l'évaluation de la microcirculation pour la prise en charge des patients
- Le vasopresseur de choix est la noradrénaline et doit être associé à la correction d'une hypovolémie en cas de précharge-dépendance ; l'élastance artérielle dynamique permet de mieux articuler ces traitements
- La modulation pharmacologique de la dysfonction endothéliale n'a pas fait ses preuves à l'heure actuelle ; les statines pourraient avoir leur place dans cette stratégie

Introduction

La chirurgie, tout comme la survenue d'un traumatisme, est susceptible d'induire une dysfonction vasculaire. Celle-ci peut-être déclenchée par différents événements survenant durant la chirurgie : les traumatismes tissulaires, l'hypoxie tissulaire, les phénomènes d'ischémie-reperfusion, les hémorragies peropératoires, l'utilisation d'un circuit de circulation extra-corporelle... Ces événements conduisent à l'activation des médiateurs de l'inflammation associant un état pro-inflammatoire avec un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), et une réaction anti-inflammatoire ou CARS (*compensated anti-inflammatory response syndrome*). Ces réponses sont concomitantes et coexistent avec comme conséquences une inflammation non contrôlée et une immunodépression[1]. La

dysfonction vasculaire s'associe au SIRS par de multiples causes liées au contexte péri-opératoire.

Bases physiologiques

La définition du SIRS ne reflète pas la complexité des mécanismes neuro-endocrines, cellulaires, cytokiniques mis en œuvre. Si ces manifestations peuvent être aussi ubiquitaires, c'est qu'elles impliquent un ensemble de mécanismes pouvant être modulés au niveau de l'endothélium vasculaire et des cellules immunitaires du sang. L'endothélium vasculaire n'est pas seulement le contenant du système vasculaire, mais réalise une double barrière composée des cellules endothéliales et du glycocalyx. Il régule l'adhésion cellulaire, la coagulation et la met en jeu de nombreux récepteurs cellulaires. La défaillance endothéliale produit une dysfonction des mécanismes régulés par l'endothélium. Les cellules immunitaires et endothéliales sont activées par les médiateurs inflammatoires, dont les cytokines, via des récepteurs cellulaires (récepteur du TNF- α , TLR2 et 4, récepteur du complément CRA, intégrines Mac-1...). L'activation de ces récepteurs conduit à l'activation du facteur de transcription NF- κ B. Celui-ci induit des modifications phénotypiques des cellules immunitaires circulantes, des cellules endothéliales, ainsi que la sécrétion de protéines, d'enzymes et des espèces radicalaires de l'oxygène. Ainsi les cellules endothéliales vont exprimer à leur surface des molécules d'adhésion cellulaire telles que l'E-selectine, la P-selectine, ICAM1 et VCAM1. Ces molécules se lient avec une haute affinité pour les récepteurs Mac-1 des leucocytes activés, induisant leur *rolling* et leur migration vers l'espace extravasculaire. Cette migration cellulaire induit *per se* un œdème endothélial pouvant être responsable d'une aggravation de l'hypoxie tissulaire, ainsi que d'une obstruction mécanique de certains capillaires[2]. Lors des phases d'ischémie (par exemple lors d'un clampage vasculaire), les neutrophiles s'agglutinent dans ces capillaires obstrués et s'activent. Il s'ensuit une libération de radicaux libres au sein des tissus, d'enzymes lytiques, responsables de lésions tissulaires *in situ*. Lors de la phase de reperfusion (déclampage), la xanthine oxydase est responsable de la production d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène qui sont des radicaux libres qui entraînent des dommages cellulaires à distance[3]. Les lésions de l'endothélium, qu'elles soient mécaniques (chirurgie, traumatisme) ou secondaires à l'inflammation et l'ischémie, entraînent l'exposition du facteur tissulaire au flux sanguin qui déclenche la coagulation. Le facteur tissulaire (TF) se lie alors au facteur VII, formant un complexe TF-FVIIa qui catalyse la conversion du facteur X en facteur Xa. Le système contact (voie intrinsèque) peut également être impliqué, notamment en cas de circulation extracorporelle par l'activation induite par les polyanions du circuit. L'activation du facteur XII en XIIa, catalyse, par le biais des facteurs XI et IX, l'activation du facteur X. Quelle que soit la voie, la formation de thrombine permet ensuite la conversion du fibrinogène en monomères de fibrine se polymérisant en thrombus où sont consommés les plaquettes, les facteurs de coagulation et le fibrinogène. Ces thromboses intravasculaires peuvent elles-mêmes être à l'origine de l'aggravation des lésions tissulaires, par l'hypoxie qu'elles induisent [4]. Les zones tissulaires non perfusées contribuent à la baisse de l'extraction tissulaire en oxygène, ce qui peut se traduire par une SvO₂ haute [5]. Le système du complément intervient également, à la fois dans l'initiation de la réponse inflammatoire et de la coagulation, par le biais des

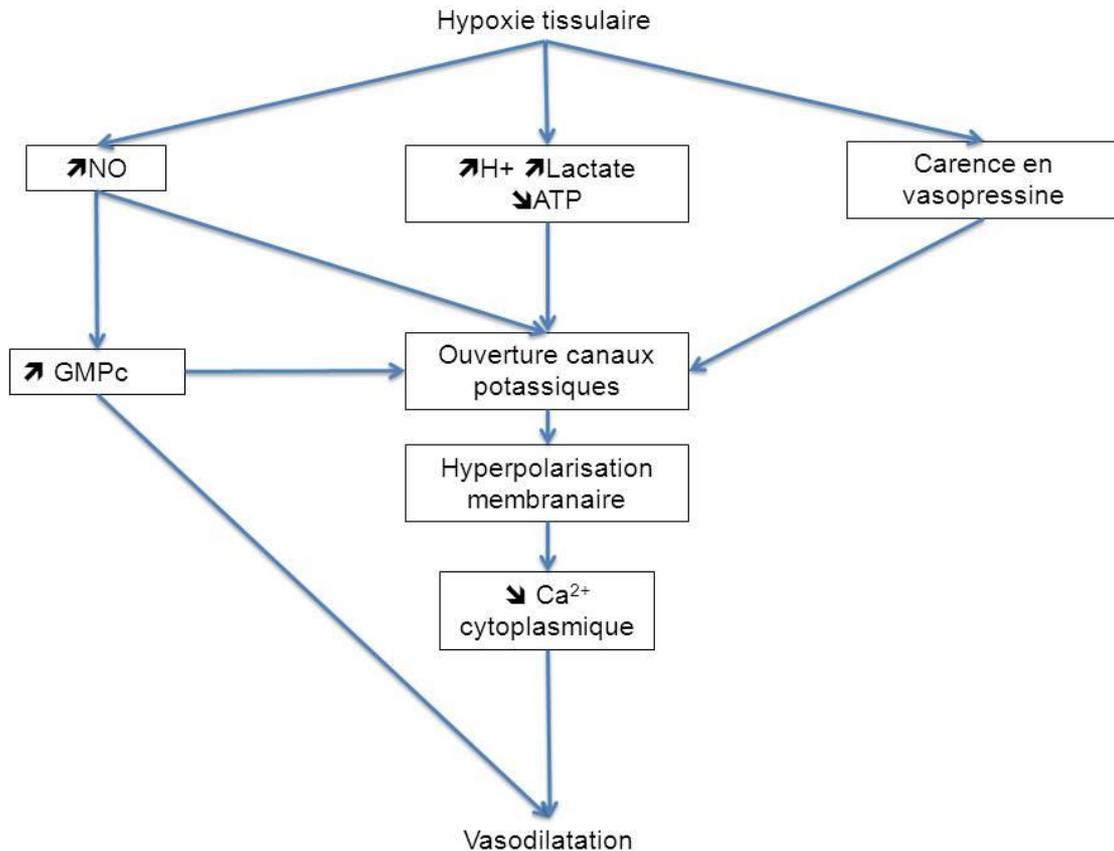
cofacteurs C3a et C5a. D'autres systèmes de modulation de la coagulation, exprimés par la surface des cellules endothéliales, peuvent être altérés. L'activité de l'antithrombine III est renforcée par les heparan-sulfates de la surface endothéliale qui sont aussi une réserve d'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI). La thrombomoduline, récepteur endothélial de la thrombine, permet également d'activer la protéine C qui, après formation d'un complexe avec la protéine S inactive les facteurs Va et VIIIa. La dégradation du glycocalyx et le clivage de la thrombomoduline altèrent les propriétés endothéliales, déplaçant l'équilibre des systèmes de coagulation vers un effet pro-thrombogène[4].

Il résulte de ces modifications une insuffisance circulatoire aiguë (ICA) qui est définie par une incapacité du système circulatoire (pompe cardiaque et/ou système vasculaire) à répondre à la demande en oxygène (O_2) de l'organisme. Sur le plan physiopathologique, l'ICA correspond donc à une insuffisance respiratoire cellulaire aiguë, c'est à dire à un déséquilibre entre les besoins en O_2 et les apports cellulaires en O_2 . En effet, l' O_2 est un élément essentiel du métabolisme aérobie des cellules. Si l' O_2 ne parvient plus aux cellules, celles-ci s'orientent vers un métabolisme anaérobie avec production de lactates et d'ions H^+ , et diminution de la synthèse d'ATP.

L'atteinte endothéliale a également pour conséquence une altération de la réactivité vasculaire. Le principal mécanisme est une défaillance « contractile » des cellules musculaires lisses vasculaires. Cette défaillance résulte de l'atteinte d'une ou plusieurs des voies impliquées dans l'homéostasie musculaire vasculaire. L'endothélium a pour fonction de moduler le tonus basal des cellules musculaires lisses vasculaires en sécrétant des substances vasoconstrictrices (endothéline, thromboxane...), et des substances vasodilatatrices (prostacycline, NO). L'eNOS (*endothelial NO synthase*), constitutive des cellules endothéliales, joue un rôle protecteur et de modulation du tonus vasculaire basal. Cette isoforme est altérée lors des lésions d'ischémie-reperfusion ou dans les états inflammatoires[6]. L'iNOS (*inducible NO synthase*) peut quant à elle être induite par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. La production accrue de NO active ainsi la guanylate cyclase des cellules musculaires lisses, et donc la formation de GMPC induisant une myorelaxation par déphosphorylation de la myosine. Parallèlement, le NO, la baisse de l'ATP, l'acidose cellulaire, le lactate, le peptide atrial natriurétique, le *calcitonin gene related peptid*, et l'adénosine peuvent activer différents types de canaux potassiques, créant ainsi une hyperpolarisation membranaire de la cellule musculaire lisse. L'hyperpolarisation de la membrane ainsi provoquée ferme les canaux calciques, diminuant la concentration cytosolique en calcium et donc l'efficacité de la noradrénaline et de l'angiotensine II induisant habituellement une vasoconstriction[7]. Ainsi, toutes les situations physiopathologiques responsables d'une hypoxie tissulaire, d'une d'anaérobiose, d'une acidose lactique activent les canaux potassiques des cellules musculaires lisses des vaisseaux contribuant à une vasoplégie. Chez un sujet sain, l'effet vasoconstricteur de l'arginine-vasopressine ou AVP (hormone antidiurétique) est compensé par une bradycardie liée à l'activation du baroréflexe. L'AVP est un peptide synthétisé dans l'hypothalamus qui exerce plusieurs fonctions : action antidiurétique, vasopressive, plaquettaire, hormone hypophysiotrope en stimulant la sécrétion d'ACTH. L'effet vasomoteur de la vasopressine dépend de l'état du système nerveux végétatif et du système rénine-angiotensine. Dans le cadre de syndrome vasoplégique associé à un sepsis ou un choc hémorragique, la vasoplégie

est associée à un défaut relatif d'AVP par une diminution de la sécrétion hypophysaire. L'ensemble de ces mécanismes conduit à une diminution de la réactivité vasculaire et à une vasoplégie.

Figure 1: Mécanismes de la vasoplégie, d'après Landry et al, N Engl J Med, 2001



La perméabilité vasculaire est régie par l'interaction de plusieurs éléments : les cellules endothéliales avec leurs jonctions et le glycocalyx. Les vaisseaux coronariens, pulmonaires, splanchniques et des muscles squelettiques sont constitués de cellules endothéliales « non fenestrées » qui forment une barrière imperméable alors que les vaisseaux du foie, des reins et du système lymphatique sont plus perméables en raison d'un agencement discontinu des cellules endothéliales et/ou la présence de pores transmembranaires. Le glycocalyx agit comme un gel à la surface de ces cellules endothéliales qui va moduler les échanges entre la lumière vasculaire, les cellules endothéliales et le milieu extra vasculaire. Le glycocalyx est constitué de protéoglycanes et glycoprotéines qui interagissent avec les éléments figurés du sang, les lipides et les protéines plasmatiques[8, 9]. Dans l'approche historique de Starling les mouvements de fluides transcapillaires dépendent d'un équilibre entre pression hydrostatique et pression oncotique. Hors, le glycocalyx agit comme une couche moléculaire sous laquelle la pression oncotique est très faible et permet de maintenir de manière plus efficace les liquides dans la lumière du capillaire. La dégradation du glycocalyx lors des chirurgies lourdes, de traumatismes, de sepsis, et de SIRS a pour conséquence une augmentation de la perméabilité capillaire.

Diagnostic

L'une des difficultés pour le médecin anesthésiste-réanimateur est d'affirmer le diagnostic d'une dysfonction vasculaire aigue (DVA). Comment diagnostiquer une DVA puisqu'actuellement la définition même de DVA ne fait l'objet d'aucun consensus ? Que signifie donc une dysfonction vasculaire aigue ? S'agit il d'une dysfonction endothéliale caractérisée par une atteinte de la croissance endothéliale et musculaire, des troubles de l'inflammation, des troubles de la coagulation, un trouble de la perméabilité vasculaire et une atteinte de la vasomotricité ? Ou s'agit-il d'un syndrome vasoplégique qui se traduit par une hypotension artérielle persistante ? Ainsi la DVA pourrait être assimilée à une maladie de l'endothélium vasculaire dont l'expression clinique varie en fonction du degré de l'atteinte et de l'approche envisagée : état de choc vasoplégique, coagulation intravasculaire disséminée, syndrome de réponse inflammatoire systémique...

D'un point de vue médical, la dysfonction endothéliale correspond à une diminution de la biodisponibilité du NO. La dysfonction endothéliale a été mise en évidence dans un nombre croissant de pathologies, dont les maladies cardio-vasculaires (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle, athérosclérose), néoplasiques, le sepsis, et le SIRS [10, 11].

Reconnaître le SIRS

Le SIRS se définit comme un ensemble de paramètres cliniques et paracliniques : température $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$, fréquence cardiaque >90 b/min fréquence respiratoire >20 c/min ou $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, leucocytes $>12\ 000/\text{mm}^3$ ou $<4000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de formes immatures ; l'association de deux ou plus parmi ces éléments signe l'existence d'un SIRS[12], même s'il est probable qu'il existe une continuité dans les processus inflammatoires et que la présence d'un seul de ces critères puisse induire une surmortalité[13]. Durant une chirurgie, la sédation des patients, la ventilation mécanique et les variations de fréquence cardiaque induites par les modifications de la volémie et de la nociception rendent le diagnostic de SIRS très difficile. Il existe des méthodes biologiques qui consistent à doser des médiateurs de l'inflammation et de l'hémostase (interleukines, thromboxane, protéines et lipides oxydés, PAI-1, tPA...). Cependant ces méthodes sont peu disponibles en pratique clinique et nécessitent le plus souvent un délai d'attente important pour obtenir les résultats.

Apprécier les anomalies macro et micro-circulatoires

La vasoplégie peut-être explorée par des tests de réactivité vasculaire qui permettent de quantifier la qualité de la réponse endothéliale à différents stimuli. La méthode de référence est l'étude de la dilatation liée au flux (FMD : *flow-mediated dilation*). C'est une technique non invasive qui consiste à mesurer la vasodilatation de l'artère brachiale (vaisseau conducteur) après une occlusion du lit artériel en aval par un brassard. Cette technique mesure la capacité des artères à se dilater via la production de NO et d'autres facteurs liés à l'endothélium[14]. En chirurgie, il est démontré une altération de la fonction endothéliale dont la sévérité est corrélée au degré d'agression chirurgicale et à la morbidité post opératoire [15-17]. La pléthysmographie digitale peut quantifier la réponse périphérique vasodilatatrice grâce à un appareillage spécifique (EndoPAT, ItamarMedical®, Caesarea, Israel) qui mesure la tonométrie ou tension artérielle périphérique. Cette technique calcule un score (EndoScore) qui permet de quantifier la fonction endothéliale dépendante du NO. La pléthysmographie couplée ou non à l'injection de substances vasoactives est une méthode invasive difficilement

réalisable en pratique clinique. Elle est surtout utilisée pour tester l'effet de drogues vasoactives. Les systèmes lasers et la vidéomicroscopie (*orthogonal polarization spectral* (OPS), *sidestream dark field* (SDF)) couplés ou non à l'utilisation de tests pharmacologiques et/ou de tests dynamiques d'occlusion permettent d'évaluer la microcirculation, lieu d'échange entre les capillaires et les cellules. Dans le cadre du sepsis et des chirurgies majeures, il est démontré une atteinte hétérogène de la microcirculation avec diminution de la densité capillaire et du nombre de capillaires perfusés [18]. L'emploi de la spectroscopie de proche infra-rouge (NIRS) pourrait permettre d'apprécier de manière simple et non-invasive la perfusion tissulaire et la réactivité vasculaire. Cependant les paramètres mesurés par cette technique (à l'état de base ou lors de test d'occlusion) dépendent d'un nombre important de variables (macro-hémodynamique, microcirculatoire, métaboliques) et il ne semble pas exister de relation avec l'état de la perfusion microvasculaire. Cette technique semble plus évaluer une réserve microcirculatoire. Son utilisation en pratique clinique paraît difficile même s'il existe une relation avec des critères de morbi-mortalité [19, 20].

En pratique clinique, un syndrome vasoplégique correspond à une hypotension artérielle par vasodilatation périphérique avec un débit cardiaque conservé et/ou augmenté. Les principales étiologies d'un syndrome vasoplégique sont le sepsis, l'hypotension artérielle prolongée, le choc hémorragique, le choc cardiogénique, la circulation extracorporelle, l'arrêt cardio-respiratoire, le choc anaphylactique, l'insuffisance hépatique, les intoxications (nitrogène, metformine, monoxyde de carbone, cyanure)[7]. Le tonus vasculaire contrôle la pression artérielle et la répartition des débits. Il est modulé par le système sympathique et les actions directes de médicaments. Dans l'approche classique (loi d'Ohm), le tonus est approché par les résistances vasculaires systémiques (RVS) qui sont calculées à partir du débit cardiaque (Dc), de la pression de l'oreillette droite (POD) et de la pression artérielle moyenne (PAM) selon la formule suivante : $RVS = (PAM - POD) / Dc$. Les RVS sont un paramètre calculé et non mesuré qui prend en compte le tonus vasomoteur, la viscosité sanguine et le débit sanguin. Cependant le système vasculaire n'est pas seulement résistif mais aussi capacitif puisqu'il restitue en diastole une partie du sang accumulé lors de la systole ventriculaire (modèle simplifié de Windkessel) [21]. De plus, il existe au niveau tissulaire, un phénomène de chute d'eau « *waterfall* » responsable du maintien de la perfusion tissulaire[22]. En pratique clinique le tonus vasculaire ne peut être approché par le seul calcul des RVS. Plusieurs auteurs ont développé une approche dynamique du tonus vasculaire basée sur la mesure de l'élastance artérielle dynamique (E_{dyn}) qui représente le rapport entre la variation respiratoire de la pression pulsée et la variation respiratoire du VES [23, 24]. Dans un travail chez des patients en choc septique, les RVS ne permettaient pas de différencier les patients pour lesquels la baisse des posologies de noradrénaline s'accompagnait d'une diminution de la PAM des patients non noradrénaline-dépendants [23]. L' E_{dyn} mesurée en continue permet d'évaluer l'impact des thérapeutiques vasoactives sur le tonus vasculaire, et le besoin d'un agent vasoconstricteur lors de la réanimation volémique et/ou du sevrage d'amine vasopressive [23][24].

Les conséquences cliniques des lésions du glycocalyx sont complexes à évaluer. En effet les œdèmes peuvent être induits non seulement par des lésions du glycocalyx mais aussi par l'administration de solutés de remplissage qui peuvent augmenter la pression hydrostatique ou

diminuer la pression oncotique à l'intérieur des capillaires. Le protéoglycane syndecan-1 et certains glycosaminoglycanes circulants ont été retrouvés durant la chirurgie vasculaire et cardiaque marquant une atteinte directe du glycocalyx [25]. Ces marqueurs ne sont malheureusement pas disponibles en routine dans nos laboratoires.

Traitement

La prise en charge thérapeutique d'une ICA ne peut se faire qu'en intégrant le patient avec ses antécédents médicaux et thérapeutiques, au type d'anesthésie (agents anesthésiques), au type de chirurgie et au tableau clinique présenté. Le médecin anesthésiste-réanimateur doit s'interroger sur l'étiologie de l'ICA et du choc vasoplégique (sepsis, CEC, anaphylaxie..). L'évaluation du système cardio-vasculaire nécessite une connaissance de l'interprétation d'une courbe de pression artérielle et l'utilisation d'un monitoring adapté (moniteur de débit cardiaque, échographie cardiaque...) permettant d'appréhender l'inotropisme, la précharge et la postcharge. De même, la perfusion tissulaire doit pouvoir être évaluée par l'examen clinique (temps de recoloration cutané, marbrures), par la mesure de paramètres globaux de perfusion (SvO₂, taux de lactate, différence artério-veineuse en CO₂) et par l'utilisation d'outils d'évaluation de la microcirculation (OPS, StO₂..).

Mais, dans un premier temps, le médecin anesthésiste-réanimateur doit éliminer un effet lié aux médicaments anesthésiques (surdosage). En effet l'anesthésie intraveineuse et/ou inhalée s'accompagne d'une diminution de la pression artérielle dont l'origine peut être multifactorielle : diminution de la postcharge, diminution de la précharge, effet inotrope négatif, diminution du tonus sympathique et atteinte du baroréflexe.

Le traitement symptomatique d'un choc vasoplégique repose sur l'administration d'agents vasopresseurs (néosynéphrine, noradrénaline, AVP....) plus ou moins associée à une expansion volumique. L'interaction entre le système cardiaque et vasculaire doit être pris en compte lors de la prescription de ces thérapeutiques. De même, la restauration d'une hémodynamique macrocirculatoire ne garantit pas une restauration de la microcirculation. Et à l'inverse, l'absence d'effet macrocirculatoire peut être liée à un problème microcirculatoire.

Gestion hémodynamique

Vasopresseurs

i. Ephédrine

L'éphédrine est une amine sympathicomimétique non catécholaminergique qui stimule de manière directe les récepteurs alpha et bêta, et libère de la noradrénaline endogène (effet direct et indirect). A faible dose elle exerce un effet surtout inotrope et chronotrope positifs. Son action vasopressive est insuffisante dans le cadre d'un choc vasoplégique.

ii. Phényléphrine (néosynéphrine)

Il s'agit d'un agent sympathomimétique non catécholaminergique de synthèse qui entraîne une augmentation importante de la pression artérielle par action spécifique sur les récepteurs alpha (effet vasopresseur pur). Cette augmentation de PA peut s'accompagner d'une baisse du débit cardiaque et d'altération de la perfusion tissulaire [26].

iii. Noradrénaline

La noradrénaline possède un effet alpha prédominant et bêta mineur. L'administration de noradrénaline est à l'origine d'une vasoconstriction dose dépendante de l'ensemble du système artériel et veineux. Il s'agit du médicament vasopresseur de première intention dans le cadre d'un choc vasoplégique.

iv. Arginine vasopressine (AVP)

A faible concentration elle a un effet antidiurétique par action sur les récepteurs V2, alors qu'à concentrations plus élevées, l'AVP stimule les récepteurs V1 des cellules musculaires lisses des vaisseaux en restaurant l'intégrité des canaux potassiques ATP dépendant ce qui entraîne une vasoconstriction (effet indépendant des récepteurs adrénérgiques).

v. Terlipressine (Glypressine)

Il s'agit d'une hormone de synthèse analogue de la vasopressine qui possède un effet vasoconstricteur puissant. Son indication principale est le traitement des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes et le syndrome hépato-rénal de type 1. Elle est deux fois plus active sur les récepteurs V1 que l'AVP, mais sa demi-vie est plus longue (4-6 h).

vi. Bleu de méthylène

Le bleu de méthylène agit en inhibant la guanylate cyclase donc inhibe la vasodilatation. Lors de chirurgie cardiaque avec CEC l'utilisation de bleu de méthylène améliore la pression artérielle en diminuant les besoins en amines vasopressives[27][28].

Vasopresseurs	Action	Posologie	Effets secondaires
Ephédrine	$\beta > \alpha$	3-9 mg en bolus dose max 150 mg/ 24h	
Néso-synéphrine	$\alpha 1, \alpha 2, \beta 1$	40-100 μg bolus 0,5-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ infusion	Bradycardie, vasoconstriction intense, chute du Dc
Noradrénaline	$\alpha 1, \alpha 2, \beta 1$	4-10 μg bolus 10-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Ischémie mésentérique Vasoconstriction vasculaire pulmonaire, Trouble du rythme
Arginine vasopressine	V1	1-6 U/h infusion	Arythmie, Ischémie mésentérique
Bleu de méthylène	Inhibition de la guanylate cyclase	2 mg/kg bolus 0,5 mg/kg/h pour 6 h	Anémie hémolytique si déficit en G6PD Coloration cutanée et urine

Vasodilatateurs

L'utilisation de substances vasodilatatrices dans l'ICA est un concept développé depuis de nombreuses années. La base physiopathologique serait de contrebalancer la vasoconstriction périphérique intense dans les ICA réfractaires afin d'améliorer la microcirculation. Les prostacyclines, le NO, la nitroglycérine, et la N acétyl-cystéine sont les médicaments vasodilatateurs le plus étudiés. L'utilisation de nitroglycérine dans le cadre du choc septique est controversée. Cependant, l'administration de nitroglycérine améliorerait les paramètres cliniques de perfusion tissulaire chez des patients en ICA[29]. Dans le même ordre d'idée,

alors que des études retrouvaient une amélioration de la perfusion gastrique avec l'utilisation de N acetyl-cystéine dans le choc septique, une méta-analyse ne confirme pas d'amélioration de la survie ou une diminution de la morbidité de ces patients[30]. Finalement la place des traitements vasodilatateurs reste à définir dans la prise en charge des DV. Il est probable qu'une thérapeutique ciblée sur des paramètres microcirculatoires serait plus logique pour initier ce type de traitement.

Expansion volémique

Dans le cadre d'un choc vasoplégique, la correction d'une hypovolémie (ou d'une précharge dépendance) peut ne pas se traduire par une correction de la pression artérielle : l'augmentation du Dc associée à l'EV n'aboutit pas à une augmentation de la pression artérielle en raison de l'état vasoplégique, Dans cette situation l'Ea_{dyn} permet de juger du tonus vasomoteur et de différencier les patients avec une hypotension artérielle secondaire à une vasoplégie pour laquelle l'EV ne sera pas curative. C'est à dire que lorsque l'Ea_{dyn} est basse, l'expansion volémique doit être associée à l'utilisation d'un agent vasopresseur.

Le débat concernant le type de soluté de remplissage à utiliser est toujours d'actualité ; les données sont contradictoires selon le type de chirurgie et le profil du patient. Les colloïdes, pourraient avoir un effet immunomodulateur bénéfique, notamment en chirurgie cardiaque[31]. Cependant, les controverses concernant le patient septique et/ou insuffisant rénal ne permettent pas de généraliser ces propos. L'intégrité de la barrière vasculaire et du glycocalyx pourrait être un élément déterminant de l'effet de tel ou tel soluté de remplissage, mais n'est pas utilisable en clinique actuellement. Rappelons que si l'utilisation des solutés de type amidons est actuellement règlementée en France compte tenu de la surmortalité observé chez les patients septiques et insuffisants rénaux [32]; leur utilisation reste possible dans le contexte traumatique. Les cristalloïdes ont quant à eux également montré des effets potentiellement délétères, comparativement à des solutés plus « balancés » [33, 34].

Inflammation

L'essentiel des données concernant le traitement du SIRS et la prise en charge thérapeutique de l'inflammation et des désordres de la coagulation associés concerne le sepsis et les conséquences du traumatisme. Quelques études se sont néanmoins intéressées à la modulation périopératoire de l'inflammation ; la difficulté d'évaluation des effets tient aux critères diagnostiques peu spécifiques et difficiles à évaluer en pratique clinique. De nombreuses études ont tenté de moduler l'activation des cellules immunitaires, et notamment des polynucléaires neutrophiles, par le biais d'anticorps monoclonaux anti-intégrines, anti-sélectines, ou de prostaglandines. Tous ces essais ont été négatifs. Le blocage de certains récepteurs impliqués dans la signalisation des processus inflammatoires, comme par exemple TLR4, s'est également soldé par un échec, à la fois en termes de morbi-mortalité et de production de cytokines pro-inflammatoires[33]. Les thérapeutiques antioxydantes dont le but est de limiter les conséquences de la production de radicaux libres, en particulier lors des phénomènes d'ischémie-reperfusion, n'ont pas permis d'observer de diminution de mortalité. La N-acétylcystéine a permis de diminuer le TNF- α et certaines espèces radicalaires de l'oxygène après déclampage en chirurgie cardiaque, mais sans effet sur les défaillances d'organes ou la mortalité[33]. La tentative d'éliminer les médiateurs de l'inflammation au

moyen d'une hémofiltration continue n'a pas eu d'effet sur la survenue de SIRS dans un contexte post-traumatique. Les statines ont des propriétés anti-inflammatoires importantes, modulent la production de NO et ont probablement un effet sur la dysfonction endothéliale[35], par le biais de l'inhibition de l'HMG-coenzyme A reductase. Cependant si elles ont permis de diminuer la morbidité cardio-vasculaire en chirurgie cardiaque, leur place précise dans la prise en charge périopératoire des patients n'est pas bien définie[36]. L'hyperglycémie, fréquente en contexte périopératoire, augmente les niveaux de cytokines inflammatoires et la dysfonction endothéliale. Cependant l'attention doit être portée à ne pas procéder à un contrôle trop strict, pourvoyeur d'hypoglycémies pouvant entraîner une surmortalité[37]. L'administration de corticoïdes, puissants anti-inflammatoires, permet de diminuer la morbidité post-traumatique et post-chirurgicale (pneumopathies, durée de ventilation mécanique, durée de séjour...), sans réel effet sur la mortalité[38, 39]. L'utilisation de substances activant l'immunité, tels l'interféron- γ , les immunoglobulines, les facteurs de croissances, ou l'immunonutrition par supplémentation en acides gras riches en omega-3 et en glutamine, n'ont pas d'effet sur la mortalité.

Hémostase

Les essais thérapeutiques concernant les modulateurs de la coagulation, tels l'antithrombine-III, le TFPI ou la protéine C activée, se sont essentiellement intéressés à des patients septiques ; l'ensemble de ces essais n'ont pas permis de diminuer la mortalité et il existe très peu de littérature concernant le patient traumatisé.

Les données concernant les antifibrinolytiques sont contrastées. L'aprotinine n'a pas permis d'améliorer la prise en charge de la coagulopathie et la mortalité des patients, tandis que l'utilisation d'acide tranexamique, inhibant la transformation de plasminogène en plasmine, diminue la mortalité du patient traumatisé[40].

Médicaments de l'anesthésie

Outre les thérapeutiques spécifiques pouvant intervenir sur les modifications hémodynamiques, inflammatoires ou de la coagulation, induites par le traumatisme ou l'intervention chirurgicale, il semble important de comprendre l'influence potentielle des produits habituellement utilisés lors de l'anesthésie.

L'effet du type d'anesthésie sur la modulation de l'inflammation est difficile à démontrer. La mesure de l'effet produit au niveau des cytokines pro-inflammatoires ne semble en effet pas forcément cliniquement pertinent. Quoi qu'il en soit, l'utilisation d'une anesthésie péri-médullaire, surtout avec adjonction d'alpha-2-agonistes, semble diminuer les cytokines pro-inflammatoires[41].

Les médicaments hypnotiques, halogénés, propofol et kétamine, ont tous des effets sur le SIRS et sur la dysfonction endothéliale (voie du NO, modulation des protéines d'adhésion, de la sécrétion cytokinique, préconditionnement). Le propofol semble améliorer la dysfonction endothéliale induite par l'hyperglycémie, mais son surdosage est associé à une DVA. D'autres auteurs ont suggérés que le propofol pouvait diminuer la sensibilité à la noradrénaline dans le sepsis. A l'heure actuelle, aucune stratégie n'a montré de supériorité sur une autre[42].

Conclusion

La dysfonction vasculaire est difficile à appréhender, de par sa physiopathologie complexe, mais également par sa définition non consensuelle. Le traitement n'est pas codifié et dépend de l'étiologie et de l'importance de cette dysfonction. Le monitoring hémodynamique permet d'adapter les thérapeutiques vasopressives et le remplissage, mais il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapeutique permettant de traiter les désordres inflammatoires et de l'hémostase. De nouveaux moyens de monitoring, s'intéressant à la microcirculation, devraient cependant permettre de mieux comprendre et prendre en charge l'insuffisance circulatoire dans ce contexte.

Références

1. Marik, P.E. and M. Flemmer, The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012. 73(4): p. 801-8.
2. Rossaint, J., et al., Cardiopulmonary bypass during cardiac surgery modulates systemic inflammation by affecting different steps of the leukocyte recruitment cascade. *PLoS One*, 2012. 7(9): p. e45738.
3. Powell, S.R. and A.J. Tortolani, Recent advances in the role of reactive oxygen intermediates in ischemic injury. I. Evidence demonstrating presence of reactive oxygen intermediates; II. Role of metals in site-specific formation of radicals. *J Surg Res*, 1992. 53(4): p. 417-29.
4. Cines, D.B., et al., Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 1998. 91(10): p. 3527-61.
5. Koning, N.J., et al., Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014. 307(7): p. H967-75.
6. Dudzinski, D.M., et al., The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2006. 46: p. 235-76.
7. Landry, D.W. and J.A. Oliver, The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 2001. 345(8): p. 588-95.
8. Levick, J.R. and C.C. Michel, Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*, 2010. 87(2): p. 198-210.
9. Curry, F.E. and R.H. Adamson, Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng*, 2012. 40(4): p. 828-39.
10. Aird, W.C., Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J Thromb Haemost*, 2005. 3(7): p. 1392-406.
11. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(2): p. 168-75.
12. Bone, R.C., Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*, 1992. 268(24): p. 3452-5.
13. Kaukonen, K.M., et al., Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*, 2015. 372(17): p. 1629-38.

14. Ghiadoni, L., et al., Evaluation of endothelial function by flow mediated dilation: methodological issues and clinical importance. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2015. 22(1): p. 17-22.
15. Hu, Y.J., et al., Impact of non-cardiovascular surgery on reactive hyperaemia and arterial endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013. 40(7): p. 466-72.
16. Schier, R., et al., Preoperative microvascular dysfunction: a prospective, observational study expanding risk assessment strategies in major thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*, 2012. 94(1): p. 226-33.
17. Gokce, N., et al., Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*, 2002. 105(13): p. 1567-72.
18. De Backer, D., et al., Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(5): p. 1396-403.
19. Payen, D., et al., Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care*, 2009. 13 Suppl 5: p. S6.
20. Duret, J., et al., Skeletal muscle oxygenation in severe trauma patients during haemorrhagic shock resuscitation. *Crit Care*, 2015. 19(1): p. 141.
21. Murgo, J.P., et al., Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*, 1980. 62(1): p. 105-16.
22. Maas, J.J., et al., Determination of vascular waterfall phenomenon by bedside measurement of mean systemic filling pressure and critical closing pressure in the intensive care unit. *Anesth Analg*, 2012. 114(4): p. 803-10.
23. Guinot, P.G., et al., Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care*, 2015. 19(1): p. 14.
24. Garcia, M.I., et al., Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Crit Care*, 2014. 18(6): p. 626.
25. Cox, L.A., et al., Inflammation-induced increases in plasma endocan levels are associated with endothelial dysfunction in humans in vivo. *Shock*, 2015. 43(4): p. 322-6.
26. Soeding, P.F., et al., Effect of phenylephrine on the haemodynamic state and cerebral oxygen saturation during anaesthesia in the upright position. *Br J Anaesth*, 2013. 111(2): p. 229-34.
27. Maslow, A.D., et al., The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 2006. 103(1): p. 2-8, table of contents.
28. Nantais, J., et al., Impact of methylene blue in addition to norepinephrine on the intestinal microcirculation in experimental septic shock. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014. 58(1): p. 97-105.
29. Lima, A., et al., Nitroglycerin reverts clinical manifestations of poor peripheral perfusion in patients with circulatory shock. *Crit Care*, 2014. 18(3): p. R126.
30. Szakmany, T., B. Hauser, and P. Radermacher, N-acetylcysteine for sepsis and systemic inflammatory response in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 9: p. CD006616.

31. Tamayo, E., et al., The inflammatory response to colloids and crystalloids used for pump priming during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008. 52(9): p. 1204-12.
32. Zarychanski, R., et al., Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013. 309(7): p. 678-88.
33. Lord, J.M., et al., The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*, 2014. 384(9952): p. 1455-65.
34. Rochwerg, B., et al., Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014. 161(5): p. 347-55.
35. Chello, M., et al., Effects of atorvastatin on arterial endothelial function in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. 28(6): p. 805-10.
36. Jansen, J.O., et al., Clinical review: Statins and trauma--a systematic review. *Crit Care*, 2013. 17(3): p. 227.
37. Investigators, N.-S.S., et al., Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2012. 367(12): p. 1108-18.
38. Roquilly, A., et al., Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA*, 2011. 305(12): p. 1201-9.
39. Dieleman, J.M., et al., Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012. 308(17): p. 1761-7.
40. collaborators, C.-t., et al., Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010. 376(9734): p. 23-32.
41. Nicholson, G. and G.M. Hall, Effects of anaesthesia on the inflammatory response to injury. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011. 24(4): p. 370-4.
42. Hall, R., Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013. 27(5): p. 983-1033.