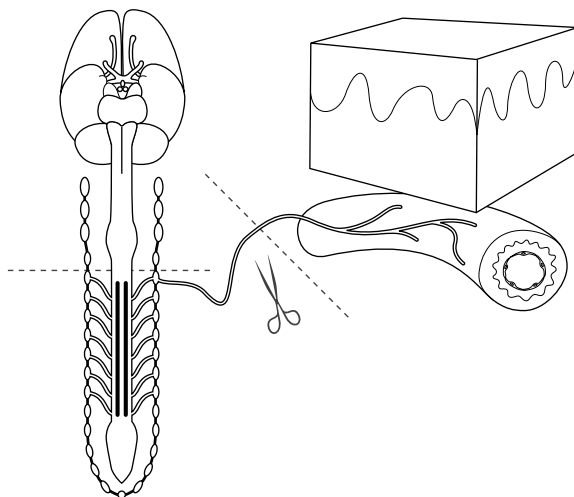


**Contribution à l'étude de l'effet  
de la sympathectomie sur la  
microcirculation cutanée:**

Approches  
expérimentale et clinique

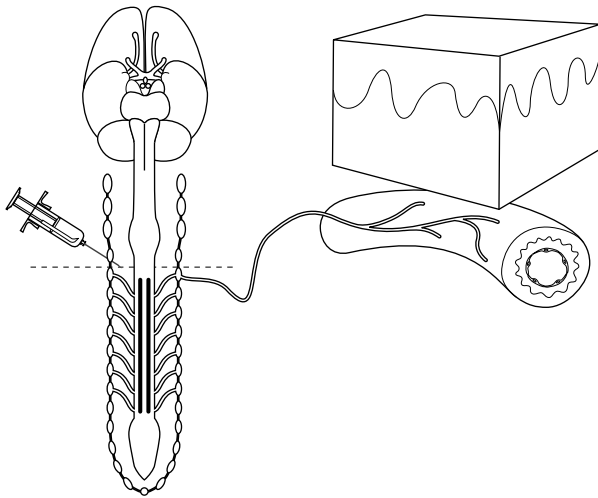


***Effects of sympathectomy on cutaneous  
microcirculation:***

***Experimental and clinical approaches***

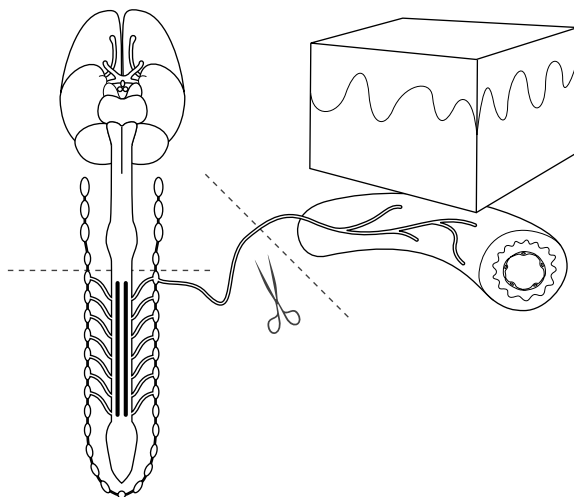
Jean-Pierre Lecoq  
Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements, 1996  
Spécialiste en Anesthésie-Réanimation, 2001

*Merci à Pierre Bonnet pour les illustrations  
de la page de couverture*



**Contribution à l'étude de l'effet  
de la sympathectomie sur la  
microcirculation cutanée:**

Approches  
expérimentale et clinique



***Effects of sympathectomy on cutaneous  
microcirculation:***

***Experimental and clinical approaches***

Jean-Pierre Lecoq  
Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements, 1996  
Spécialiste en Anesthésie-Réanimation, 2001

## Remerciements

De nombreuses personnes se sont impliquées dans la réalisation de cette thèse. Cette page leur est dédiée, ...

Merci à Jean Joris. Cette thèse n'aurait jamais eu de concrétisation sans son enthousiasme, sa patience, ses compétences, et son travail sans relâche. Tous les articles publiés portent son cachet. Ce texte a été plus que remodelé pour qu'un ensemble d'idées devienne une suite cohérente, avec un début et une fin. Le nombre d'heures qu'il a passé sur ce travail n'est pas quantifiable. Ce dévouement ne peut que conduire à l'admiration. L'esprit d'équipe trouve ici une réelle signification... *Merci Jean.*

Olivier Heymans était là au départ. C'est de lui qu'est partie l'idée générale. C'est lui qui a soutenu et porté le projet initial. C'est lui qui a organisé les premiers travaux, en libérant Xavier Nélisten pour opérer mais aussi anesthésier ces pauvres animaux. Olivier était quelqu'un d'enthousiaste, un meneur. Cet esprit me guide encore aujourd'hui. *Olivier ... parti beaucoup trop tôt.*

Merci au Professeur Maurice Lamy pour ses encouragements tombés au bon moment. Ses paroles ont l'art de 'réchauffer' le cœur des gens. Merci aux possibilités qu'il m'a offertes de travailler dans son service, mais surtout de m'y épanouir. Merci au Professeur Jean François Brichant, son successeur, qui continue à être de bon conseil.

Merci au comité de lecture, au Professeur Vincent Seutin, son président, au Professeur Jean-Olivier Defraigne, pour l'utilisation de son laboratoire de chirurgie expérimentale et de son matériel, au Professeur Alain Carlier, et au Professeur Robert Larbuisson.

Merci à ceux qui ont bien voulu commenter et corriger ce travail, qui échappait parfois complètement à leurs compétences, je pense à mes parents, mais également à Valérie ainsi qu'à son père, à Robert Fontaine. Leurs critiques ont été sincères.

Merci aux assistants et aux infirmières qui m'ont aidé dans la récolte de données, ou ont joué le jeu des volontaires sains.

Merci à mes collègues pour les nombreuses journées scientifiques accordées; à Jessica Debattice pour sa participation à la mise en page, aidée du conseil de ses collègues.

Merci finalement à Valérie, Camille, Louise et François qui m'ont laissé le temps de réaliser ce travail.

## **Résumé**

### ***Introduction***

La microcirculation se définit comme le compartiment vasculaire où s'effectuent les échanges entre le sang et les cellules. Elle joue donc un rôle primordial dans la physiologie des organes. Le système microcirculatoire cutané est impliqué dans la régulation de la température corporelle et des apports nutritifs de la peau, élément particulièrement important dans les processus de cicatrisation et de lutte contre l'infection. Le contrôle de la microcirculation dépend d'un ensemble de systèmes intrinsèques et extrinsèques. Le système sympathique y représente l'élément majeur, de par son effet vasoconstricteur, mais également de par son implication dans la régulation des autres systèmes. La sympathectomie, qu'elle soit chirurgicale ou pharmacologique via l'utilisation d'anesthésiques locaux, entraîne une vasodilatation, potentiellement favorable pour la microcirculation cutanée. Toutefois, le recours aux drogues vasoconstrictrices est fréquent au cours de la période périopératoire pour corriger une hypotension secondaire à la chirurgie, à l'anesthésie générale ou à l'anesthésie loco-régionale. L'interaction de ces drogues et de la sympathectomie est mal connue. C'est pourquoi nous avons étudié dans ce travail, au travers de deux modèles, les conséquences des drogues vasoconstrictrices couramment utilisées dans nos pays sur la vasodilatation induite par une sympathectomie.

***Etude des effets de médiateurs adrénérgiques sur la microcirculation cutanée d'un lambeau épigastrique chez le rat : Conséquences d'une adventicectomie périvasculaire récente***

La sympathectomie chirurgicale par adventicectomie circonférentielle des vaisseaux nourriciers d'un lambeau épigastrique cutané chez le rat représente le premier modèle étudié. Deux lambeaux épigastriques sont levés chez le rat. Les vaisseaux nourriciers du premier lambeau font l'objet d'une adventicectomie chirurgicale. Le lambeau controlatéral sert de témoin. L'utilisation de phényléphrine et de norépinéphrine systémique, est responsable d'une élévation de la pression artérielle. Elle est associée à une majoration de la microcirculation cutanée évaluée par la technique de fluxmétrie par Laser-Doppler du côté du lambeau où les vaisseaux ont subi une sympathectomie. De ce côté, à la différence du côté témoin, on n'observe pas de diminution secondaire de la microcirculation cutanée. Si l'on traite au préalable les rats avec une substance alpha1 antagoniste (Prazosin), l'injection de norépinéphrine produit des deux côtés une majoration de la microcirculation non suivie de la diminution secondaire retrouvée précédemment du côté témoin lors de l'injection unique d'agonistes alpha-adrénérgiques.

***Effet de l'injection intraveineuse de norépinéphrine et d'éphédrine sur la microcirculation cutanée évaluée par fluxmétrie Laser-Doppler au cours d'une anesthésie rachidienne***

La rachianesthésie représente le deuxième modèle de sympathectomie. La microcirculation cutanée, étudiée par la technique de fluxmétrie par laser-Doppler est évaluée au niveau du pied, zone affectée par un bloc sympathique et au niveau du manubrium sternal, zone a priori non concernée par le bloc sympathique. L'hypotension secondaire à la rachianesthésie est corrigée par une perfusion continue de norépinéphrine ou un bolus d'éphédrine. La rachianesthésie est associée à une majoration de la microcirculation cutanée

au niveau du pied, et une diminution au niveau sternal. La correction de l'hypotension par les drogues vasoconstrictrices n'abolit pas la majoration observée au niveau du pied. Au niveau du sternum, on n'observe pas de changements microcirculatoires significatifs.

### ***Conclusions***

Sous réserve des limites des différents modèles étudiés, il apparaît que la sympathectomie, qu'elle soit chirurgicale ou pharmacologique, protège la microcirculation des effets vasoconstricteurs des drogues analeptiques. Plusieurs hypothèses physiologiques sont proposées. Elles font référence à l'interdépendance entre les différents systèmes régulateurs microcirculatoires. Les informations tirées de nos travaux permettent donc d'affiner la prise en charge anesthésique des patients relevant de la microchirurgie et bénéficiant d'une chirurgie ou d'une technique d'anesthésie induisant une sympathectomie. Par ailleurs, la démonstration d'une majoration de la microcirculation cutanée maintenue même lors de l'administration de faibles doses de vasoconstricteurs au cours des anesthésies rachidiennes devrait motiver les anesthésistes à proposer davantage cette technique anesthésique ou d'autres techniques loco-régionales, telles le bloc nerveux périphérique et la péridurale, pour profiter des bénéfices potentiels de ces effets microcirculatoires.



## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>1</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Introduction</b> .....	<b>10</b>
1.1 Conséquences de la sympatholyse sur la microcirculation .....	12
1.1.1 Effet immédiat .....	12
1.1.2 Effet à long terme .....	13
1.2 Régulation de la microcirculation cutanée .....	13
1.2.1 Système régulateur extrinsèque .....	14
1.2.1.1 Le système nerveux orthosympathique vasoconstricteur .....	14
1.2.1.1.1 Les récepteurs alpha 1 et 2 .....	15
1.2.1.1.2 Les agonistes et antagonistes des récepteurs alpha 1 et 2 .....	16
1.2.1.1.3 La co-transmission synaptique au niveau du système sympathique vasoconstricteur .....	17
1.2.1.2 Le système nerveux sympathique vasodilatateur .....	17
1.2.1.2.1 Le récepteur bêta .....	17
1.2.1.2.2 Le système sympathique vasodilatateur non adrénergique .....	17
1.2.1.3 Le système nerveux parasympathique .....	18
1.2.1.4 Le système sensitif .....	19
1.2.2 Régulation intrinsèque de la microcirculation cutanée .....	19
1.2.2.1 Rôle de l'endothélium .....	19
1.2.2.2 La vasomotricité spontanée (vasomotion) .....	21
1.2.2.3 Réponse myogène .....	22
1.2.2.4 Réponse aux variations de flux : shear stress (flowmotion) .....	22
1.2.3 Conclusions .....	23

1.3	Objectifs des travaux .....	23
<b>2</b>	<b>Etude des effets de médiateurs adrénérgiques sur la microcirculation cutanée d'un lambeau épigastrique chez le rat : Conséquences d'une adventicectomie périvasculaire récente .....</b>	<b>26</b>
2.1	Introduction .....	26
2.1.1	Description du modèle .....	27
2.1.2	Objectif de l'étude .....	27
2.2	Matériels et méthodes .....	28
2.2.1	Les animaux .....	28
2.2.2	Procédures chirurgicales et préparation du modèle .....	28
2.2.3	Evaluation de la microcirculation cutanée .....	29
2.2.4	Expérimentations .....	31
2.2.5	Statistiques .....	32
2.3	Résultats .....	32
2.4	Discussion .....	34
2.4.1	Similitude avec d'autres modèles .....	36
2.4.2	Limites de l'étude .....	39
2.4.2.1	Les limites de la méthodologie .....	39
2.4.2.2	Limite du modèle .....	40
2.4.3	Mécanismes d'actions potentiels .....	41
2.5	Conclusions .....	41
<b>3</b>	<b>Effet de l'injection intraveineuse de norepinephrine et d'éphédrine sur la microcirculation cutanée évaluée par fluxmétrie Laser-Doppler au cours d'une anesthésie rachidienne .....</b>	<b>42</b>
3.1	Introduction .....	42

3.2	Matériels et méthodes .....	43
3.2.1	Sélection des patients .....	43
3.2.2	Mesure de la circulation cutanée par la technique de fluxmétrie Laser-Doppler .....	44
3.2.3	Protocole chez les patients bénéficiant d'une anesthésie rachidienne .....	44
3.2.3.1	Randomisation des patients .....	44
3.2.3.2	Réalisation de la rachianesthésie .....	45
3.2.3.3	Protocole d'étude .....	45
3.2.3.4	Protocole d'étude chez les volontaires sains .....	46
3.2.4	Statistiques .....	47
3.3	Résultats .....	48
3.3.1	Etude de la microcirculation cutanée dans le groupe Norépinéphrine (NOR) .....	49
3.3.2	Etude de la microcirculation cutanée dans le groupe Ephédrine (EPH) .....	50
3.3.3	Etude de la microcirculation cutanée chez les volontaires sains .....	52
3.4	Discussion .....	52
3.4.1	Limites de notre étude .....	55
3.4.2	Explications physiologiques .....	56
3.5	Conclusions .....	56
<b>4</b>	<b>Discussion générale et perspectives .....</b>	<b>57</b>
4.1	Objectifs, relations cliniques et limites des différents travaux .....	58
4.1.1	Etude expérimentale sur la sympathectomie par adventicectomie périvasculaire du lambeau cutané épigastrique .....	58
4.1.1.1	Objectifs .....	58
4.1.1.2	Applications cliniques .....	59
4.1.1.3	Limites .....	60
4.1.2	Etude clinique sur la sympathectomie par anesthésie rachidienne .....	61

4.1.2.1	Objectifs .....	61
4.1.2.2	Applications cliniques .....	61
4.1.2.3	Limites .....	63
4.2	Extension de notre modèle à d'autres modèles .....	64
4.3	Effet bénéfique de cette majoration du flux sanguin .....	65
4.4	Hypothèses physiologiques .....	66
4.5	Perspectives .....	70
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>74</b>
	<b>Table des annexes .....</b>	<b>88</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>89</b>

## 1. Introduction

La microcirculation se définit comme un réseau de vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules) de moins de 100  $\mu\text{m}$  de diamètre et représente le lien entre les cellules et le sang. C'est à ce niveau que s'opèrent les échanges entre la circulation sanguine et les cellules: apport d'oxygène, élimination des produits du métabolisme, échanges hormonaux, ... La microcirculation joue donc un rôle primordial dans la physiologie des organes. Sa régulation est déterminée par la pression de perfusion générale, l'action des systèmes nerveux autonomes et autres, mais également par toute une série de mécanismes interdépendants locaux, pour la plupart à point de départ endothéliaux. La finalité de ces systèmes est d'assurer une distribution de l'oxygène et des nutriments dans les différentes zones en fonction des besoins.<sup>1</sup> Dès lors, toute inhibition d'un des systèmes régulateurs, en particulier le système orthosympathique affecte la microcirculation. De nombreuses situations médicales et chirurgicales sont associées à une sympathectomie. Celle-ci peut être la conséquence inévitable de l'acte chirurgical ou de l'administration d'une médication. Elle peut également être intentionnelle, avec pour objectif d'améliorer la perfusion périphérique.

Parmi les situations chirurgicales aboutissant à une sympathectomie, on retrouve la chirurgie de transfert de lambeaux libres. Ce type d'intervention est nécessaire dans le traitement de nombreuses pathologies médicales et chirurgicales : délabrement cutané sur infections, ostéomyélite, reconstruction post-mastectomie ou post-résection, tumeurs ORL délabrantes, ... La sympathectomie est la conséquence de la section du réseau nerveux sympathique vasoconstricteur périvasculaire, inévitable lors du transfert des tissus. La vasodilatation résultante devrait s'avérer bénéfique. Néanmoins, ces interventions sont grevées d'un certain nombre d'échecs, pouvant conduire à des complications fonctionnelles, esthétiques voire systémiques graves. Au cours des 20 dernières années, les améliorations des

techniques microchirurgicales et de la prise en charge périopératoire de ce type de patient ont permis d'augmenter de façon substantielle la viabilité de ces lambeaux et le succès de ces opérations.<sup>2-4</sup> A l'heure actuelle, les problèmes de thrombose et d'ischémie<sup>3</sup> représentent les principales complications rencontrées dans ces chirurgies. Ces deux phénomènes interagissent l'un l'autre. La thrombo-prophylaxie, essentielle pour le succès de ces chirurgies, associe différentes médications et stratégies.<sup>5</sup> (*annexe 1*). Plusieurs facteurs contribuent à l'ischémie de ces lambeaux : la vaso-réactivité de leurs vaisseaux nourriciers, la qualité de ces derniers, les facteurs liés à l'état général du patient, l'infection, ainsi que l'expérience chirurgicale.<sup>3</sup> Cette vaso-réactivité peut être atténuée par la délicatesse de la dissection chirurgicale, la prévention de tout stimulus orthosympathique vasoconstricteur comme l'hypovolémie, l'hypothermie et la douleur, mais également par une sympathectomie chirurgicale ou pharmacologique plus ou moins limitée au territoire désiré.<sup>6</sup>

Les anesthésies loco-régionales au moyen d'anesthésiques locaux produisent également une inhibition sympathique d'extension variable.<sup>7;8</sup> En fonction de l'extension de cette inhibition, des modifications hémodynamiques systémiques peuvent accompagner les modifications microcirculatoires induites dans les territoires directement concernés par cette sympatholyse. La correction des répercussions hémodynamiques systémiques peut nécessiter l'administration de drogues vaso-actives susceptibles d'interférer avec la vasodilatation recherchée par la sympathectomie.

Ainsi, la sympathectomie, qu'elle soit chirurgicale ou pharmacologique modifie la microcirculation de façon variable et complexe. Ceci s'explique par son effet vasodilatateur localisé, mais également par les conséquences systémiques et leurs corrections éventuelles. Le but de notre travail est d'élucider la complexité des effets de la sympathectomie et de leurs corrections sur la microcirculation cutanée. Pour dégager la pertinence et l'originalité de nos travaux, nous allons dans ce chapitre introductif rappeler les mécanismes de la régulation de

la microcirculation, en particulier cutanée, et les effets de la sympathectomie sur cette dernière. La dernière partie de ce chapitre détaillera les objectifs de nos deux études.

## **1.1. Conséquences de la sympathectomie sur la microcirculation**

### **1.1.1. Effet immédiat**

La sympathectomie, par la section ou le blocage pharmacologique des fibres vasoconstrictrices, entraîne théoriquement une vasodilatation. Au niveau cutané, ce phénomène est de fait démontré depuis plusieurs années sur différents modèles animaux.<sup>9-11</sup> L'utilisation clinique de la sympathectomie a rapidement suivi la démonstration de ces résultats expérimentaux. La sympathectomie chirurgicale est ainsi proposée pour traiter des ulcérations et permettre la cicatrisation de lésions réfractaires aux soins locaux, ainsi que dans le traitement des phénomènes ischémiques distaux inaccessibles à la chirurgie de revascularisation. La chirurgie consiste dans ces cas en une section des fibres orthosympathiques soit directement au niveau de l'adventice des vaisseaux,<sup>12-16</sup> soit au niveau des ganglions sympathiques prévertébraux lombaires<sup>17</sup> ou cervicaux.<sup>18</sup> Dans le cadre de la chirurgie de transfert de tissu libre, l'interruption du système nerveux autonome péri-vasculaire augmente le flux sanguin, par une baisse des résistances vasculaires. Ceci est bien démontré par l'échographie-Doppler.<sup>19;20</sup>

L'administration d'anesthésiques locaux lors des différentes techniques d'anesthésie loco-régionale entraîne une sympathectomie chimique, par inhibition de la dépolarisation des fibres sympathiques, et majore la circulation périphérique chez l'animal<sup>21;22</sup> ainsi que chez l'homme.<sup>8;23-26</sup> L'anesthésie loco-régionale s'avère efficace pour traiter des douleurs de type ischémiques,<sup>27;28</sup> ainsi que dans les syndromes coronariens aigus.<sup>29</sup> Elle permet également de maintenir des circulations régionales globalement compromises.<sup>30-33</sup> Cette amélioration de la circulation cutanée est cliniquement pertinente, puisqu'elle s'accompagne d'une réduction des

complications infectieuses locales.<sup>34</sup> Ceci est à mettre en relation probable avec une augmentation de l'oxygénation tissulaire.<sup>35-37</sup> L'analgésie loco-régionale est donc proposée dans le Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et de la Main, tant pour ses propriétés analgésiques que ses effets vasculaires dans le traitement des ulcères cutanés<sup>38</sup> (*annexe 2*) et des algoneurodystrophies.<sup>39;40</sup> (*annexes 3 et 4*)

### **1.1.2. Effet à long terme**

Malheureusement, une hypersensibilité de dénervation peut se développer dans les suites de ces techniques de sympathectomie. Celle-ci se caractérise par une réponse exagérée des vaisseaux lors d'une stimulation adrénergique.<sup>41-44</sup> L'adventicectomie des vaisseaux d'un muscle dénervé de rat est associée à une hyperréactivité aux agents adrénergiques dès le second jour. Après une phase de stabilisation voire un état 'indifférent', une hyperréactivité chronique se développe à partir du 15<sup>ème</sup> jour.<sup>45</sup> Des résultats semblables ont été rapportés sur des artères animales *in vitro*<sup>46</sup> ainsi que sur les artères nourricières de lambeaux libres de rats.<sup>47</sup> C'est pour cette raison qu'en clinique humaine, ces techniques de sympathectomie chirurgicale ont été progressivement abandonnées lors de la revascularisation des membres.<sup>48</sup>

## **1.2. Régulation de la microcirculation cutanée**

La microcirculation cutanée, importante pour assurer les apports nutritionnels, joue également un rôle primordial dans la régulation de la température corporelle.<sup>49</sup> Le système nerveux autonome exerce une influence considérable sur la vasomotricité cutanée.<sup>50</sup> En dehors de celui-ci, d'autres systèmes régulateurs sont impliqués. Leur importance varie d'un endroit et d'une espèce à l'autre.<sup>51;52</sup> Dans ce rappel des mécanismes de la régulation de la microcirculation, nous aborderons d'abord la contribution des différents systèmes nerveux innervant la peau, puis nous décrirons les mécanismes régulateurs intrinsèques.



## **1.2.1. Système régulateur extrinsèque**

### **1.2.1.1. Le système nerveux orthosympathique vasoconstricteur**

Le système nerveux orthosympathique, en association avec une série de mécanismes de contrôle locaux, contribue de façon prépondérante à la régulation de la microcirculation cutanée.<sup>53</sup> Ce système nerveux fournit des fibres vasoconstrictrices dans les régions glabres, mais achemine également des fibres vasodilatatrices supplémentaires dans les régions couvertes de poils. Le système sympathique vasoconstricteur semble prépondérant dans le contrôle thermique par ouverture ou fermeture des shunts artério-veineux.<sup>49;50;54</sup> Ces shunts sont majoritairement situés dans les régions glabres. Une stimulation du système sympathique provoque une vasoconstriction cutanée importante.<sup>55</sup> En dehors des périodes de stimulation, une activité électrique de base induit une alternance de vasodilatations-vasoconstrictions à une fréquence propre aux alentours de 0.02-0.06 Hz.<sup>56;57</sup> Des perturbations de la régulation orthosympathique de la microcirculation cutanée constituent les premiers signes de diverses pathologies. Ainsi, une dysautonomie sympathique est rencontrée précocement dans les neuropathies périphériques diabétiques, de même que chez les patients respirant du sévoflurane, un halogéné anesthésiant.<sup>58</sup> Chez les patients en soins intensifs, cette dysautonomie cutanée est associée à une morbidité et mortalité majorées.<sup>59</sup>

La norépinéphrine, le principal neurotransmetteur libéré par les axones post-ganglionnaires orthosympathiques,<sup>60;61</sup> stimule des récepteurs situés sur les fibres musculaires de la média, deuxième couche de la paroi vasculaire. La vasoconstriction résulte de la stimulation isolée ou simultanée de récepteurs adrénérgiques postsynaptiques alpha1 et alpha2.<sup>62;63</sup> La distribution de ces deux récepteurs varie en fonction de la zone concernée, du type de vaisseaux, et d'une espèce à l'autre.<sup>52</sup>

### 1.2.1.1.1 Les récepteurs alpha 1 et 2

Le récepteur alpha1 postsynaptique (*figure 1.1*) joue un rôle majeur dans la régulation des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Actuellement, trois sous-types de récepteurs alpha ont été identifiés par la biologie moléculaire : alpha 1A, 1B et 1D.<sup>64;65</sup> Les récepteurs alpha1 existent dans les gros troncs artériels sans influencer significativement les résistances vasculaires systémiques. Par contre, au niveau des vaisseaux de plus petits diamètres, ces récepteurs interviennent directement dans la régulation de la microcirculation.<sup>66</sup> A ce niveau, différents travaux présentent des résultats discordants quant aux types de récepteurs impliqués, qui semblent plutôt refléter une variabilité des sous-types ou de leur localisation.<sup>66-68</sup> Enfin, les artérioles terminales, de même que les veines distales présentent une prédominance de récepteurs alpha2 postsynaptiques<sup>63;67;69</sup> sur les récepteurs alpha1, avec de nouveau quelques discordances quant à leurs localisations et leurs nombres.<sup>65</sup>

Le récepteur alpha2 (*figure 1.1*) est localisé à la fois au niveau présynaptique et postsynaptique. On distingue trois types de récepteurs alpha2 (2A, 2B, 2C) tant au niveau pré- que postsynaptique.<sup>64</sup> De nouveau, leur distribution est variable d'un endroit à l'autre.<sup>66;70;71</sup>

Les récepteurs post-synaptiques alpha2 sont situés principalement sur les artères de petits diamètres (majoritairement des récepteurs 2A et B) et les veines (majoritairement des récepteurs 2C).<sup>66;67</sup> Leur stimulation est responsable d'une réponse hypertensive.

Les récepteurs alpha2 présynaptiques, rassemblant principalement les récepteurs alpha 2A,<sup>71</sup> participent au rétrocontrôle négatif de la sécrétion de norépinéphrine. Leur stimulation est donc responsable d'une réponse hypotensive. La stimulation des récepteurs alpha2A et 2C au niveau du tronc cérébral entraîne une hypotension supplémentaire et une bradycardie.<sup>70;72</sup>

L'équilibre entre une réponse post- ou pré-synaptique semble dépendre de la concentration locale de norépinéphrine. A des fréquences de décharges plus importantes,

l'effet direct vasoconstricteur postsynaptique semblent dominer et partiellement contrecarrer le rétrocontrôle négatif présynaptique.<sup>52</sup>

#### **1.2.1.1.2 Les agonistes et antagonistes des récepteurs alpha 1 et 2**

Les agonistes naturels de ces différents récepteurs sont les catécholamines, principalement la norépinéphrine libérée par les neurones postganglionnaires adrénérgiques.<sup>61</sup> La norépinéphrine possède une affinité très importante pour tous les récepteurs alpha<sup>70;73</sup>, à la différence des récepteurs bêta. Au sein des récepteurs alpha, il semble exister des différences d'affinités qui ne se manifestent pas en clinique humaine.<sup>65;74;75</sup> L'épinéphrine qui présente à faible dose une grande affinité pour les récepteurs bêta, stimule les récepteurs alpha mais à des doses plus importantes.

Des substances agonistes et antagonistes ont été développées pour caractériser les différents types de récepteurs. Sont utilisés en clinique humaine, mais également dans notre travail, le prazosin, un antagoniste pur des récepteurs alpha1 quels qu'en soient les sous-types<sup>76</sup> et la phényléphrine, un agoniste pur des récepteurs alpha1A sans activité sur le récepteur alpha2.<sup>77</sup>

#### **1.2.1.1.3 La co-transmission synaptique au niveau du système sympathique vasoconstricteur**

La réponse classique à la stimulation nerveuse sympathique consiste en la libération de vésicules contenant de la norépinéphrine. D'autres médiateurs tels le neuropeptide Y ou l'ATP, stockés dans ces mêmes vésicules sont libérés conjointement à la norépinéphrine. Le neuropeptide Y<sup>78</sup> se fixe sur les récepteurs principalement post-synaptiques NPY1 responsables d'une vasoconstriction ou sur les récepteurs présynaptiques NPY2, inducteurs d'une vasodilatation par rétrocontrôle négatif.<sup>79;80</sup> L'ATP<sup>81</sup> active les récepteurs purinergiques P2Xs, responsables d'une vasoconstriction. Ces deux peptides potentialisent

également la réponse vasoconstrictrice de la norépinéphrine. La proportion de ces différents récepteurs est variable en fonction des lits vasculaires considérés.<sup>52</sup> La libération préférentielle de ces neuropeptides semble dépendre de la fréquence et de la durée du stimulus électrique.<sup>79-81</sup>

### **1.2.1.2. Le système nerveux sympathique vasodilatateur**

#### **1.2.1.2.1 Le récepteur bêta**

L'activation des récepteurs adrénergiques bêta vasculaires, par la norépinéphrine produit une vasodilatation dont l'importance clinique semble négligeable au niveau cutané, excepté certaines zones comme le visage.<sup>82</sup> Le récepteur impliqué à ce niveau est le récepteur bêta1, identique à celui retrouvé au niveau des artères coronaires.<sup>83</sup> Il est actuellement difficile de préciser si ce système fonctionne par activation directe des récepteurs bêta vasodilatateurs, ou par l'entremise de production de NO endothélial.<sup>52</sup>

#### **1.2.1.2.2 Le système sympathique vasodilatateur non adrénergique**

L'application de chaleur sur une peau non glabre conduit à une réduction du tonus sympathique vasoconstricteur, puis secondairement à une activation du système sympathique vasodilatateur, dont le neurotransmetteur ne serait pas la norépinéphrine.<sup>84</sup> Cette vasodilatation semble médiée en partie via des récepteurs muscariniques, avec comme second messenger le NO endothélial vasodilatateur direct ou par inhibition de la sécrétion neuronale de norépinéphrine.<sup>53;85;86</sup> D'autres neurotransmetteurs vasodilatateurs seraient également libérés par ces neurones cholinergiques : histamine, substance P, bradykinine, le Vasoactive Intestinal Peptide (VIP). Le VIP et l'acétylcholine libérés au niveau des glandes sudoripares adjacentes se potentialisent mutuellement.<sup>87</sup> Les régions dépourvues de poils ne possèdent pas ce système vasodilatateur, et ne sont soumises qu'au seul système vasoconstricteur adrénergique.<sup>86</sup> (*figure 1.2*)

Figure 1.2 : Figure retirée

### 1.2.1.3. Le système nerveux parasympathique

L'activation du système parasympathique libère plusieurs médiateurs dont l'acétylcholine, le VIP, et le NO, potentiellement vasodilatateurs. La faible pertinence clinique de ce système nerveux semble confirmée par le fait que dans le syndrome de Prader-Willy associant une dysrégulation de ce système parasympathique, les réponses cutanées aux variations de température restent semblables à celles de sujets normaux.<sup>88</sup>

### 1.2.1.4. Le système sensitif

La stimulation des neurones sensitifs (capsaïcine-sensible) génère un influx électrique afférent vers la moelle épinière avec une modulation du système orthosympathique en réponse.<sup>53</sup> De plus, elle provoque la libération périphérique de plusieurs neuropeptides vasodilatateurs : tachykinines, substance P, neurokinines A et B, CGRP (calcitonin gene-related peptide). Avec le NO endothélial, ils participent à la vasodilatation locale induite par la chaleur,<sup>54</sup> et par les phénomènes inflammatoires.<sup>89</sup> (*figure 1.2*)

## 1.2.2. Régulation intrinsèque de la microcirculation cutanée

A côté de ces régulations impliquant les systèmes nerveux autonomes et sensitifs, des mécanismes intrinsèques participent également au contrôle de la microcirculation. La plupart de ces systèmes ont une origine endothéliale. La contribution relative de ces systèmes intrinsèques et extrinsèques varie d'un endroit à l'autre de l'organisme.<sup>90</sup> Pour exemple au niveau cutané, les shunts artério-veineux semblent surtout sous le contrôle du système orthosympathique, tandis que la régulation locale des capillaires dépendrait plus de mécanismes intrinsèques.<sup>54;91</sup>

### 1.2.2.1. Rôle de l'endothélium

L'endothélium remplit de multiples fonctions<sup>92</sup> dont un rôle déterminant dans la régulation de la microcirculation. L'élément central de cette régulation semble être la production de NO, voire de EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor) ou de prostacycline (PGI<sub>2</sub>),<sup>93</sup> responsables d'une vasodilatation. Ces substances secrétées de façon rythmique au niveau cutané (0.0095 à 0.021 Hz) donnent lieu à des séquences répétitives de vasoconstriction-vasodilatation.<sup>57</sup> L'adénosine et l'ATP synthétisées par l'endothélium, ont été incriminées dans la synchronisation de cette rythmicité.<sup>94</sup> L'ATP et l'adénosine peuvent, entraîner une vasodilatation, par stimulation du récepteur endothélial P1X, à l'inverse de la vasoconstriction induite par la stimulation des récepteurs P2X situés sur les fibres musculaires lisses vasculaires.<sup>81</sup> Des substances vasoconstrictrices sont également secrétées par les cellules endothéliales. Parmi celles-ci, on retrouve l'endothéline (ET-1), l'angiotensine-convertisseuse, les anions superoxydes, et le thromboxane A<sub>2</sub>.<sup>92</sup> Par ailleurs, l'endothéline entraîne la libération de NO et de EDHF, responsables d'une vasodilatation secondaire, un peu à la manière d'un rétrocontrôle négatif.<sup>90</sup> On le voit, les séquences de vasodilatation-vasoconstriction sont le reflet d'une libération de substances par l'endothélium, dont la séquence est bien régulée et extrêmement complexe à approcher.

Par ailleurs, d'autres stimuli tels que l'hypoxie,<sup>95</sup> l'hypercapnie,<sup>96</sup> les phénomènes ischémiques, et les variations de forces de cisaillement induites par le flux (le shear stress)<sup>97</sup> déclenchent la libération de ces substances vasomotrices.

Le NO endothélial régule également les effets vasomoteurs médiés par les systèmes ortho- et para-sympathique. Par exemple, l'acétylcholine ne peut induire une vasodilatation qu'en présence d'un endothélium intact.<sup>98</sup> Le NO endothélial est en effet le second messager impliqué dans cette vasodilatation. A l'inverse, la stimulation sympathique est majorée en

présence d'un inhibiteur de NO ou en l'absence d'endothélium,<sup>53;99</sup> un peu à la manière d'un rétrocontrôle négatif.

Dans ce même contexte, on retrouve au niveau endothélial,<sup>100</sup> des récepteurs alpha1 et 2, classiquement décrits au niveau neuro-musculaire. La vasoconstriction liée à l'activation des récepteurs alpha2 au niveau de la jonction neuro-musculaire est potentialisée par l'absence d'endothélium ou par un inhibiteur du NO. Cela suggère que le récepteur alpha2 endothélial interagit via la production de NO, entraînant une vasodilatation.<sup>100</sup> Il en est de même, mais dans une moindre mesure, avec la stimulation des récepteurs endothéliaux alpha1. Différents récepteurs bêta (type 1, 2 et 3) présents au niveau endothélial jouent également un rôle dans la relaxation vasculaire, avec peut-être le NO comme second messenger.<sup>66;100</sup> (*figure 1.3*)

#### **1.2.2.2. La vasomotricité spontanée (vasomotion)**

La vasomotricité spontanée consiste en une succession de phénomènes de

**Figure 1.3 : Figure retirée**

vasodilatations et vasocontractions, à point de départ des fibres musculaires lisses de la média,<sup>101;102</sup> avec une fréquence calculée aux alentours de 0.06 Hz-0.2 Hz.<sup>103</sup> Ces séquences sont indépendantes de toute variation du rythme cardiaque et respiratoire et de tout influx nerveux. Ces phénomènes de contractions sont secondaires à des variations cycliques synchronisées de la concentration cytosolique de calcium au sein même des fibres musculaires lisses.<sup>103-105</sup> Cette synchronisation serait générée par les cellules endothéliales.<sup>105</sup> La fréquence et l'amplitude de ces phénomènes cycliques varient suivant la taille du vaisseau; les gros vaisseaux présentant une périodicité et une amplitude moindre.<sup>106</sup> La vasomotricité spontanée assure une répartition homogène de l'oxygénation tissulaire. Ainsi,

chez les patients diabétiques, la perturbation nette de cette vasomotricité au niveau de la peau<sup>103</sup> explique les phénomènes d'ulcérations cutanées.

#### **1.2.2.3. Réponse myogène**

Une réponse réflexe à point de départ des cellules musculaires lisses vasculaires existe également. Les premières expériences révélant cette régulation datent de 1902, par le Dr. Bayliss.<sup>107</sup> L'augmentation de pression intraluminale dans un vaisseau dénervé provoque une vasoconstriction. La diminution de pression provoque l'effet inverse. La stimulation des mécanorécepteurs présents sur les cellules endothéliales et musculaires produirait la libération du calcium sarcoplasmique<sup>106</sup> ainsi que d'autres modifications ioniques.<sup>108</sup> Cette réponse myogène s'observe plus au niveau des petits vaisseaux, aux parois musculaires épaisses, que sur les conduits plus larges.<sup>106;109</sup> Elle s'accompagne d'une inhibition transitoire des phénomènes de vasomotricité spontanée.

#### **1.2.2.4. Réponse aux variations de flux : shear stress (flowmotion)**

L'étirement longitudinal de l'endothélium (shear stress), secondaire à des variations de flux sanguins et indépendant des variations de pression, provoque des modifications microcirculatoires. L'accélération du flux et l'augmentation du shear stress au niveau des parois artérielles lors d'une vasoconstriction entraînent, via la libération d'une série de médiateurs énumérés plus haut,<sup>97</sup> une relaxation musculaire vasculaire et inversement.<sup>52</sup> Le pouls artériel est inévitablement associé à des variations cycliques de ce shear stress. Les différentes substances impliquées dans cette réponse induisent également des modifications intercellulaires conduisant à la multiplication de cellules musculaires et à des perturbations de l'endothélium vasculaire, comme on le rencontre dans l'athérosclérose et la formation des anévrismes.<sup>110</sup>

### **1.2.3. Conclusions**



Le système sympathique agit à plusieurs niveaux de la régulation de la microcirculation. L'influence du système sympathique est prépondérante dans la circulation cutanée, vu son influence sur le système de régulation des shunts artério-veineux. Les récepteurs et médiateurs engagés dans cette neuromodulation sont nombreux et complexes. Par ailleurs, la régulation de la microcirculation dépend aussi de systèmes intrinsèques régis par la pression ou le flux endoluminal. Au centre de ces régulations intrinsèques, l'endothélium joue un rôle important. Enfin, des interactions existent entre les systèmes de régulation extrinsèque et intrinsèque. La contribution du système orthosympathique et des différents systèmes régulateurs varie d'un organe à l'autre. La transposition des observations réalisées au niveau cutané à d'autres systèmes microcirculatoires doit donc se faire avec prudence.

### **1.3. Objectifs des travaux**

La sympathectomie provoque une vasodilatation responsable dans un premier temps d'une amélioration de la microcirculation. Par ailleurs, la chirurgie s'accompagne d'une réaction de stress caractérisée par l'augmentation des concentrations plasmatiques de plusieurs hormones et médiateurs dont les catécholamines vasoconstrictrices sécrétées par les surrénales et par les terminaisons nerveuses sympathiques.<sup>111</sup> Les bénéfices potentiels de la sympathectomie pourraient donc être en partie contrecarrés par la réaction de stress chirurgical. L'interaction de ces deux effets théoriquement opposés a toutefois été peu explorée.

Nous avons donc voulu vérifier dans un premier temps l'effet vasodilatateur de la sympathectomie sur la microcirculation cutanée. Cette microcirculation, nous l'avons vu, est essentielle pour garantir les processus de cicatrisation et de défense vis-à-vis des infections. L'effet de la sympathectomie sur la microcirculation a été étudié dans deux modèles grâce à la technique de débitmétrie par Laser (Laser-Doppler Flowmetry – LDF). Dans un premier

modèle chez le rat, une sympathectomie chirurgicale est assurée par l'adventicectomie des vaisseaux nourriciers d'un lambeau cutané épigastrique. Ce premier modèle reproduit les conditions observées en cas de microchirurgie comme par exemple la chirurgie des lambeaux. Un deuxième modèle, chez l'homme cette fois, explore les effets d'une sympathectomie chimique induite par un bloc périmédullaire, la rachianesthésie, à l'aide d'anesthésique local. Les techniques loco-régionales périmédullaires sont largement utilisées pour l'anesthésie d'actes chirurgicaux concernant les membres inférieurs et l'abdomen sous-ombilical, et pour l'analgésie obstétricale et périopératoire en cas de chirurgie thoraco-abdominale. Ces techniques loco-régionales induisent malheureusement souvent une hypotension artérielle obligeant l'administration de vasoconstricteurs.

Aussi, nous avons dans un second temps exploré l'interaction entre la vasodilatation induite par cette sympathectomie et l'infusion intraveineuse de différentes drogues vasoconstrictrices. Les drogues choisies stimulent les récepteurs alpha-adrénergiques périphériques et reproduisent ainsi les effets des médiateurs libérés lors d'une stimulation orthosympathique secondaire au stress chirurgical. Ces drogues sont également celles susceptibles d'être administrées pour corriger l'hypotension induite par un bloc périmédullaire. Cette interaction est complexe et plurielle. D'une part, la sympatholyse n'affecte pas directement les récepteurs adrénérgiques en aval du site de sympathectomie qui peuvent dès lors répondre normalement à l'infusion de ces drogues vasoconstrictrices. D'autre part, le système sympathique interagit avec d'autres mécanismes autonomes intrinsèques de la microcirculation cutanée. Quel est donc l'effet de la sympatholyse sur ces mécanismes ? Enfin, ces vasoconstricteurs augmentent ou rétablissent la pression de perfusion qui, nous l'avons vu, détermine la microcirculation cutanée.

Déterminer les bénéfices de la sympathectomie sur la microcirculation cutanée et étudier l'interaction entre sympathectomie et vasoconstriction pharmacologique seront donc les objectifs principaux de ce travail.

## **2. Etude des effets de médiateurs adrénérgiques sur la microcirculation cutanée d'un lambeau épigastrique chez le rat: Conséquences d'une adventicectomie périvasculaire récente<sup>112</sup> (annexe 5)**

### **2.1. Introduction**

Les techniques de couverture par lambeau musculo-cutané libre sont largement utilisées aujourd'hui dans les différents services chirurgicaux (orthopédie, chirurgie reconstructrice, chirurgie néoplasique, ...). Lors du prélèvement de ce lambeau par technique microchirurgicale, les vaisseaux nourriciers du tissu mobilisé subissent une sympathectomie lors de l'adventicectomie. Il s'ensuit une vasodilatation potentiellement bénéfique pour la survie du lambeau.<sup>113</sup> Dans ce cas, cette vasodilatation reste limitée et n'entraîne pas de répercussions hémodynamiques systémiques. Cependant, différents phénomènes peuvent compromettre cette situation favorable. La thrombose vasculaire au niveau des vaisseaux nourriciers, mais également au sein même du lambeau est la principale complication de ce type de chirurgie. Ainsi, dans une série rétrospective de 408 patients<sup>114</sup> bénéficiant d'une reconstruction par lambeaux libres, 11% des patients ont dû être réopérés pour thrombose vasculaire du lambeau, dont 83% concernent les greffons veineux et 17% les greffons artériels. Une autre étude multicentrique<sup>3</sup> confirme un taux de thrombose postopératoire proche de 10%. Ces thromboses sont favorisées par les lésions endothéliales occasionnées au niveau des vaisseaux suturés, par le ralentissement du flux sanguin dans ces vaisseaux secondaire à des problèmes techniques (plicature, torsion, compression extrinsèque par des hématomes, ...) ou hémodynamiques (hypotension, hypothermie, hypovolémie, ...), mais surtout, par l'état proinflammatoire local et systémique suite aux phénomènes d'ischémie-reperfusion. Des facteurs proagrégants plaquettaires et des médiateurs de la coagulation sont

libérés et activés.<sup>115-118</sup> La prévention de ces phénomènes associe donc une antiagrégation plaquettaire par aspirine, une prophylaxie antithrombotique par héparine de bas poids moléculaire et une injection locale d'héparine.<sup>5</sup> (*annexe 1*)

Tous ces facteurs affectent la vascularisation des lambeaux libres et compliquent l'exploration des effets de la seule sympathectomie sur la vascularisation des lambeaux, un des buts de notre travail. Aussi, nous avons choisi un modèle de lambeau épigastrique pédiculé. Sur ce modèle, la sympathectomie est réalisée par adventicectomie. Celle-ci produit une vasodilatation significative en clinique animale<sup>11</sup> et humaine.<sup>12-16</sup>

### **2.1.1. Description du modèle**

Le modèle du lambeau épigastrique (groin flap) chez le rat Wistar<sup>119-121</sup> consiste en l'isolement d'un tissu cutané épigastrique et de son pédicule vasculaire. Ce modèle in vivo, à l'inverse des modèles in vitro,<sup>45</sup> prend en compte les répercussions systémiques de la chirurgie et de l'anesthésie ainsi que des drogues vasoactives éventuellement testées. L'adventicectomie est réalisée au niveau des vaisseaux nourriciers en interrompant le tissu plexuel périvasculaire<sup>120</sup> et produit une sympathectomie localisée comme en témoigne une augmentation de la température et de la perfusion.<sup>122</sup> La section de ce tissu nerveux n'entraîne aucune conséquence néfaste pour la survie de ce lambeau.<sup>120</sup> En clinique humaine, le « stripping » adventiciel des artères distales de la main, situation chirurgicale comparable à notre modèle, améliore la cicatrisation d'ulcères résistant au traitement local et les phénomènes de Raynaud.<sup>12-16</sup>

### **2.1.2. Objectif de l'étude**

Nous l'avons vu, la sympathectomie améliore la vascularisation des lambeaux musculo-cutanés. Le but de cette étude est d'explorer l'effet de drogues vasoactives, des agonistes des récepteurs alpha adrénergiques, sur la vascularisation du lambeau en cas de

sympathectomie. Ces drogues sont administrées pour explorer les effets des hormones vasoactives libérées pendant les périodes per- et postopératoires en réponse au stress chirurgical,<sup>111</sup> mais également comme support hémodynamique.

## **2.2. Matériels et méthodes**

### **2.2.1. Les animaux**

Les expérimentations ont pu être réalisées au sein du laboratoire de chirurgie expérimentale (CREDEC) présidé par le Professeur Jean-Olivier Defraigne et avec la collaboration de Monsieur Cheramy-Bien. Après approbation du comité d'éthique animale de l'Université de Liège, des rats Wistars, (215 à 450 gr, des deux sexes), nourris et entretenus selon les règles en vigueur à l'animalerie de l'Université de Liège ont été sélectionnés. L'anesthésie est induite dans une cuve saturée en éther. Le rat est ensuite retiré de cette cuve et l'anesthésie est complétée par une première injection intrapéritonéale de 60 mg/kg de pentobarbital (Nembutal<sup>®</sup>). Une dose de 20 mg/kg de pentobarbital est administrée en cas de besoin pour permettre la chirurgie et l'expérimentation. A la fin de celle-ci, une dose létale intraveineuse de pentobarbital et de chlorure de potassium est injectée à l'animal.

### **2.2.2. Procédures chirurgicales et préparation du modèle**

La peau au niveau cervical et abdominale est rasée. Les lambeaux épigastriques sont repérés et dessinés. Ils sont centrés sur le pédicule vasculaire épigastrique, branche de l'artère fémorale. Chacun de ces lambeaux cutanés est disséqué sur une surface de plus ou moins quatre centimètres de hauteur et quatre centimètres de largeur. Toutes les afférences nerveuses sont sectionnées. Les muscles perforateurs sont également disséqués.

De chaque côté, le pédicule vasculaire est bien identifié et respecté. Du côté gauche, le plexus périvasculaire est sectionné sur toute la circonférence. Une adventicectomie circonférentielle de l'artère et de la veine est ainsi réalisée. Ces dissections sont réalisées sous

contrôle d'un microscope optique. Le côté subissant cette adventicectomie circonférentielle sera appelé le côté A. De l'autre côté (côté N), les vaisseaux nourriciers restent intacts. Pendant toute la durée de la chirurgie et de l'expérimentation, un ensemble de mesures sont appliquées pour éviter la dessiccation de la préparation et maintenir la température corporelle constante. L'intégrité des pédicules vasculaires et l'absence de vasospasme sont contrôlées avant de commencer les différentes expérimentations. La viabilité du lambeau par l'examen clinique est réalisée durant toute l'expérimentation.

Après dénudation, la veine jugulaire externe est cannulée à l'aide d'un cathéter 24g. Une perfusion continue de Hartmann<sup>®</sup> (8 ml/kg/h) est alors initiée. La carotide externe est également ponctionnée à l'aide d'un cathéter 24g pour mesurer la pression artérielle (AS/3 Datex<sup>®</sup>, Méda, Helsinki, Finlande). La pression artérielle moyenne (PAM) est enregistrée toutes les quinze secondes.

### **2.2.3. Evaluation de la microcirculation cutanée**

La microcirculation cutanée est évaluée au moyen de la technique de fluxmétrie par Laser-Doppler. Le principe de cette technique repose sur la réflexion d'une lumière Laser. Cette lumière, lorsqu'elle est réfléchi sur une particule en mouvement, modifie sa longueur d'onde, à la manière du son pour le principe Doppler en échographie. La lumière Laser sera réfléchi principalement sur les globules rouges. La modification de longueur d'onde induite sera donc proportionnelle au nombre de globules rouges dans la région étudiée et à leur vitesse.<sup>123</sup> Ces modifications de longueurs d'onde sont transformées en une différence de potentiel et exprimées par la machine dans une unité arbitrairement définie par le constructeur, à savoir l'unité de perfusion (perfusion unit = PU). La sensibilité de cette technique permet de détecter les variations de flux cutané en réponse à un stimulus quelconque. La lumière Hélium-Néon de 632.8 nm<sup>124</sup> utilisée par le matériel Périmed© (Stockolm, Suède) permet une exploration tissulaire allant jusque 1,5 mm de profondeur.

Dans nos travaux, nous employons une sonde de un millimètre carré. Le volume étudié correspond donc à plus ou moins un millimètre cube. Une telle sonde appliquée en surface étudie les artérioles, les capillaires, les shunts artério-veineux et les veinules au niveau cutané.<sup>49</sup>

Les limites de cette méthode imposent quelques règles pour une bonne interprétation des résultats.<sup>123</sup> Pour être reproductibles, les mesures doivent être effectuées dans une atmosphère chaude, sur un sujet en état de repos, et si possible au même endroit. L'absorption de la lumière par les tissus varie d'un site à l'autre. Chaque site ne peut donc être étudié qu'en fonction des variations qu'il présente par rapport à la valeur de départ. La valeur absolue d'un site ne peut être comparée à celle d'un autre site. Dans le cadre de nos expérimentations, les capteurs, une fois positionnés, n'étaient plus déplacés. Nous disposions de deux capteurs permettant deux mesures simultanées, sans devoir les déplacer d'un endroit à l'autre. La mesure du zéro biologique, correspondant au mouvement des macromolécules même en l'absence de flux, n'est plus recommandée par les auteurs et son calcul ne doit pas intervenir dans la formulation des résultats une fois que l'on utilise les valeurs relatives. Notre dispositif de fluxmétrie Laser-Doppler est calibré régulièrement au moyen de la solution de particules fournies par la firme (Perimed PF100 Motility Standard®, Perimed, Stockholm, Suède). La principale limite de cette technique est qu'elle ne nous indique pas si les modifications enregistrées reflètent une accélération du flux ou une augmentation du nombre de particules en mouvement (en particulier le nombre de globules rouges). Il existe toutefois une relation claire entre les valeurs de fluxmétrie par Laser-Doppler et la quantité intratissulaire de vaisseaux sanguins.<sup>125;126</sup>

Dans nos études, deux sondes Laser (Probe 407®, Perimed, Stockholm, Suède) sont appliquées au moyen des fixateurs (PF 07-4®, Perimed, Stockholm, Suède) et de sparadraps adhésifs (PF 105-3®, Perimed, Stockholm, Suède). La surface intérieure du lambeau est



exposée après les différentes manipulations chirurgicales, sur laquelle seront disposées les sondes de Laser-Doppler. Celles-ci sont placées à 1,5 cm du pédicule vasculaire, ou à un endroit où la transmission du signal est optimale. De plus, la sonde n'est jamais appliquée en regard d'un vaisseau. Ces deux sondes sont reliées au monitoring de Laser-Doppler (Periflux 5010<sup>®</sup>, Laser Doppler Monitoring avec deux entrées, Perimed, Stockholm, Suède) qui enregistre en permanence les valeurs d'unités de perfusion (perfusion unit = PU). Les données sont envoyées à un ordinateur et gérées au moyen du logiciel Perisoft<sup>®</sup> pour Windows 2000-NT.

#### **2.2.4. Expérimentations**

Quinze rats ont reçu successivement une injection intraveineuse de 10 µg/kg de phényléphrine (Sigma<sup>©</sup>, Saint-Louis, United States, préparation par la pharmacie du CHU), de 15 µg/kg de phényléphrine (Sigma<sup>©</sup>, Saint-Louis, United States, préparation par la pharmacie du CHU), de 10 µg/kg de norépinéphrine (Levophed<sup>®</sup>, Hospira Inc, Brussels, Belgium), une injection de 1 mg/kg de prazosin (Sigma<sup>©</sup>, Saint-Louis, United States, préparation par la pharmacie du CHU) suivie d'une injection 10 minutes plus tard de 10 µg/kg de norépinéphrine (Levophed<sup>®</sup>, Hospira Inc, Brussels, Belgium). Après chaque injection, la mesure de fluxmétrie par Laser-Doppler et la pression artérielle invasive sont enregistrées pendant 6 minutes. Les différentes injections sont séparées de 10 minutes afin de permettre une nouvelle stabilisation des valeurs de PU fournies par la technique de fluxmétrie Laser-Doppler.

Au cours de la minute précédant chaque injection, la valeur de base de PU est déterminée. Chaque variation de PU sera exprimée en valeur relative (%) par rapport à la valeur basale. Les variations de chaque PU sont également caractérisées par leur durée, définie par le temps nécessaire pour retourner à la valeur initiale, et par leur direction (variation positive ou négative). Au terme de chaque expérimentation, la valeur de base est

considérée comme zéro. Cette manœuvre permet d'analyser les variations de PU pendant l'enregistrement par rapport à la ligne des zéros. Tous les tracés individuels peuvent alors être additionnés et moyennés pour définir un aspect global des variations de PU au cours des expérimentations.

Les variations de pression artérielle moyenne sont également définies par rapport à la valeur de départ, leur direction et leur durée. Les courbes de pression artérielle sont additionnées et moyennées pour déterminer la variation de pression artérielle moyenne en réponse aux drogues testées.

### **2.2.5. Statistiques**

Les variations de PU (en %) et leurs durées (en secondes) sont exprimées au moyen de la moyenne et de son intervalle de confiance de 95%. L'importance et la durée des variations de PU sont comparées entre les côtés N et A. Ces paramètres sont comparés au moyen du Wilcoxon Matched-pair Signed Rank test. Les analyses statistiques sont réalisées grâce au logiciel InStat® (version 3.00, 32 bits for Window® 1995/NT, GraphPad Software, San Diego). Le seuil de significativité statistique est choisi pour  $P < 0,05$ .

### **2.3. Résultats**

Les variations de PU et de PAM lors de chaque expérimentation sont présentées dans les différentes figures (2.1A et 2.1B, 2.2A et 2.2B, 2.3A et 2.3B, 2.4A et 2.4B, 2.5A et 2.5B). L'amplitude des variations de PU et leurs durées sont également chiffrées dans le tableau 2.1.

L'administration intraveineuse de phényléphrine (10 ou 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) produit une augmentation transitoire de la pression artérielle moyenne (*figures 2.1 et 2.2*). Pour les deux doses, la courbe de variation de PU montre un aspect biphasique du côté N : une augmentation initiale suivie par une diminution plus soutenue. Cet aspect biphasique n'est pas retrouvé du côté A où les courbes de PAM et de PU sont parallèles. L'amplitude de

l'accroissement de PU et sa durée sont significativement plus importantes du côté A comparativement au côté N.

**Tableau 2.1 : Caractéristiques des variations de PU après l'injection des différentes drogues vasoactives.**

		Variation positive de PU		Variation négative de PU	
		Durée (sec)	Amplitude (%)	Durée (sec)	Amplitude (%)
<b>10 µg/kg phényléphrine</b>	<i>Côté N</i>	47 (21-72)	129 (109-149)	120 (80-160)	65 (52-78)
	<i>Côté A</i>	152 * (104-199)	160 ** (135-185)		
<b>15 µg/kg phényléphrine</b>	<i>Côté N</i>	69 (23-115)	128 (112-145)	125 (69-180)	74 (65-85)
	<i>Côté A</i>	217 *** (170-265)	165 *** (144-186)		
<b>10 µg/kg norépinéphrine</b>	<i>Côté N</i>	115 (81-148)	184 (146-222)	218 (155-281)	66 (54-74)
	<i>Côté A</i>	317 *** (268-367)	179 (163-195)		
<b>10 µg/kg norépinéphrine après 1 mg/kg prazosin</b>	<i>Côté N</i>	195 (148-241)	173 (141-205)		
	<i>Côté A</i>	219 (167-271)	157 (131-183)		

PU = Unités de Perfusion

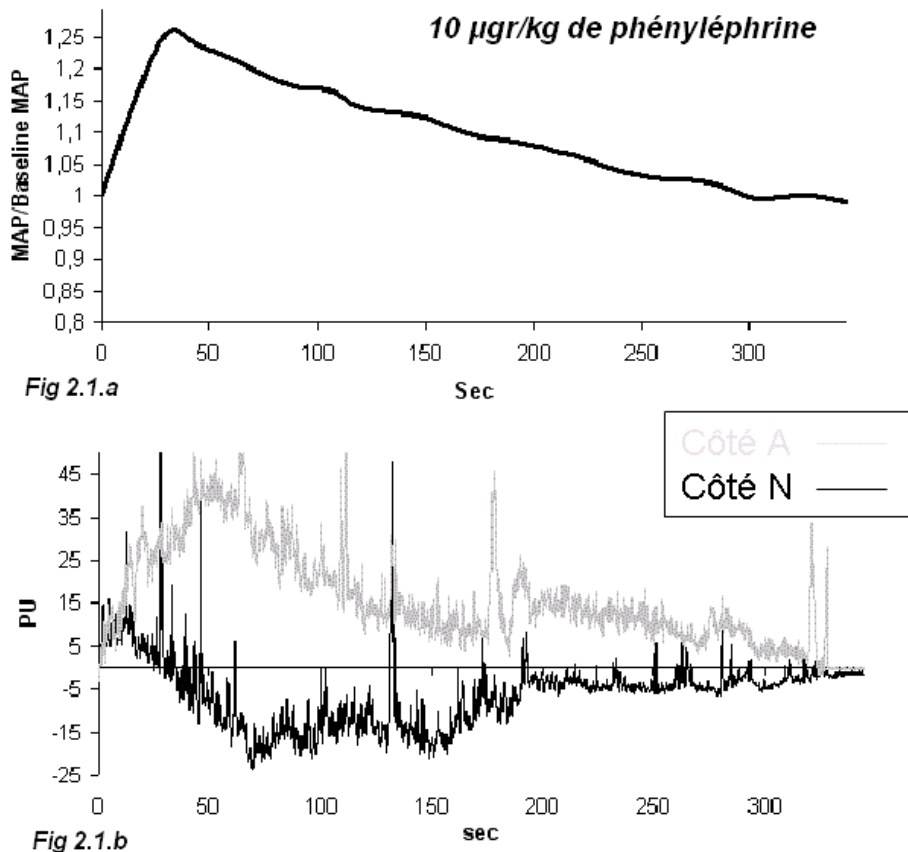
Les données sont présentées par leurs moyennes et l'intervalle de confiance 95%

\*= $P < 0,05$ , \*\*= $P < 0,01$ , \*\*\*= $P < 0,001$  comparé à la variation dans le même sens du côté intact (N)

L'injection de norépinéphrine 10 µg/kg entraîne également des variations similaires de PAM et de PU (côté A et N) à celles observées après injection de phényléphrine (*figure 2.3*). Cependant, l'accroissement de PU induit du côté A et N n'est pas significativement différent (*tableau 2.1*). Les durées des variations positives de PAM et de PU du côté A sont identiques, comme en cas d'injection de phényléphrine. Par contre, l'accroissement de PU est significativement prolongé du côté A par rapport au côté N.

L'injection de prazosin (1 mgr/kg) diminue la pression artérielle moyenne, et parallèlement la microcirculation aussi bien du côté A que du côté N (*figure 2.4*). Il n'existe pas de différence significative de microcirculation entre les deux côtés.

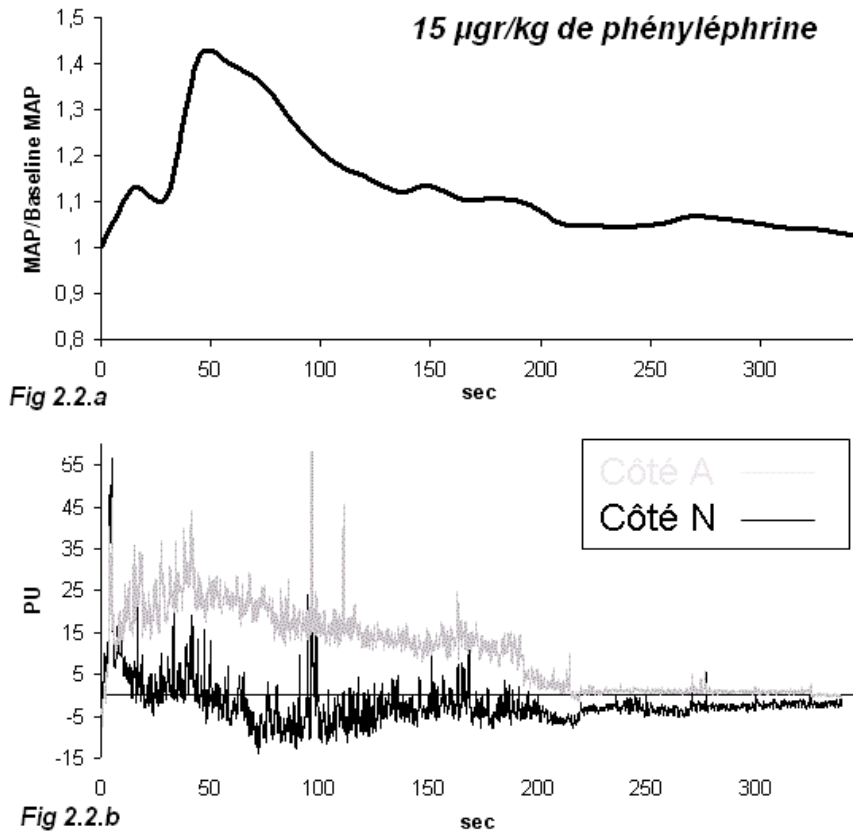
Enfin, l'injection de 10  $\mu\text{gr}/\text{kg}$  de norépinéphrine, 10 minutes après l'injection de 1  $\text{mgr}/\text{kg}$  de prazosin produit une légère augmentation de PAM (figure 2.5). Simultanément, on observe une augmentation similaire de la microcirculation des deux côtés, tant dans son amplitude que dans sa durée. Aucune diminution de PU n'est retrouvée du côté N.



**Figure 2.1 :** Variation de pression artérielle moyenne (PAM) exprimée en % de la valeur de départ (figure 2.1.a) et variation de la microcirculation cutanée, exprimée en PU (Unité de Perfusion) après 10  $\mu\text{gr}/\text{kg}$  de phényléphrine (figure 2.1.b). Les deux courbes sont les moyennes des courbes obtenues pour chaque animal après ce traitement. Côté N (courbe en noir), courbe obtenue du côté avec le pédicule intact. Côté A (courbe en gris), courbe obtenue du côté de l'adventicectomie.

## 2.4. Discussion

L'administration de phényléphrine et de norépinéphrine provoque une vasoconstriction avec comme résultat une augmentation de la pression artérielle moyenne. Cette vasoconstriction se retrouve au niveau du lambeau sain où la perfusion cutanée est diminuée en dépit de l'augmentation de pression de perfusion moyenne induite par l'effet



**Figure 2.2 : Variation de pression artérielle moyenne (PAM) exprimé en % de la valeur de départ (figure 2.2.a) et variation de la microcirculation cutanée, exprimée en PU (Unité de Perfusion) après 15 µg/kg de phényléphrine (figure 2.2.b). Les deux courbes sont les moyennes des courbes obtenues pour chaque animal après ce traitement. Côté N (courbe en noir), courbe obtenue du côté avec le pédicule intact. Côté A (courbe en gris), courbe obtenue du côté de l'adventicectomie.**

alpha au niveau des gros vaisseaux. Cet effet est bien médié par la stimulation des récepteurs alpha, puisque leur blocage préalable par de la prazosin prévient la vasoconstriction induite du côté N. Il s'ensuit alors une amélioration de la microcirculation symétrique du côté A et N.

En effet, on se retrouve en présence d'une augmentation de perfusion sans vasoconstriction périphérique. Cette augmentation de pression moyenne pourrait aussi résulter de l'augmentation de débit cardiaque par stimulation des récepteurs bêta adrénergiques, partiellement sensibles à la norépinéphrine.<sup>127</sup>

Nos résultats les plus intéressants concernent le côté A adventicectomisé. Ce traitement protège la microcirculation de l'effet vasoconstricteur induit par les agonistes alpha

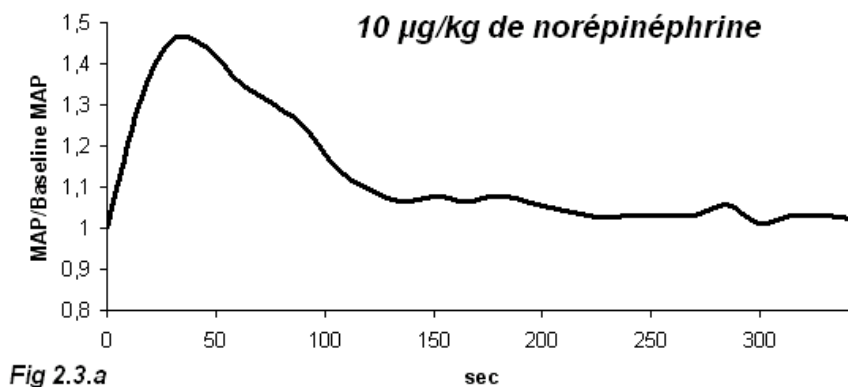


Fig 2.3.a

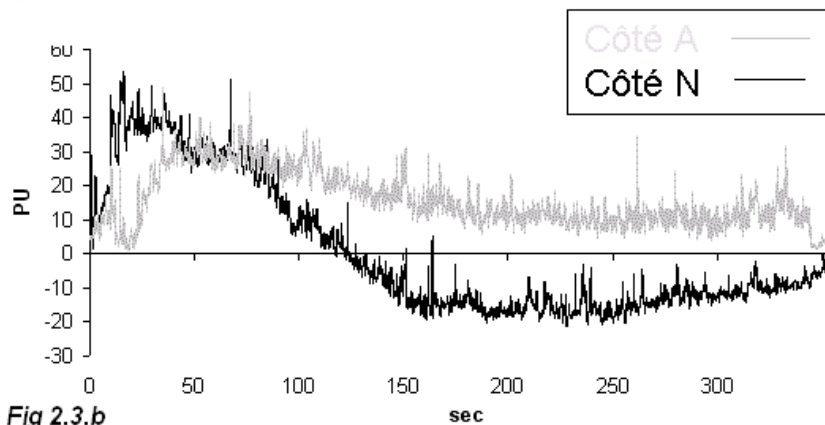


Fig 2.3.b

**Figure 2.3:** Variation de pression artérielle moyenne (PAM) exprimée en % de la valeur de départ (figure 2.3.a) et variation de la microcirculation cutanée, exprimée en PU (Unité de Perfusion) après 10 µg/kg de norépinéphrine (figure 2.3.b). Les deux courbes sont les moyennes des courbes obtenues pour chaque animal après ce traitement. Côté N (courbe en noir), courbe obtenue du côté avec le pédicule intact. Côté A (courbe en gris), courbe obtenue du côté de l'adventicectomie.

adrénergiques, norépinéphrine et phényléphrine. Les résultats de cette protection sont similaires à ceux du prétraitement par de la prazosin sur l'effet de la norépinéphrine au niveau du lambeau intact.

#### 2.4.1. Similitude avec d'autres modèles

Dans d'autres modèles de sympathectomie, une relative résistance aux effets des agonistes alpha adrénergiques a pu être mise en évidence.

Chez l'animal, il existe un parallélisme entre la perfusion systémique de phényléphrine et la perfusion tissulaire d'un lambeau libre musculo-cutané, dont les sutures vasculaires imposaient une sympathectomie complète.<sup>77</sup> Dans cette étude, l'injection locale de

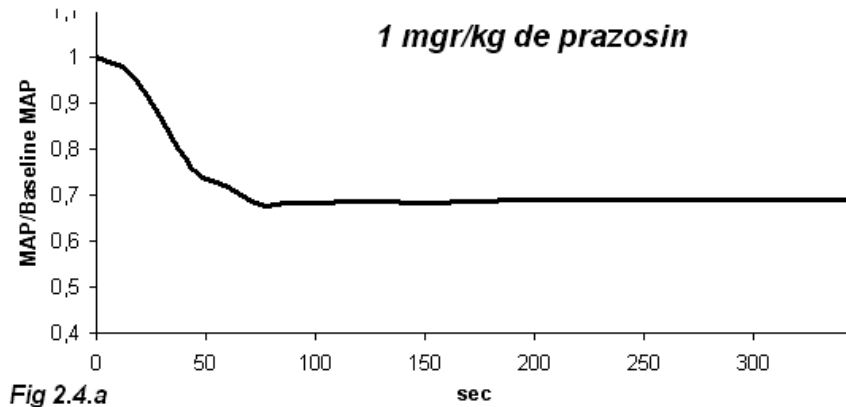


Fig 2.4.a

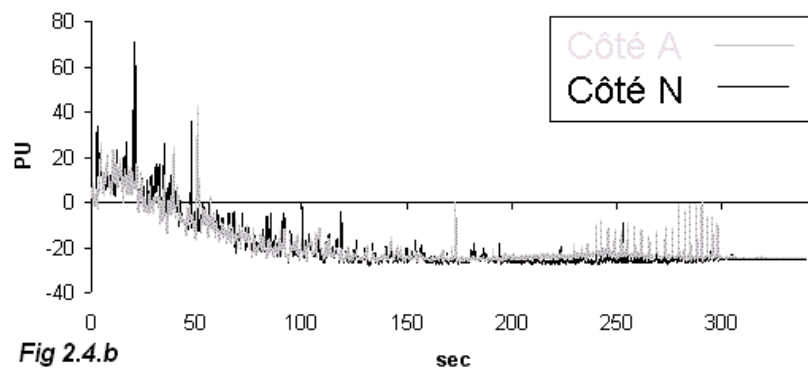
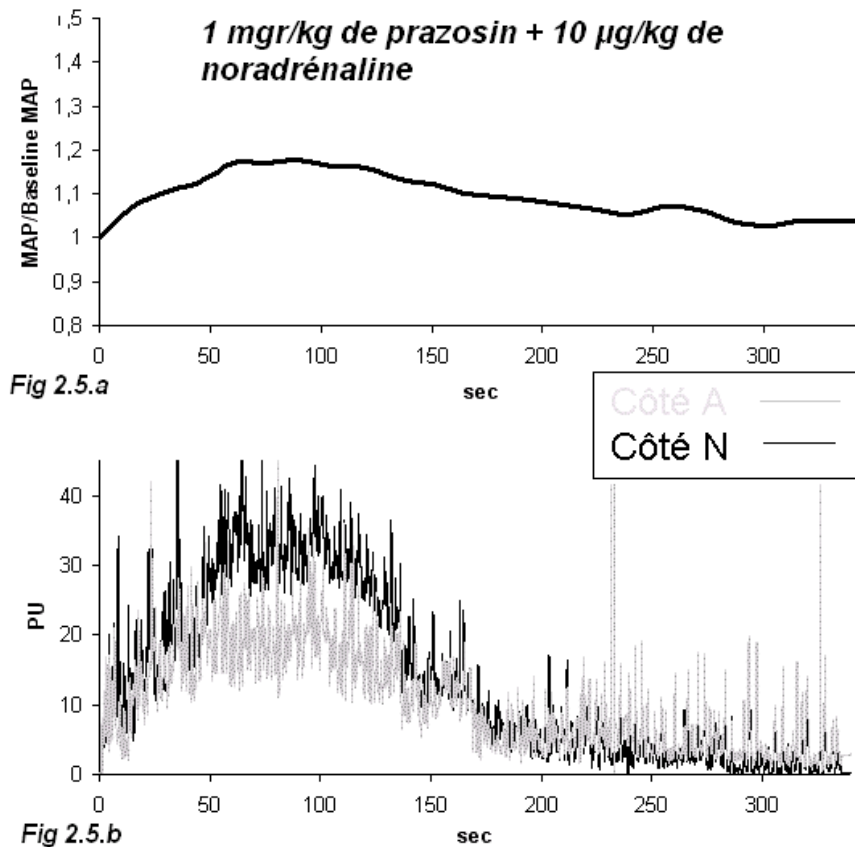


Fig 2.4.b

Figure 2.4: Variation de pression artérielle moyenne (PAM) exprimée en % de la valeur de départ (figure 2.4.a) et variation de la microcirculation cutanée, exprimée en PU (Unité de Perfusion) après 1 mg/kg de prazosin (figure 2.4.b). Les deux courbes sont les moyennes des courbes obtenues pour chaque animal après ce traitement. Côté N (courbe en noir), courbe obtenue du côté avec le pédicule intact. Côté A (courbe en gris), courbe obtenue du côté de l'adventicectomie.

phényléphrine provoquait une vasoconstriction périphérique, peut-être en relation avec une concentration locale plus importante de phényléphrine ou par l'absence d'effet systémique. L'absence d'augmentation de pression de perfusion ne peut dès lors contrecarrer l'effet vasoconstricteur périphérique. Dans une autre étude relative à la microcirculation d'un lambeau libre soumis à la sympathectomie d'une anesthésie péridurale, le traitement de l'hypotension secondaire à l'anesthésie loco-régionale par de la phényléphrine restaure la perfusion à l'intérieur du lambeau.<sup>128</sup>

Chez l'homme, la perfusion des artères radiales prélevées et utilisées pour des pontages aorto-coronaires, n'est pas influencée par des doses de phényléphrine nécessaires au maintien d'une pression artérielle systémique.<sup>129</sup> Sur ces mêmes artères, de hautes doses de norépinéphrine ne provoquent pas de vasospasmes.<sup>130</sup>



**Figure 2.5 : Variation de pression artérielle moyenne (PAM) exprimé en % de la valeur de départ (figure 2.5.a) et variation de la microcirculation cutanée, exprimée en PU (Unité de Perfusion) après 10 µg de norépinéphrine dix minutes après l'injection de 1 mg/kg de prazosin (figure 2.5.b). Les deux courbes sont les moyennes des courbes obtenues pour chaque animal après ce traitement. Côté N (courbe en noir), courbe obtenue du côté avec le pédicule intact. Côté A (courbe en gris), courbe obtenue du côté de l'adventicectomie.**

Le bloc digital avec un anesthésique local augmente la perfusion du doigt. Cette vasodilatation reste insensible à l'effet vasoconstricteur de la norépinéphrine ou de la vasopressine libérées suite à l'absorption de nicotine.<sup>131</sup> Si l'on étend le modèle de la sympathectomie à celui de l'anesthésie loco-régionale, la littérature nous fournit des exemples similaires de relative insensibilité aux vasoconstricteurs dans les territoires bénéficiant d'un bloc du système orthosympathique. En cas de rachianesthésie totale responsable d'un collapsus circulatoire, la sympathectomie étendue secondaire expliquerait l'inefficacité relative des médicaments alpha-vasoconstricteurs.<sup>132</sup> Ainsi, de hautes doses d'épinéphrine sont nécessaires pour traiter ce collapsus. Au cours d'une rachianesthésie pour césarienne, on décrit un parallélisme entre la restauration de la pression artérielle



maternelle et le bien-être fœtal lors de l'utilisation de phényléphrine pour corriger l'hypotension induite par l'anesthésie périmédullaire.<sup>133</sup> La phényléphrine serait pourtant théoriquement suspecte d'induire une vasoconstriction des vaisseaux utéro-placentaires. Ces effets bénéfiques protecteurs potentiels de la sympatholyse associée à l'anesthésie loco-régionale nous motivent à les explorer plus en détail dans la deuxième partie de notre travail.

## **2.4.2. Limites de l'étude**

### **2.4.2.1. Les limites de la méthodologie**

L'impossibilité de mesurer exactement la microcirculation de façon symétrique de chaque côté conduit inévitablement à des différences de perfusion entre les deux sites de mesure. C'est pourquoi nous exprimons nos résultats en valeurs relatives par rapport à l'état basal plutôt qu'en valeurs réelles. L'utilisation de valeurs relatives est la règle dans d'autres travaux avec la fluxmétrie par Laser-Doppler.<sup>123</sup>

La stimulation répétée des récepteurs peut entraîner une tachyphylaxie. C'est pourquoi nos comparaisons concernent les côtés A et N étudiés simultanément et non au cours des différentes expérimentations successives. Pour éviter une accumulation des drogues au cours des expérimentations successives et secondairement une hyperstimulation, nous avons espacé celles-ci du même intervalle de temps que celui choisi par Nava *et coll.*<sup>134</sup> et de Ohyama *et coll.*<sup>135</sup> Dans leurs expérimentations sur des rats de la même espèce que nous, la durée de stimulation adrénergique après l'administration d'agents alpha-agonistes n'excédait pas 4 minutes.

Les vasoconstrictions successives au niveau du lambeau peuvent induire une acidose locale. Par ailleurs, cette acidose peut être aggravée par l'hypoventilation secondaire à l'anesthésie en l'absence de ventilation contrôlée. La réponse aux agents alpha-vasoconstricteurs diminue en cas d'acidose systémique. Cet effet est plus marqué au niveau

des récepteurs alpha2 que des récepteurs alpha1 adrénergiques.<sup>136</sup> Cependant, les récepteurs alpha2 sont activés par la norépinéphrine et non par la phényléphrine. Or, la réponse à ces deux vasoconstricteurs semble similaire dans notre étude. Ceci concorde avec les résultats de Kakizoe *et coll.*<sup>137</sup>, qui démontrent la présence de récepteurs alpha1 dans la peau de rat. Comme la réponse de ces récepteurs est peu affectée par l'acidose, on peut admettre que celle-ci n'explique pas l'absence de vasoconstriction dans le lambeau sympathectomisé.

Enfin, nous avons procédé à des injections itératives de phényléphrine et norépinéphrine et non à des infusions continues de ces drogues comme en pratique clinique. Notre modèle ne reproduit donc pas les conditions habituelles d'utilisation de ces drogues. Cependant, ces conditions d'administration miment davantage les libérations itératives de norépinéphrine associées à la réaction de stress.<sup>111</sup>

#### **2.4.2.2. Limite du modèle**

Plusieurs travaux décrivent une vasoconstriction réflexe spontanée dans les suites immédiates d'une adventicectomie. Cette vasoconstriction serait due à la libération des réserves de vésicules de norépinéphrine.<sup>138-140</sup> Étant donné la courte demi-vie pharmacologique de la norépinéphrine<sup>134</sup>, on peut considérer que le délai de 30 minutes entre l'adventicectomie et la première mesure soit largement suffisant pour négliger l'effet de cette libération de norépinéphrine.

D'autres travaux ont mis en évidence le développement d'une hypersensibilité de dénervation en cas d'adventicectomie. Cependant, chez les rats, ce phénomène est décrit après le deuxième jour postopératoire.<sup>45-47</sup>

L'adventicectomie périadventitielle produit une sympathectomie localisée.<sup>9;141</sup> Nous ne pouvons pas affirmer que l'ensemble des fibres orthosympathiques était localisé dans l'adventice des vaisseaux, et par conséquent, que la sympathectomie était complète. Notre modèle et notre méthode ne permettent pas de confirmer la sympathectomie, puisqu'aucune

mesure de la microcirculation cutanée n'est réalisée avant l'adventicectomie. Le seul modèle assurant une sympathectomie complète consiste à sectionner les vaisseaux puis à les anastomoser, reproduisant ainsi un modèle de lambeau libre. Nous l'avons vu, plusieurs facteurs associés à cette chirurgie sont susceptibles d'altérer la vascularisation du lambeau et de fausser l'interprétation de nos résultats de la sympathectomie (ischémie-perfusion <sup>142</sup>, thromboses in situ et des vaisseaux nourriciers, ...). De plus, le modèle de lambeau libre s'accompagne d'une morbidité animale plus élevée et d'échecs du lambeau plus fréquents. Pour ces raisons, nous avons opté pour le modèle de lambeau épigastrique pédiculé.

### **2.4.3. Mécanismes d'actions potentiels**

Plusieurs hypothèses physiologiques peuvent être proposées pour expliquer nos résultats. Avant de les évoquer, nous désirons reproduire ces observations chez l'homme. C'est le but de notre deuxième travail où nous avons étudié la sympathectomie associée à la rachianesthésie. Les explications potentielles seront avancées dans le dernier chapitre de ce travail.

## **2.5. Conclusions**

Notre premier travail montre que l'adventicectomie des vaisseaux nourriciers d'un lambeau cutané pédiculé chez le rat protège la microcirculation de ce lambeau des effets vasoconstricteurs des drogues alpha adrénergiques. Cette protection s'installe rapidement après l'adventicectomie. Notre étude ne permet pas de déterminer la durée de celle-ci. Ces résultats requièrent une confirmation en clinique humaine, car pareille protection serait bienvenue en cas de chirurgie du lambeau libre ou pédiculé.

### **3. Effet de l'injection intraveineuse de norépinephrine et d'éphédrine sur la microcirculation cutanée évaluée par fluxmétrie Laser-Doppler au cours d'une anesthésie rachidienne<sup>143</sup> (annexe 6)**

#### **3.1. Introduction**

L'anesthésie rachidienne (rachianesthésie, anesthésie spinale), et l'anesthésie péridurale avec des anesthésiques locaux sont responsables d'une inhibition par bloc de conduction du système nerveux autonome spinal. Cette sympathectomie entraîne une vasodilatation et une augmentation de la microcirculation cutanée au niveau des dermatomes et des territoires bloqués par ces techniques d'anesthésie loco-régionale. Des augmentations de température cutanée (quoique peu spécifiques)<sup>51;144</sup> et de fluxmétrie par Laser-Doppler<sup>25</sup> sont parfois utilisées pour s'assurer de l'efficacité et/ou déterminer l'extension de l'anesthésie loco-régionale neuraxiale. Cette majoration de perfusion tissulaire induite par l'anesthésie péridurale<sup>36</sup>, spinale<sup>35</sup> ou le bloc paravertébral<sup>37</sup> est associée à une meilleure oxygénation tissulaire, bénéfique pour la cicatrisation et la prévention des infections.<sup>145</sup>

Cette vasodilatation induit en outre une chute du retour veineux, de la précharge et du volume éjecté, et secondairement une hypotension. Il s'ensuit une stimulation orthosympathique dans les territoires non bloqués par l'anesthésie loco-régionale pour améliorer le retour veineux, augmenter la précharge et corriger ainsi la chute de débit cardiaque et l'hypotension. La démonstration d'une hyperactivité électrique au niveau des ganglions sympathiques des territoires non bloqués confirme cette riposte orthosympathique<sup>146</sup>. La diminution de débit cutané évaluée par la technique de fluxmétrie par Laser-Doppler<sup>25</sup> au niveau des dermatomes non bloqués en est une autre preuve.

Le plus souvent, cette vasoconstriction réflexe est insuffisante pour éviter une hypotension et ses effets secondaires.<sup>147</sup> Cette hypotension doit donc être traitée efficacement.

Le remplissage vasculaire utilisé en routine dans ces circonstances se montre moins efficace que l'administration de vasoconstricteurs.<sup>147;148</sup> L'éphédrine est la médication la plus souvent utilisée en anesthésie.<sup>149</sup> Elle agit par stimulation directe et indirecte des récepteurs alpha et bêta adrénergiques.<sup>150</sup> Des vasoconstricteurs alpha sélectifs semblent plus pertinents pour contrer les modifications physiopathologiques de la rachianesthésie. Aussi, la phényléphrine est devenue la drogue de choix pour prévenir et traiter l'hypotension associée à l'anesthésie périmédullaire obstétricale.<sup>151</sup> Dans notre pays, la phényléphrine, toujours retirée du marché, pourrait être remplacée par la norépinéphrine, presque exclusivement alpha agoniste. L'effet vasoconstricteur de la norépinéphrine provoque une diminution nette de la microcirculation cutanée, objectivée par la technique de fluxmétrie par Laser-Doppler.<sup>152;153</sup>

La vasoconstriction provoquée par ces drogues pourrait contrecarrer la vasodilatation et ses bénéfices secondaires induits par l'anesthésie périmédullaire. Le but de notre étude est d'explorer les effets de doses de vasoconstricteurs nécessaires pour corriger l'hypotension induite par la rachianesthésie chez l'homme. Nous nous sommes concentrés particulièrement sur leurs conséquences au niveau de la vasodilatation induite par la rachianesthésie. Deux vasoconstricteurs ont été testés : la norépinéphrine, comme alpha agoniste dominant, et l'éphédrine qui reste la médication la plus souvent administrée en clinique pour traiter une hypotension secondaire à une anesthésie périmédullaire.

## **3.2. Matériels et méthodes**

### **3.2.1. Sélection des patients**

Avec l'accord de notre comité d'éthique (CHU Liège, Belgique, ref : 2007-68) et après enregistrement de notre étude auprès de EudraCT (réf : 2007-001143-22), 50 patients de catégories ASA I ou II (American Society of Anesthesiologists), devant subir une chirurgie sous rachianesthésie ont été inclus dans une première étude. La chirurgie ne devait pas

nécessiter un niveau sensitif plus haut que T7. Les critères d'exclusion étaient : un âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 65 ans, la prise de médicaments cardiovasculaires (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, alpha-bloquants, alpha2-agonistes), une artérite débutante ou évoluée, le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité ou d'autres maladies métaboliques. Onze volontaires sains, soumis aux mêmes critères d'inclusion ont participé à une deuxième étude.

### **3.2.2. Mesure de la circulation cutanée par la technique de fluxmétrie Laser-Doppler**

Deux sondes de Laser-Doppler (P407® probe, Perimed, Stockholm, Suède), identiques à celles utilisées dans notre étude animale sont appliquées au moyen du réceptacle adapté (PF4®, Perimed, Stockholm, Suède) sur le manubrium (dermatome T1 et T2) et sur la face dorsale du pied, après désinfection, et dégraissage cutané avec de l'éther. Ces deux sondes sont connectées à un monitoring de Laser-Doppler (Periflux 5010® Laser Doppler Perfusion Monitoring Unit avec deux unités Laser-Doppler, Perimed, Stockholm, Suède). L'ensemble des données enregistrées est recueilli sur un ordinateur via un logiciel fourni avec la machine (Perimed Software for Windows 2000-NT). Le principe de mesure du flux, exprimé en Unité de Perfusion (PU), a été précisé dans le deuxième chapitre. Nous rapportons les valeurs relatives d'Unités de Perfusion, c'est-à-dire la valeur instantanée de PU, divisée par la valeur de PU du départ obtenue chez le même patient avant toute manœuvre au même endroit et sans mobilisation de la sonde.

### **3.2.3. Protocole chez les patients bénéficiant d'une anesthésie rachidienne**

#### **3.2.3.1. Randomisation des patients**

Les patients reçoivent soit de l'éphédrine (group EPH), soit de la norépinéphrine (groupe NOR), en fonction d'un tirage au sort. Ces médicaments sont administrés une fois que le niveau de la rachianesthésie, ainsi que la situation hémodynamique sont stabilisés.

### **3.2.3.2. Réalisation de la rachianesthésie**

Les patients, à jeun depuis 6 heures reçoivent 0.5 mg d'alprazolam (Xanax®) comme prémédication 60 minutes avant le début de l'anesthésie. En salle d'opération, les patients sont équipés des appareils de surveillance classiques : mesure de pression artérielle non invasive, électrocardiogramme et oxymétrie de pouls. Une voie veineuse est mise en place et directement entretenue par une perfusion d'hydroxy-éthyl-amidon 130/0.4 (Voluven®, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Allemagne) à un débit de 7ml/kg/h durant une vingtaine de minutes. Ce remplissage vasculaire a pour but d'atténuer l'hypotension secondaire à la rachianesthésie. La rachianesthésie est réalisée en position assise au niveau L4-L5 au moyen d'une aiguille Sprotte de 25 ou 27-gauge. 9 mg de bupivacaïne 0,5% hyperbare et 1,5 µg de sufentanil sont injectés dans l'espace sous-arachnoïdien. Le niveau sensitif est déterminé tout au long de l'expérimentation au moyen de la technique de la différenciation chaud-froid. Le stimulus froid utilisé est une compresse imbibée d'éther. Un niveau sensitif au delà de T5 au cours de l'expérimentation conduit à l'exclusion de patient de l'étude. La pression artérielle moyenne est mesurée toutes les 2,5 minutes par le moniteur S/5® (GE Healthcare, Helsinki, Finlande). Durant la phase d'installation de la rachianesthésie, toute chute de pression artérielle de plus de 10 % était immédiatement corrigée par un bolus de 250 ml de la solution d'hydroxy-éthyl-amidon 130/0.4 (Voluven®).

### **3.2.3.3. Protocole d'étude**

Une fois la situation hémodynamique et le niveau du bloc sensitif stabilisés, les patients reçoivent en fonction de la randomisation de la norépinéphrine ou de l'éphédrine. Dans le groupe norépinéphrine (groupe NOR), une perfusion de norépinéphrine (Levophed®, Hospira Inc, Bruxelles, Belgique), diluée à 0,01 % dans une solution de sérum physiologique

est initiée à un débit de 2 ml/h jusqu'à restauration de la pression artérielle moyenne à la valeur de base avant la rachianesthésie.

Dans le groupe éphédrine (group EPH), un bolus de 0,2 mg/kg d'éphédrine (Ephédrine®, Sterop, Bruxelles, Belgique), avec un maximum de 10 mg est administré. Cette dose a été sélectionnée sur base d'études antérieures.<sup>154-156</sup> La pression artérielle moyenne est alors mesurée toutes les minutes.

Les pressions artérielles moyennes et les valeurs relatives de PU sont enregistrées à trois moments bien précis au cours de cette expérimentation :

- 1) Avant la réalisation de la rachianesthésie : valeur de base,
- 2) Une fois la rachianesthésie réalisée, et fixée à un niveau sensitif entre T5 et T10 et avec une PAM stabilisée aux alentours de 90 % de la valeur de départ, (soit  $\pm$  10 minutes après la réalisation de la rachianesthésie)
- 3) Après l'injection de la médication vasopressive et restauration d'une PAM égale à celle de départ.

Durant toute l'expérimentation, la totalité du corps des patients est couverte jusqu'au cou par une couverture d'air chaud (Full Body Blanket [Model 300], Bair Hugger® Therapy, Arizant France SAS, La Ciotat, France), insufflant de l'air chaud à 38° par un dispositif de la même firme (Temperature Management Unit ([Model 505], Bair Hugger® Therapy, Arizant France SAS, La Ciotat, France).

#### **3.2.3.4. Protocole d'étude chez les volontaires sains**

Les effets de la même dose de norépinéphrine sur la microcirculation cutanée sont également étudiés chez les 11 volontaires sains. L'étude de l'éphédrine a été interrompue après 4 volontaires à cause d'augmentations excessives et imprévisibles de la PAM et la fréquence cardiaque (PAM : de 85(11) à 101(16) mm Hg, et fréquence cardiaque : de 68(16) à 84(18) bpm).



Les capteurs de fluxmétrie Laser-Doppler (PF4® probe, Perimed, Stockholm, Suède) sont disposés aux mêmes endroits que chez les patients subissant une rachianesthésie. La valeur de PU de départ sert également de valeur de référence. La PAM et la fréquence cardiaque sont mesurées toutes les minutes (S/5 ® de GE Healthcare, Helsinki, Finlande). Durant toute la durée de l'expérimentation, les volontaires sont recouverts aussi d'une couverture chauffante à 38° suivant la même modalité que les patients sous rachianesthésie.

La norépinéphrine (Levophed®, Hospira Inc, Bruxelles, Belgique), diluée à 0,01 % dans une solution de sérum physiologique est infusée à un débit de 2 ml/h, de manière à augmenter la PAM d'environ 10 %, comme chez les patients de la première étude.

#### **3.2.4. Statistiques**

Sur base d'une étude préliminaire, nous avons pu déterminer que 21 patients par groupe sont suffisants pour détecter une différence de 30 % dans les variations de PU relative entre le pied et le sternum obtenues après injection de drogues vasopressives (les variations de PU pied-sternum étaient de  $0,43 \pm 0,50$  dans le groupe NOR,  $0,11 \pm 0,18$  dans le groupe EPH), avec une puissance de 0,8 et une erreur alpha de 0,05. Par ailleurs, pour obtenir la même puissance avec la même erreur alpha, neuf volontaires sains sont suffisants pour détecter une variation de PU au pied de 30% (les variations de PU étaient de  $-0,20 \pm 0,18$  dans le groupe VOL).

Les caractéristiques démographiques des individus (moyenne [Min-Max]) sont comparées en utilisant le test ANOVA. Les différences de PAM (moyenne [écart-type]) sont analysées au moyen du test de ANOVA pour mesures répétées avec le test de Bonferroni comme test post-hoc. Les mesures relatives de PU sont présentées sous forme de médiane [interquartile]. Les tests non paramétriques sont utilisés pour leur analyse. L'évolution, dans un groupe de patients et au même site, des valeurs relatives est analysée par le test de Friedman puis avec test de Dunn comme test post-hoc. Le test de Mann Whitney est utilisé

pour la comparaison au sein du même groupe de patients des variations des valeurs relatives de PU entre le niveau sternal et le pied après administration des différentes drogues. Une valeur de P inférieure à 0,05 est considérée comme significative

### 3.3. Résultats

Six patients (2 dans le groupe NOR et 4 dans le groupe EPH) ont été exclus lors de l'analyse des résultats en raison d'un bloc sensitif plus haut que T5 ou en raison d'une violation du protocole. Lors de l'analyse finale, on retrouvait 21 patients dans le groupe EPH et 23 dans le groupe NOR. Onze volontaires ont été inclus dans la seconde partie de l'étude. Les caractéristiques démographiques des individus sont semblables d'un groupe à l'autre (*tableau 3.1*). La distribution des différents niveaux sensitifs supérieurs est fournie dans le même tableau.

**Tableau 3.1 : Caractéristiques des patients et volontaires, des anesthésies rachidiennes et des doses de médicaments vasopresseurs.**

	<b>Groupe VOL</b> <i>(n=11)</i>	<b>Groupe NOR</b> <i>(n=23)</i>	<b>Groupe EPH</b> <i>(n=21)</i>
<b>Age (années)</b>	31 [25-52]	42 [19-65]	<b>39 [22-65]</b>
<b>Taille (cm)</b>	170 [150-191]	168 [156-186]	<b>167 [156-186]</b>
<b>Poids (kg)</b>	71 [56-88]	65 [48-83]	<b>65 [48-85]</b>
<b>Sexe (M/F)</b>	5/6	8/15	<b>7/14</b>
<b>Niveau sensitif supérieur</b> <b>T5/T6/T7/T8/T9/T10</b>		0/4/12/4/0/3	<b>2/2/10/6/0/1</b>
<b>Dose de norépinéphrine</b> <b>(µg/kg)</b>	0,81 (0,26)	0,88 (0,56)	
<b>Dose d'éphédrine (mg)</b>			<b>9,7 (0,3)</b>

*Les valeurs sont présentées en terme de moyenne [Minimum-Maximum], moyenne (écart-type) ou nombre.*

### 3.3.1. Etude de la microcirculation cutanée dans le groupe NOR

Dans ce groupe, la rachianesthésie a entraîné une chute significative de la pression artérielle de 10(5)% ( $P < 0,001$ , *tableau 3.2*) et de la fréquence cardiaque ( $P < 0,05$ , *tableau 3.2*). Les valeurs relatives de PU sont majorées au niveau du pied (PU = 1,58 [1,41-1,89],  $P < 0,001$ , *figure 3.1.a*) après installation de la rachianesthésie, au contraire du sternum où l'on retrouve une diminution également significative (PU = 0,81 [0,64-0,95],  $P < 0,05$ , *figure 3.1.b*). La perfusion de norépinéphrine augmente la PAM jusqu'aux valeurs de base (*tableau 3.2*) et diminue la fréquence cardiaque ( $P < 0,05$ , *tableau 3.2*). La majoration des valeurs relatives de PU au pied suite à la perfusion de norépinéphrine (+0,17 [0-0,54]) est significativement supérieure à la variation de valeurs relatives de PU au niveau du sternum (-0,02 [-0,13 - +0,16]) ;  $P = 0,02$  ; *figure 3.1*).

**Tableau 3.2: Variations de pression artérielle moyenne (PAM) et de fréquence cardiaque (battements par minutes)**

Groupe		Départ	Après rachianesthésie	Après injection de vasopresseurs
VOL	PAM	92[5]		100 [7] ***
	FC	69 [8]		58 [5] ***
NOR	PAM	93 [9]	83 [7] ***	92 [9] §§
	FC	76 [13]	72 [13] *	62 [11] §§
EPH	PAM	93 [10]	83 [8] ***	95 [8] §§
	FC	73 [11]	67 [11] **	73 [14] §

Les valeurs sont présentées en terme de moyenne [écart-type].

\* :  $P < 0,05$  comparé aux valeurs de départ, \*\* :  $P < 0,01$  comparé aux valeurs de départ, \*\*\* :  $P < 0,001$  comparé aux valeurs de départ, § :  $P < 0,01$  comparé aux valeurs après rachianesthésie, §§ :  $P < 0,001$  comparé aux valeurs après rachianesthésie

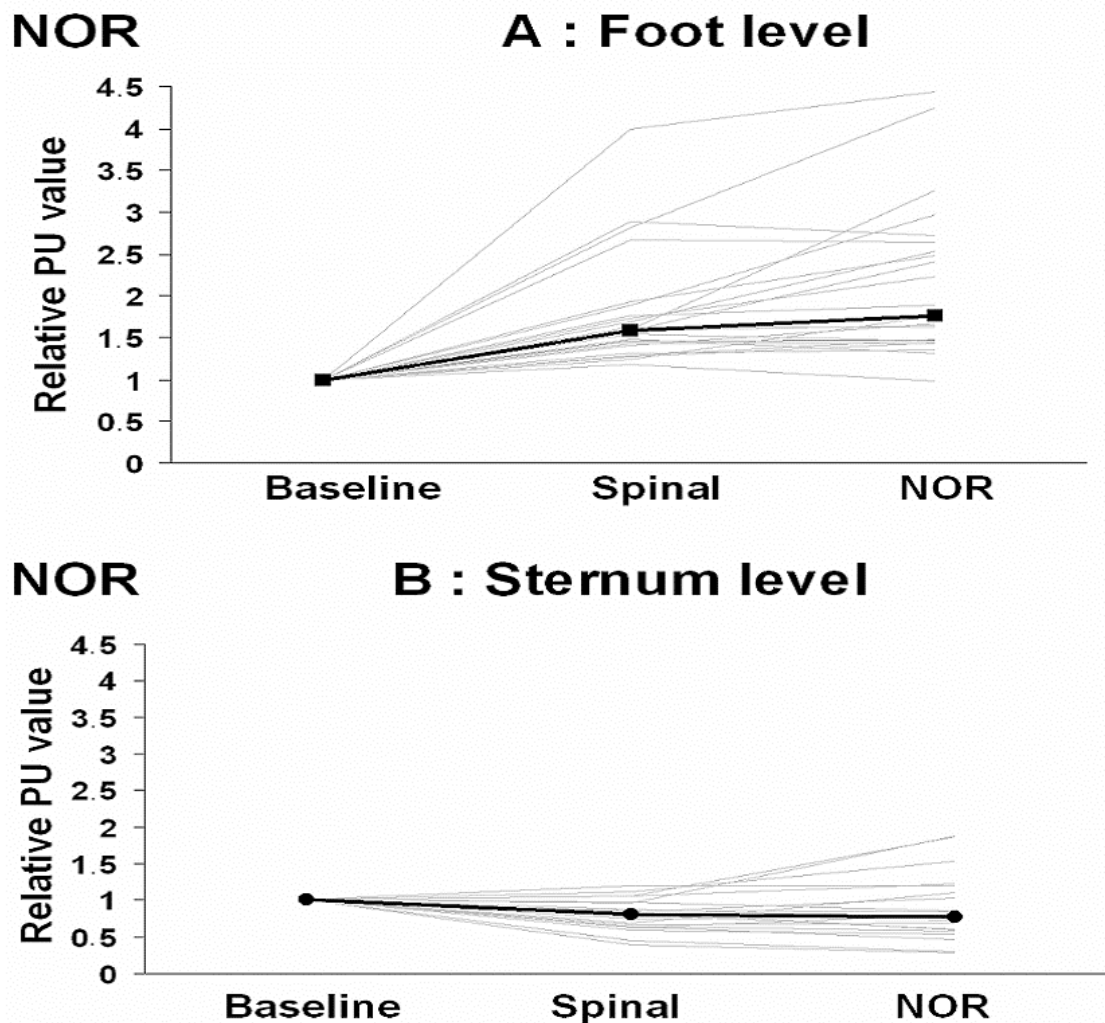


Figure 3.1 : Evolution des valeurs relatives d'unités de perfusion (PU), dans le groupe NOR après rachianesthésie et après perfusion de norépinéphrine. Chaque ligne représente un patient et la ligne en gras représente la médiane. Figure 3.1.A = au niveau du pied et figure 3.1.B = au niveau du sternum. La rachianesthésie est associée à une diminution de la valeur relative de PU au niveau du sternum ( $P < 0,05$ ) et à une augmentation au niveau du pied ( $P < 0,001$ ). Après perfusion de norépinéphrine, la majoration de cette valeur est significativement plus importante au niveau du pied que du sternum ( $P = 0,02$ ).

### 3.3.2. Etude de la microcirculation cutanée dans le groupe EPH

Des résultats similaires sont observés dans ce groupe. La rachianesthésie est également associée à une chute significative de la PAM (10% (8%),  $P < 0,001$ , *tableau 3.2*) et de la fréquence cardiaque ( $P < 0,01$ , *tableau 3.2*). Comme dans le groupe NOR, on retrouve après

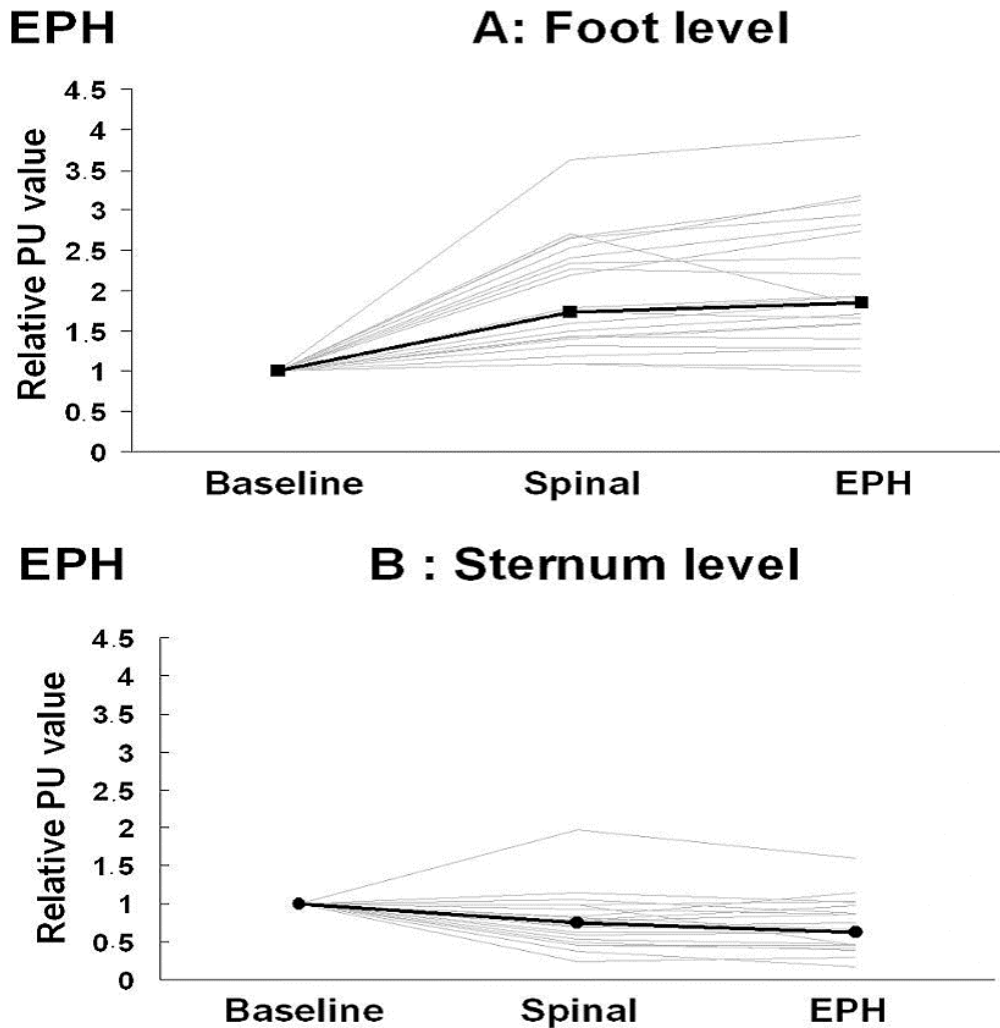


Figure 3.2 : Evolution des valeurs relatives d'unités de perfusion (PU), dans le groupe EPH après rachianesthésie et après perfusion d'éphédrine. Chaque ligne représente un patient et la ligne en gras représente la médiane. Figure 3.2.A = au niveau du pied et figure 3.2.B = au niveau du sternum. La rachianesthésie est associée à une diminution de la valeur relative de PU au niveau du sternum ( $P < 0,01$ ) et à une augmentation au niveau du pied ( $P < 0,001$ ). Après perfusion de norépinéphrine, la majoration de cette valeur est significativement plus importante au niveau du pied que du sternum ( $P = 0,0035$ ).

rachianesthésie une majoration de la valeur relative de PU au niveau du pied (PU = 1,7 [1,41-2,47],  $P < 0,001$ , *figure 3.2.a*) et une diminution au niveau du sternum (PU = 0,76 [0,50-0,95],  $P < 0,01$ , *figure 3.2.b*). L'administration d'éphédrine rétablit les valeurs de PAM de base (*tableau 3.2*) et augmente de façon significative la fréquence cardiaque ( $P < 0,01$ , *tableau 3.2*). De même, l'éphédrine est associée à une majoration de la valeur relative de PU au niveau du pied (+ 0,16 [0,03-0,29]), significativement supérieure à la variation négative observée au niveau du sternum (-0,05 [-0,16 - +0,05],  $P = 0,0035$  ; *figure 3.2*).

### 3.3.3. Etude de la microcirculation cutanée chez les volontaires sains

Les doses de norépinéphrine utilisées dans le groupe NOR et VOL sont semblables (*tableau 1*). Cette dose de norépinéphrine majore de façon significative la PAM (9,4 % (3,4%),  $P < 0,001$ ) et diminue la fréquence cardiaque ( $P < 0,001$ , *tableau 3.2*). En même temps, les valeurs relatives de PU diminuent au niveau du sternum (valeur relative de PU = 0,85 [0,73-0,96]) et du pied (valeur relative de PU = 0,76 [0,68-0,82]). Ces variations négatives sont semblables au pied et au sternum ( $P = 0,19$ ).

Chez les volontaires qui ont reçu l'éphédrine, on retrouve également une diminution semblable des PU relatives au niveau du pied (0,81) et du sternum (0,88) ( $P = 0,85$ ).

### 3.4. Discussion

Ces résultats confirment que la rachianesthésie, malgré une baisse de la pression artérielle moyenne augmente le flux cutané estimé par fluxmétrie Laser-Doppler au niveau des territoires bloqués.<sup>25</sup> A l'inverse, dans les territoires sans un bloc sympathique, le flux cutané diminue. L'originalité de nos résultats réside dans l'observation que l'administration d'une dose de norépinéphrine vasoconstrictrice capable de corriger l'hypotension induite par la rachianesthésie ne contrecarre pas l'augmentation de perfusion cutanée consécutive à cette anesthésie loco-régionale. Au contraire, la microcirculation cutanée au niveau des territoires bloqués s'accroît encore par rapport à celle des zones non bloquées. Des résultats similaires sont observés avec l'éphédrine. Au sein des territoires non soumis à la sympatholyse de l'anesthésie rachidienne, ces deux médications produisent une réduction supplémentaire du flux cutané.

Dans certains territoires, tel le cerveau, la perfusion de norépinéphrine ne semble pas produire de vasoconstriction.<sup>157-160</sup> Il était donc important de s'assurer de la présence de récepteurs alpha vasoconstricteurs au niveau de la peau des deux territoires étudiés. L'étude

sur les volontaires sains ne met pas en évidence de différence dans la réponse cutanée à l'administration d'agonistes alpha adrénergiques entre le pied et le sternum.

Les résultats de cette étude sont cliniquement importants. En effet, les vasoconstricteurs, comme la norépinéphrine, et/ou l'éphédrine, souvent nécessaires pour traiter l'hypotension induite par le bloc sympathique de la rachianesthésie<sup>147</sup>, ne s'opposent pas à l'amélioration de la circulation cutanée, potentiellement bénéfique, associée à ce type d'anesthésie.<sup>35;36</sup> La littérature rapporte des résultats concordant aux nôtres. Ainsi, au sein d'un lambeau libre, réimplanté dans un territoire soumis à une anesthésie périmédullaire, la perfusion de phényléphrine augmente parallèlement la microcirculation et la pression artérielle systémique.<sup>128</sup> Toutefois, ces deux modèles ne sont pas complètement comparables, puisque, en cas de lambeau libre, s'ajoutent à la sympathectomie des phénomènes d'ischémie-reperfusion. L'anesthésie périmédullaire thoracique protège, de plus, la circulation splanchnique de la réponse vasoconstrictrice à un choc hémorragique.<sup>33</sup> En cas de sympathectomie péridurale thoracique pour une chirurgie abdominale, la perfusion d'épinéphrine n'altère pas la perfusion splanchnique évaluée par Laser-Doppler.<sup>161</sup> Cette étude reproduit davantage les conditions expérimentales du groupe Ephédrine. En effet, l'éphédrine et l'épinéphrine exercent des effets alpha et bêta adrénergiques, responsables d'une vasoconstriction, et d'une augmentation du débit cardiaque. Dans une autre étude de l'effet de la péridurale thoracique sur la circulation splanchnique, Gould *et coll.*<sup>162</sup> décrivent un parallélisme entre l'augmentation de la pression artérielle systémique et la perfusion splanchnique après administration de métaraminol, un vasoconstricteur alpha adrénergique. La perfusion intestinale, dans ce cas, ne suit pas les variations du débit cardiaque. Nos résultats permettent de jeter un regard différent sur la littérature concernant l'hypotension et son traitement en obstétrique.<sup>163</sup> On sait maintenant que l'hypotension maternelle secondaire à la rachianesthésie est délétère pour le fœtus et doit être traitée rapidement et efficacement. La

phényléphrine et l'éphédrine peuvent être utilisées à cette fin, sans indice d'effets secondaires majeurs fœtaux, comme en témoignent les scores d'Apgar et les valeurs de pH artériel ombilical normaux.<sup>151</sup> En cas d'hypotension, la phényléphrine, même à des doses élevées, normalise la PAM et rétablit le bien-être du fœtus.<sup>133</sup> Pourtant, elle avait été accusée de vasoconstricter les vaisseaux placentaires et de compromettre la vascularisation foeto-placentaire. Par extension des résultats de notre modèle, la sympathectomie de la rachianesthésie pourrait interférer avec la vasoconstriction de la phényléphrine. Nous n'avons cependant pas retrouvé dans la littérature d'études cliniques humaines de la perfusion utérine lors de l'hypotension induite par la rachianesthésie et sa correction par un vasoconstricteur. Toutefois, la perfusion placentaire dépend de la pression de perfusion et non du débit cardiaque chez des parturientes sous rachianesthésie et traitées par la phényléphrine.<sup>164</sup> L'ensemble de ces études obstétricales rapportent des résultats concordant aux nôtres lorsque sympatholyse et vasoconstricteurs sont combinés. Cependant, chaque organe possède un système de régulation microcirculatoire propre.<sup>52</sup> Toute extrapolation de nos résultats et hypothèses physiologiques à d'autres conditions cliniques doit donc être prudente. L'ensemble de ces données pourrait également expliquer, la relative résistance à l'action des catécholamines lors des états de choc associé à la rachianesthésie totale.<sup>165</sup>

Comme d'autres,<sup>25</sup> on observe une diminution de la circulation cutanée dans une zone en dehors du bloc sensitif induit par la rachianesthésie. Cette diminution au niveau des territoires non bloqués peut être considérée comme une réponse à l'hypotension secondaire au bloc spinal. Cette vasoconstriction réduit les possibilités de vasoconstriction supplémentaire lors de l'administration de norépinéphrine. Les faibles variations de perfusion cutanées sternales observées après norépinéphrine sont la résultante de l'augmentation de la pression de perfusion et de la vasoconstriction additionnelle. Par contre, en l'absence d'une hypersympathicotonie, comme chez les volontaires sains, la norépinéphrine diminue de façon



comparable la perfusion cutanée au niveau du pied et du sternum. Dans les deux groupes de patients sous rachianesthésie, on observe une grande variabilité de réponse cutanée sternale aux vasoconstricteurs. Il est possible que chez certains patients, le bloc sympathique induit par la rachianesthésie s'étende jusqu'au sternum. En effet, nous n'avons déterminé que le niveau sensitif par la différenciation chaud-froid et avons postulé une extension du bloc sympathique deux dermatomes au dessus de ce niveau sensitif. Il existerait toutefois des variations individuelles importantes de l'extension du bloc sympathique par rapport au bloc sensitif, qui peut couvrir jusqu'à six dermatomes.<sup>144;166</sup> Si l'extension du bloc sympathique couvre la région sternale chez certains patients, la perfusion cutanée sternale devrait alors augmenter lors de l'administration de norépinéphrine, comme au niveau du pied. Nous avons revu la courbe de tous les patients qui ont présenté une majoration du flux cutané sternal suite à la rachianesthésie, ou à la médication, au niveau du sternum pour déterminer si leur niveau sensitif n'était pas plus haut que celui des patients répondant par une vasoconstriction. Le niveau sensitif est situé entre T6 et T10 dans les deux catégories de patients.

### **3.4.1. Limites de notre étude**

Nous devons reconnaître deux faiblesses et limites de notre étude.

Premièrement, la sélection d'une région plus éloignée de la limite supérieure théorique du bloc sympathique, comme le membre supérieur aurait permis d'éliminer l'effet confondant d'une extension plus importante du bloc sympathique au dessus du bloc sympathique.

Deuxièmement, notre étude n'a pas établi de courbe dose-réponse. Nous avons préféré utiliser des conditions expérimentales proches de notre pratique quotidienne; ainsi les doses choisies sont celles nécessaires pour normaliser la pression artérielle après stabilisation et fixation de la rachianesthésie et correction d'une hypovolémie éventuelle. Cependant, en l'absence d'un monitoring plus spécifique et sensible du remplissage vasculaire, nous ne pouvons pas affirmer avec certitude l'absence d'hypovolémie. Ce paramètre est susceptible de

modifier les conséquences perfusionnelles de la rachianesthésie et de l'infusion de vasoconstricteurs. Aussi, son contrôle aurait permis de réduire la variabilité de nos résultats. Une fois de plus, nous avons reproduit les conditions cliniques en utilisant le monitoring préconisé pour la surveillance de la rachianesthésie.

### **3.4.2. Explications physiologiques**

Nous avons observé dans notre modèle animal et chez l'homme des résultats similaires et concordants. La sympathectomie, qu'elle soit chirurgicale ou chimique, périphérique ou centrale, apparaît affecter voire empêcher la vasoconstriction induite par les agents alpha adrénériques dans le territoire soumis à la dénervation sympathique. Cette observation est inattendue puisque située en aval du site de la sympathectomie. Il doit donc exister des interactions entre le système sympathique et les récepteurs périphériques. Ces interactions et les hypothèses physiologiques seront abordées dans la discussion générale.

### **3.5. Conclusions**

Les vasoconstricteurs utilisés en clinique pour traiter l'hypotension artérielle secondaire à la rachianesthésie et à des doses permettant de normaliser la tension artérielle, ne semblent pas contrecarrer l'augmentation de perfusion cutanée induite par ce type d'anesthésie. Au contraire, il semble même que la perfusion cutanée augmente encore en réponse à l'élévation de la pression de perfusion. Nos résultats ne s'appliquent qu'à la circulation cutanée, et toute transposition à d'autres organes ne peut se faire qu'avec une extrême prudence, puisque la distribution quantitative et qualitative des récepteurs varie d'un organe à l'autre. Toutefois, nos résultats suggèrent que les bénéfices potentiels secondaires à la vasodilatation induite par l'anesthésie loco-régionale ne seraient pas contrecarrés par le recours à des vasoconstricteurs périphériques pour normaliser les modifications hémodynamiques associées à cette anesthésie loco-régionale.

#### **4. Discussion générale et perspectives**

Les objectifs principaux de notre travail consistaient à déterminer les bénéfices de la sympathectomie sur la microcirculation cutanée et à étudier l'interaction entre sympathectomie et vasoconstriction pharmacologique.

Dans notre première étude, nous utilisons un modèle de lambeaux cutanés épigastriques pédiculés chez le rat. Nous avons disséqué deux lambeaux épigastriques chez chaque animal et réalisé une sympathectomie par adventicectomie périvasculaire des vaisseaux nourriciers au niveau d'un seul de ces lambeaux. Le lambeau controlatéral intact sert de contrôle. La microcirculation cutanée, évaluée par la technique de fluxmétrie par Laser-Doppler, est comparée simultanément entre les deux lambeaux. L'injection intraveineuse de drogues vasoconstrictrices à des doses associées à une élévation de la pression de perfusion générale diminue la microcirculation cutanée du lambeau intact tandis qu'elle améliore celle du côté sympathectomisé parallèlement à l'augmentation de pression. Le pré-traitement des rats avec de la prazosin, un antagoniste des récepteurs alpha, empêche la vasoconstriction périphérique du lambeau sain par la norépinéphrine et y reproduit le parallélisme entre pression artérielle et microcirculation cutanée observé au niveau du lambeau sympathectomisé.

Nous avons ensuite confirmé ces observations dans une deuxième étude chez l'homme. La sympathectomie y est induite par une rachianesthésie. Dans le territoire anesthésié, l'augmentation de la microcirculation cutanée par la vasodilatation secondaire à l'anesthésie spinale persiste lors de l'administration de norépinéphrine ou d'éphédrine à doses nécessaires pour corriger l'hypotension généralement associée à cette technique d'anesthésie. La comparaison de cette réactivité aux vasoconstricteurs avec celle d'une zone 'contrôle' non

bloquée comme dans le premier travail se révèle être plus difficile et délicate en raison des conséquences circulatoires induites par la rachianesthésie dans les territoires non anesthésiés.

Dans ce dernier chapitre, nous allons positionner nos études dans la problématique plus globale de l'optimisation de la vascularisation des lambeaux. La pertinence clinique de nos observations sera dégagée en fonction de la relation existant entre la microcirculation et l'oxygénation tissulaire. Différentes hypothèses physiologiques seront proposées pour expliquer nos résultats. Enfin, nous terminerons par les perspectives futures ouvertes par nos travaux.

#### **4.1. Objectifs, relations cliniques et limites des différents travaux**

##### **4.1.1. Etude expérimentale de la sympathectomie par adventicectomie périvasculaire du lambeau cutané épigastrique**

###### **4.1.1.1. Objectifs**

L'objectif initial de ce travail de thèse, élaboré avec feu le Professeur Olivier Heymans, s'intégrait dans un souhait d'optimiser la microcirculation des lambeaux libres. Ce travail comportait deux volets: le premier, pharmacologique, sur la prévention anti-thrombotique au niveau de tissus transférés par microchirurgie<sup>5</sup> (*annexe 1*) et le second sur les effets bénéfiques de la sympathectomie. Notre étude animale, présentée dans le deuxième chapitre<sup>112</sup> (*annexe 5*) s'inscrit dans l'exploration de l'effet de la sympathectomie sur la vascularisation du lambeau. Olivier Heymans nous avait fait remarquer que les lambeaux libres semblaient jouir d'une circulation de « luxe » en postopératoire immédiat, malgré le stress chirurgical physiologique et la libération secondaire de catécholamines.<sup>111</sup> Cette observation clinique était confirmée par des études de la littérature qui décrivaient une vasodilatation prolongée dans les lambeaux libres.<sup>19;20</sup> Toutefois, aucune relation avec des taux de catécholamines n'a été explorée dans ces conditions. Des expérimentations *in vitro*

sur des lambeaux isolés ont bien étudié l'effet de perfusions de vasoconstricteurs adrénergiques en cas de sympathectomie.<sup>45-47</sup> Elles avaient surtout pour but de déterminer le décours exact du développement de l'hypersensibilité de dénervation. Celle-ci se manifestait déjà dès le deuxième jour. Ces modèles expérimentaux in vitro ne prennent toutefois pas en considération les effets de la pression de perfusion générale. Pour en tenir compte, des modèles animaux de lambeaux libres in vivo sont nécessaires; mais malheureusement, ceux-ci sont très délicats. En effet, plusieurs facteurs associés à la chirurgie sont susceptibles d'altérer la vascularisation du lambeau et de fausser l'interprétation des résultats de la sympathectomie (ischémie-perfusion<sup>142</sup>, thromboses in situ et des vaisseaux nourriciers, ...). De plus, le modèle de lambeau libre s'accompagne d'une morbidité animale plus élevée et d'échecs du lambeau plus fréquents. Pour ces raisons, nous avons opté pour le modèle de lambeau épigastrique pédiculé in vivo avec une sympathectomie réalisée par adventicectomie circonférencielle. Ce modèle intègre l'effet de la pression de perfusion sur la vascularisation du lambeau.

#### **4.1.1.2. Applications cliniques**

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de travaux cliniques soulignant l'intérêt de l'adventicectomie périvasculaire au niveau de lambeau pédiculé comme dans notre modèle. Cette technique de sympathectomie peut, en effet, être grevée d'un certain nombre de complications, entre autres vasospastiques.<sup>138-140</sup> Toutefois, les résultats de notre étude animale concordent avec ceux obtenus sur des modèles de tissus libres expérimentaux<sup>77;128</sup> ou en clinique humaine.<sup>129</sup>

Le traitement de vascularisations déficientes au niveau des mains par des sympathectomies périvasculaires chirurgicales<sup>12;13;15;16</sup> ou par des blocs nerveux périphériques<sup>26;28;167</sup> reproduit de façon fort semblable la sympathectomie de notre modèle

animal. Les effets de ces traitements sont favorables en terme de vascularisation. Cependant, la réactivité à des substances adrénérgiques n'a pas été explorée dans ces situations.

En ce qui concerne l'interaction de la sympathectomie sur les effets des vasoconstricteurs, les résultats de notre travail se rapprochent des observations d'autres travaux. Ainsi, le recours à des vasoconstricteurs, fréquent (82 %) dans la chirurgie de lambeaux libres en ORL, ne s'avère pas délétère pour la survie du lambeau.<sup>168</sup> Il en est de même en cas de chirurgie de reconstruction mammaire par transfert de tissus.<sup>169</sup> Dans ces études, les vasopresseurs sont utilisés à des doses requises pour corriger une hypotension per- ou post-opératoire persistante. Erni et coll.<sup>170</sup> tirent des conclusions identiques dans leur étude des effets de l'éphédrine sur la perfusion de tissus transférés dans un territoire sous l'effet d'une analgésie péridurale.

#### **4.1.1.3. Limites**

Les comparaisons entre notre modèle animal et celui du lambeau libre microchirurgical chez l'homme imposent une extrême prudence pour plusieurs raisons. La transposition à l'homme de résultats d'études animales n'est pas nécessairement automatique. De plus, la sympathectomie associée à l'adventicectomie n'est peut être pas aussi complète que lors de sections vasculaires comme dans les lambeaux libres. Nous ne pouvons pas évaluer le degré de sympathectomie de notre modèle puisque nous n'avons pas mesuré la modification de microcirculation avant et après l'adventicectomie. Néanmoins, les difficultés du modèle de lambeau libre in vivo nous ont motivés à préférer le modèle de lambeau pédiculé.<sup>142</sup>

Nos résultats ne contre-indiquent pas, voire encouragent l'usage rationnel des vasoconstricteurs en cas de sympathectomie périphérique. Toutefois, nous n'avons pas réalisé d'étude dose-réponse. Une telle étude serait importante pour déterminer s'il n'existe pas une dose seuil au delà de laquelle l'effet vasoconstricteur s'oppose à la vasodilatation de la

sympathectomie. Pareilles informations seraient intéressantes d'un point de vue physiopathologique. Enfin, nous avons étudié l'interaction de la sympathectomie sur l'effet vasoconstricteur des vasopresseurs rapidement (30 minutes) après l'adventicectomie. Nous n'avons donc pas exploré le décours de cette interaction dans le temps, jusqu'au moment de l'installation de l'hypersensibilité de dénervation.<sup>45;47</sup>

#### **4.1.2. Etude clinique sur la sympathectomie associée à l'anesthésie rachidienne**

##### **4.1.2.1. Objectifs**

Conscients des limites de notre modèle animal, nous voulions reproduire nos résultats chez l'homme au cours d'une situation clinique associée à une sympathectomie significative. Nous avons choisi la rachianesthésie qui, comme toute anesthésie loco-régionale, associe à des degrés divers un bloc moteur, sensitif et sympathique. L'existence du bloc sympathique au cours de la rachianesthésie est connue et documentée depuis longtemps.<sup>171</sup>

##### **4.1.2.2. Applications cliniques**

L'intérêt de notre travail est évident dans le cadre de l'anesthésie périmédullaire. La rachianesthésie induit une sympathectomie responsable d'une hypotension. La correction de celle-ci oblige le recours fréquent à des vasoconstricteurs.<sup>148</sup> Les doses de norépinéphrine et d'éphédrine dans notre étude sont de l'ordre de grandeur de celles utilisées en clinique. Nous pouvons comparer nos résultats avec ceux d'autres études de flux sanguins régionaux en présence d'agents vasoconstricteurs au cours d'une anesthésie périmédullaire.<sup>128;161;162</sup>

Nos résultats corroborent voire expliquent les effets de l'anesthésie périmédullaire décrits dans d'autres études sans mesure de la microcirculation. La perfusion d'analeptiques de type alpha-vasoconstricteurs n'exerce pas d'effets délétères sur la circulation régionale de territoires soumis à une sympathectomie. L'adéquation de la circulation y est évaluée indirectement par une exploration fonctionnelle ou par des mesures d'oxygénation.

- Ainsi, une hypotension induite par une anesthésie péridurale thoracique et corrigée par un protocole associant remplissage et épinéphrine n'aggrave pas la fonction rénale de patients avec une insuffisance rénale chronique débutante.<sup>172</sup>
- L'anesthésie péridurale thoracique augmente l'oxygénation tissulaire dans les territoires soumis à la sympatholyse malgré l'administration d'éphédrine.<sup>36</sup> Or, une relation entre une augmentation de l'oxygénation tissulaire<sup>23;35;37;173</sup> et des bénéfices sur la cicatrisation<sup>174</sup> sont documentés dans plusieurs études de l'anesthésie périmédullaire. Toutefois, ces articles ne précisent pas l'usage de vasoconstricteurs.
- Au cours d'une rachianesthésie obstétricale, le maintien d'une pression artérielle maternelle proche de la valeur de départ au moyen de vasoconstricteurs adrénergiques améliore les tests de vitalité du nouveau né.<sup>133</sup> Dans ces conditions, l'absence d'effet délétère sur les paramètres fœtaux laisse supposer un maintien de la vascularisation utéro-placentaire. Aucune étude n'a exploré la circulation utérine soumise à l'effet de différents vasoconstricteurs au cours d'anesthésie périmédullaire.
- Lors d'une chirurgie coronarienne, l'analgésie péridurale thoracique procure une analgésie de qualité.<sup>175;176</sup> Dans ce cas, la correction de l'hypotension secondaire par une perfusion de norépinéphrine ne semble pas compromettre la circulation coronaire. En effet, l'incidence des complications postopératoires, dont les événements ischémiques, est comparable que les patients bénéficient ou non de cette analgésie.<sup>177;178</sup> Toutefois, les effets bénéfiques de l'analgésie péridurale, notamment la réduction des troubles rythmiques et des complications respiratoires, peuvent diminuer le taux de complications par des mécanismes non vasculaires.<sup>178;179</sup>
- Des hautes doses de vasopresseurs sont nécessaires pour traiter le choc vasoplégique secondaire à une rachianesthésie totale.<sup>165</sup> Nos travaux apportent une explication potentielle à cette résistance relative à l'effet de la norépinéphrine et de l'épinéphrine.



Nous avons étudié la microcirculation cutanée. Nous l'avons rappelé, les mécanismes et les récepteurs impliqués dans la régulation de la microcirculation d'autres organes peuvent être différents.<sup>52</sup> La plus grande prudence s'impose donc avant d'extrapoler nos résultats à d'autres organes.

#### **4.1.2.3. Limites**

Pour l'étude de l'interaction entre la sympathectomie induite par la rachianesthésie et l'effet des vasoconstricteurs, nous avons administré les doses de norépinéphrine et d'éphédrine nécessaires pour normaliser la pression. Ces doses sont relativement faibles. Nous les avons choisies pour reproduire les conditions cliniques habituelles. Nous n'avons pas évalué les effets de plusieurs doses de vasoconstricteurs. Cela nous aurait permis de déterminer une relation dose effet. Il n'est donc pas exclu que des doses plus importantes de vasoconstricteurs contrecarrent la vasodilatation associée à la sympathectomie.

Notre travail explore la vasoréactivité cutanée rapidement après l'installation de l'anesthésie spinale. Cette vasoréactivité pourrait varier au cours d'une analgésie péridurale prolongée. Une hypersensibilité de dénervation, même si elle n'a jamais été décrite dans ces conditions, pourrait s'installer et modifier la réponse aux vasoconstricteurs

L'utilisation de la région du manubrium, une zone en dehors de l'anesthésie rachidienne, comme contrôle du pied soumis à la sympathectomie spinale appelle plusieurs commentaires. En effet, la microcirculation cutanée du manubrium, bien qu'en dehors de la zone d'anesthésie, est affectée par l'hypersympathicotonie secondaire à l'hypotension induite par la rachianesthésie.<sup>180</sup> Les vaisseaux dans notre zone contrôle ne se trouvent donc plus dans les conditions basales. De fait, nous y observons une diminution de la microcirculation. Cette différence de tonus vasculaire dans les zones testées peut modifier la réponse aux vasoconstricteurs et à l'élévation de la pression de perfusion. Enfin, pour s'assurer que le

manubrium est en dehors de la zone d'anesthésie, nous avons recherché le niveau supérieur du bloc sensitif par le test de la différenciation chaud froid. Ce niveau devait être inférieur à T5. On sait que le niveau de blocage orthosympathique dépasse de plusieurs métamères le niveau sensitif. Il n'est donc pas exclu qu'un certain degré de sympatholyse ait existé au niveau du manubrium de certains patients. Cette hypothèse peut expliquer la variabilité des modifications microcirculatoires enregistrées au niveau du manubrium. Si tel était le cas, ce biais aurait réduit la différence réelle entre les deux sites de mesure.

#### **4.2. Extension de notre modèle à d'autres modèles**

Nos observations au cours de la rachianesthésie peuvent être rapprochées de celles rapportées au cours du choc septique ou de l'anesthésie générale. Dans ces conditions, coexistent une diminution du tonus sympathique, une vasodilatation avec hypotension, une nécessité de traitement par vasoconstricteur et un certain degré d'insensibilité à ceux-ci.

Le choc septique est associé à une dysrégulation du système sympathique<sup>181</sup> responsable d'une diminution du tonus sympathique efférent. Toutefois, on y retrouve des taux normaux de norépinéphrine plasmatique.<sup>182</sup> Cette dysrégulation et une relative insensibilité vasculaire aux catécholamines<sup>183</sup> contribuent à la vasoplégie caractéristique du choc septique. L'amélioration de la perfusion périphérique suit parallèlement l'augmentation de la pression de perfusion générale. Le maintien d'une pression artérielle moyenne de 65 mmHg requiert l'administration de norépinéphrine à des doses parfois importantes qui ne semblent pas accompagnées d'effet délétère sur la perfusion périphérique des organes.<sup>184</sup> Cependant, la physiopathologie du choc septique est plus complexe qu'une dysrégulation du système nerveux sympathique.<sup>183</sup> L'extrapolation de nos résultats au choc septique impose donc une grande prudence.

L'anesthésie générale diminue le tonus sympathique.<sup>61</sup> Le sévoflurane induit davantage de dépression sympathique que le propofol.<sup>185</sup> Chez des chiens anesthésiés avec du

sévoflurane, la perfusion de norépinéphrine augmente l'oxygénation intratissulaire gastrique.<sup>186</sup> Ces résultats suggèrent un certain degré d'insensibilité périphérique à l'effet vasoconstricteur de la norépinéphrine.

#### **4.3. Effet bénéfique de cette majoration du flux sanguin**

La microcirculation joue un rôle primordial dans la physiologie des organes. Sa régulation est primordiale pour assurer une distribution de l'oxygène et des nutriments dans les différentes zones en fonction des besoins.<sup>1</sup> La circulation cutanée est pourvue d'un réseau de shunts artério-veineux qui représente 90 à 95 % de la microcirculation<sup>49</sup> et d'un système purement nutritif. La technique de fluxmétrie par Laser-Doppler ne permet pas de différencier ces deux types de circulation. Nos études démontrent que les sympathectomies chirurgicale et chimique augmentent la microcirculation cutanée et la protègent contre l'effet vasoconstricteur des drogues analeptiques. Toutefois, nous ignorons si cette augmentation s'accompagne d'une majoration de l'oxygénation tissulaire, l'objectif recherché principal de la sympathectomie. De plus, il faut encore s'assurer qu'il s'agit d'une augmentation de l'oxygénation tissulaire « utile » et qu'il ne s'agit pas simplement du reflet de l'ouverture des shunts artério-veineux. Dans ce dernier cas, l'amélioration de l'oxygénation ne profite pas à la physiologie tissulaire. Ainsi, chez les patients souffrant de neuropathie diabétique avec une dysrégulation de ce système de shunts, le sang est dévié préférentiellement vers ces shunts au dépens du système nutritif cutané. Ceci se traduit cliniquement par des escarres « chauds ». Les atteintes micro- et macrovasculaires aggravent les conséquences de cette dysrégulation.<sup>58</sup> Par ailleurs, l'anesthésie générale ou l'application cutanée de chaleur augmentent la saturation veineuse en oxygène. Cet effet peut s'expliquer par un accroissement de l'apport artériel en oxygène, par un déficit d'extraction ou de consommation de l'oxygène, ou encore par l'ouverture des shunts artério-veineux.<sup>187</sup>

Aucune étude n'a établi une relation directe entre oxygénation tissulaire et majoration microcirculatoire objectivée par la technique de fluxmétrie par Laser-Doppler. Toutefois, plusieurs données de la littérature suggèrent que l'augmentation de la microcirculation induite par la sympathectomie améliore avantageusement l'oxygénation tissulaire.

- Les techniques d'anesthésies périmédullaires, responsables d'une sympatholyse, augmentent l'oxygénation intratissulaire.<sup>35-37</sup>
- Les sympathectomies adventitielles facilitent la cicatrisation cutanée.<sup>12;13;188</sup> L'anesthésie périmédullaire réduit les complications infectieuses.<sup>34;189;190</sup> Or, l'augmentation de l'oxygénation tissulaire influence favorablement la cicatrisation tissulaire et la défense contre l'infection, et ces deux techniques accroissent la microcirculation évaluée par la technique de fluxmétrie par Laser-Doppler.
- La viabilité des lambeaux libres est directement proportionnelle avec les valeurs fournies par la technique de fluxmétrie Laser-Doppler.<sup>113</sup>

Il semble donc que la sympathectomie induit une vasodilatation périphérique qui se traduit par une augmentation de la microcirculation cutanée détectable par la technique de fluxmétrie par Laser Doppler. Cet effet vasculaire est probablement associé à une amélioration de l'oxygénation tissulaire. Celle-ci apparaît concerner l'apport d'oxygène « utile » et utilisable puisque les complications secondaires à une hypoxie tissulaire voient leur incidence diminuer grâce à la sympathectomie. La commercialisation future de systèmes de mesure de l'oxygénation tissulaire permettra d'établir un lien direct entre microcirculation cutanée mesurée par Laser Doppler et oxygénation tissulaire.

#### **4.4. Hypothèses physiologiques**

L'originalité de nos travaux réside dans la démonstration d'une diminution voire d'une absence d'effet vasoconstricteur de faibles doses de drogues vasopressives au niveau d'un territoire cutané exposé à une sympathectomie. Les effets bénéfiques de la sympathectomie ne

sont dès lors pas contrecarrés par ces vasoconstricteurs. Cette observation est toutefois inattendue puisque ces drogues agissent au niveau de récepteurs périphériques situés en aval du site de sympathectomie et donc théoriquement intacts. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ces résultats.

Une première hypothèse, assez simple, considère que les répercussions d'un même effet vasoconstricteur varient en fonction du diamètre du vaisseau. Ainsi, sur un vaisseau dilaté comme au cours d'une sympathectomie, une faible vasoconstriction peut n'entraîner aucune conséquence sur le débit local, alors que la même contraction des muscles vasculaires au niveau de vaisseaux déjà vasoconstrictés risque d'affecter ce débit. Rappelons que le débit est proportionnel à  $r^4$ , où  $r$  est le rayon du vaisseau. En d'autres termes, la courbe dose réponse peut varier avec le diamètre vasculaire. Suivant cette hypothèse, des doses plus élevées de vasoconstricteurs produiront finalement une baisse de la microcirculation. En faveur de cette hypothèse, l'observation que l'injection locale de phényléphrine au sein d'un lambeau libre réanastomosé induit une vasoconstriction locale alors que l'injection systémique de la même dose ne modifie pas la perfusion du lambeau.<sup>77</sup>

La pression de perfusion doit également être prise en considération dans l'interprétation de nos résultats. L'administration de drogues vasoconstrictrices s'accompagne d'une augmentation de la pression de perfusion. Cette élévation de pression devrait logiquement affecter davantage la perfusion des tissus dont les vaisseaux sont dilatés que celle des tissus au niveau desquels existe une vasoconstriction. Plusieurs études et travaux expérimentaux soulignent l'importance du maintien de la pression de perfusion pour préserver voire améliorer la perfusion de tissus soumis à une sympathectomie par dénervation ou chimique. Ainsi, Banic *et coll.* décrit une relation entre la pression de perfusion et la microcirculation de lambeaux libres.<sup>77;128</sup> En cas de césarienne sous anesthésie rachidienne, il existe un parallélisme entre d'une part la santé et la tonicité foetale et d'autre part la pression

artérielle maternelle.<sup>164</sup> Cette relation persiste lorsque la pression artérielle est maintenue par une perfusion de phényléphrine pourtant associée à une diminution du débit cardiaque maternel.<sup>164</sup> Enfin, au cours d'une anesthésie péridurale thoracique, la perfusion splanchnique dépend directement de la pression artérielle systémique et non du débit cardiaque, même lors de la perfusion de métaraminol, un agoniste alpha-adrénergique, pour traiter une hypotension artérielle.<sup>162</sup>

Les mesures obtenues par débitmétrie par Laser-Doppler dépendent du nombre de globules rouges par unité de surface et de leur vitesse. Tandis qu'un plus grand nombre de globules rouges rencontrent le faisceau du rayon Laser en cas de vasodilatation, leur vitesse et le signal Doppler émis sont augmentés par une élévation de pression de perfusion et la vasodilatation. On s'attend donc, que la vasodilatation et l'augmentation de pression associée dans nos travaux amplifient ces mesures de débitmétrie par Laser-Doppler dans la zone sympathectomisée.

A côté de ces hypothèses physiques de dynamique des fluides tenant compte du diamètre vasculaire et de la pression de perfusion, la physiologie de la régulation vasculaire pourrait expliquer une relative insensibilité des muscles vasculaires aux drogues adrénergiques en l'absence de tonus sympathique de base.

Une activité intrinsèque de décharge spontanée du système orthosympathique<sup>56;57;103</sup> assure un tonus de base susceptible de potentialiser toute vasoconstriction, d'origine, humorale ou nerveuse. De plus, la stimulation sympathique libère non seulement des catécholamines mais un certain nombre de co-médiateurs tels l'ATP et le neuropeptide Y.<sup>81</sup> Ces peptides, dotés d'une activité vasoconstrictrice propre, potentialisent la réponse vasoconstrictrice adrénergique. En cas de sympathectomie, l'absence de tonus de base et de libération des co-médiateurs vasoconstricteurs peut expliquer une diminution de réactivité des récepteurs adrénergiques.

En plus de la vasorégulation nerveuse extrinsèque, existe une vasomotricité intrinsèque spontanée (vasomotion) à point de départ de la média. Une activité basale du système sympathique apparaît importante tant pour la synchronisation que l'amplification de cette activité intrinsèque.<sup>101;191;192</sup> Bien que controversée, cette interrelation entre cette activité spontanée et le système sympathique est documentée en cas d'hémorragies et d'hypovolémie.<sup>101;193</sup> Ainsi, une atténuation de la vasomotricité spontanée secondaire à la sympathectomie pourrait contribuer à l'insensibilité relative aux vasoconstricteurs rapportée dans nos deux travaux. A l'inverse, l'hypersympathicotonie réactionnelle à la rachianesthésie au niveau du sternum pourrait expliquer l'absence d'amélioration de la microcirculation en dépit de l'élévation de la pression de perfusion.

La réponse myogénique induite par une majoration des forces tangentielles aux parois vasculaires<sup>107</sup> serait diminuée par la sympathectomie. En effet, le phénomène déclenchant cette réponse, la majoration de la pression endoluminale perpendiculaire aux parois vasculaires s'exerce différemment en fonction du tonus vasculaire.<sup>108</sup> En cas de vasodilatation, par exemple secondaire à la sympathectomie, une élévation de pression artérielle affecte moins la paroi par unité de surface qu'en cas de vaisseau vasoconstricteur. La réponse myogénique est alors moindre. La diminution de la réponse myogénique dans le territoire vasodilaté par rapport à celle d'une région vasoconstricteur pourrait donc contribuer à une différence de réactivité à l'administration de vasoconstricteur.

Enfin, d'autres mécanismes de vasorégulation intrinsèque comme le « shear stress »<sup>194;195</sup>, et la vasomotricité à point de départ endothélial<sup>56</sup> semblent également sous l'influence du système sympathique. La sympathectomie pourrait en limiter l'efficacité.

En conclusion, plusieurs mécanismes peuvent contribuer à une diminution de sensibilité apparente à l'effet des vasoconstricteurs en cas de sympathectomie. Les principes physiques de la dynamique des fluides peuvent expliquer en partie les différences entre zone

sympathectomisée vasodilatée et zone contrôle. Toutefois, une réelle diminution de sensibilité peut être considérée à la lumière des mécanismes physiologiques de régulations vasomotrices et de leur interdépendance. Le système régulateur nerveux extrinsèque, en particulier le système orthosympathique, joue un rôle direct primordial sur la vasomotricité. Toutefois, la norépinéphrine n'est pas le seul médiateur libéré en cas d'activation orthosympathique. Aussi, l'effet de son activation ne peut être reproduite par la seule infusion d'agoniste alpha adrénergique. Enfin, les régulations vasomotrices intrinsèques sont non seulement influencées par le tonus vasculaire, différent dans les deux zones comparées dans nos études, mais nécessiteraient également un tonus orthosympathique de base pour être pleinement efficace.

#### **4.5. Perspectives**

Nos études documentent la vasodilatation induite par la sympathectomie et ses répercussions microcirculatoires cutanées. En outre, elles démontrent une certaine protection à l'égard de l'effet vasoconstricteur des drogues vasopressives dans les territoires soumis à cette sympathectomie. Dans notre premier travail, nous utilisons une adventicectomie pour produire la sympathectomie. Les résultats bénéfiques dans notre modèle animal doivent-ils nous motiver à proposer cette technique en clinique dans les lambeaux pédiculés ? Cette proposition est probablement prématurée. En effet, il est bien démontré que les manipulations des pédicules vasculaires peuvent y provoquer un vasospasme susceptible de compromettre la vascularisation du lambeau. La dissection du pédicule doit donc être très délicate pour garantir le respect de la vascularisation du tissu transféré et sa survie.<sup>2-4</sup> En d'autres termes, la vasodilatation périphérique par sympathectomie ne pourra exercer ces effets tissulaires bénéfiques en cas de vasospasme du pédicule vasculaire. Ce risque doit donc nous encourager à recourir à d'autres techniques de sympathectomie.

Celle-ci, nous l'avons démontré, peut être obtenue par une anesthésie – analgésie périmédullaire. Toutefois, ces techniques loco-régionales induisent des modifications



hémodynamiques systémiques qui compliquent leur prise en charge et peuvent en limiter l'utilisation. C'est la raison pour laquelle on assiste à un regain d'intérêt pour les anesthésies loco-régionales tronculaires ou plexuelles pour les membres supérieurs et inférieurs, alors que les techniques périmédullaires sont réservées pour les chirurgies et pathologies thoraciques et abdominales. En effet, les techniques périphériques exercent leurs effets dans un territoire beaucoup plus limité sans répercussions hémodynamiques systémiques. La mise en place de cathéter au contact des structures nerveuses à anesthésier autorise de plus des blocs nerveux prolongés. Toutefois, le blocage sympathique induit par ces anesthésies loco-régionales périphériques est beaucoup moins documenté et exploré que celui des techniques périmédullaires. Des études avec fluxmétrie par Laser Doppler seraient donc intéressantes pour évaluer la sympatholyse des techniques périphériques.

Toutes ces techniques loco-régionales, proposées dans un premier temps pour leur effet analgésique, se voient attribuer d'autres effets, le plus souvent médiés par la sympatholyse, susceptibles de diminuer les complications chirurgicales et d'améliorer la récupération du patient. Bien que logiques et attendues, des relations directes entre successivement sympatholyse, vasodilatation, amélioration microcirculatoire, augmentation de la pression partielle en oxygène au niveau tissulaire et effets bénéfiques doivent encore être établies ou confirmées. En effet, une amélioration de la cicatrisation, une réduction du risque infectieux, et une prévention de l'algoneurodystrophie<sup>196</sup> sont généralement associées à l'oxygénation tissulaire. Nos travaux jettent donc les premières pierres de ce projet ambitieux.

Nous l'avons souligné à plusieurs reprises, la régulation de la microcirculation varie en fonction de l'organe considéré. L'extrapolation de nos résultats obtenus au niveau de la peau à d'autres organes impose donc une grande prudence. Dès lors, l'exploration du rôle du système orthosympathique dans d'autres circulations est nécessaire et important pour mieux préciser les effets régionaux d'une sympathectomie.

La démonstration d'une insensibilité relative à l'effet vasoconstricteur de la norépinéphrine et de l'éphédrine dans les territoires soumis au blocage sympathique modifie fondamentalement notre prise en charge des troubles hémodynamiques survenant chez des patients bénéficiant d'une anesthésie périmédullaire ou d'un transfert de tissus. Autrefois, le traitement de l'hypotension reposait essentiellement sur le remplissage vasculaire tandis que les vasoconstricteurs étaient évités par crainte de contrecarrer la vasodilatation désirée induite par la sympathectomie voire de compromettre la vascularisation dans certains territoires. La perfusion intraveineuse généreuse de solutés parfois peu efficace pour corriger ces troubles hémodynamiques peut s'avérer délétère.<sup>197</sup> En effet, les solutés infusés peuvent s'accumuler au niveau pulmonaire et altérer l'oxygénation sanguine, mais également au niveau du site chirurgical où en majorant l'œdème inflammatoire ils peuvent y compromettre la microvascularisation. L'effet protecteur de la sympathectomie démontré dans nos travaux conforte la tendance de ces dernières années à recourir plus rapidement aux drogues vasopressives. Le rétablissement de la pression de perfusion, dont nous avons discuté l'importance, est plus rapide, se fait en dépit d'une diminution significative du volume de perfusion intraveineuse, et sans compromettre la vascularisation du territoire chirurgical fragilisé.<sup>198</sup>

En conclusion, nous avons confirmé une amélioration de la microcirculation cutanée par une sympathectomie chirurgicale ou chimique. De plus, dans le territoire soumis à cette sympathectomie, semble exister une certaine insensibilité à l'effet vasoconstricteur de drogues vasopressives. Nos études documentent le maintien des bénéfices microcirculatoires de la sympathectomie malgré l'administration de vasoconstricteurs. Or, la littérature suggère que l'augmentation de la microcirculation accroît la pression partielle tissulaire en oxygène et secondairement améliore les processus de cicatrisation et de défense contre l'infection dans le site chirurgical. Les résultats de nos études ont des applications cliniques pertinentes. Ils

encouragent le recours aux anesthésies loco-régionales, périmédullaires et périphériques, pour améliorer les conditions microcirculatoires et potentiellement réduire le risque de certaines complications chirurgicales. Les bénéfices des techniques loco-régionales s'étendent donc au delà de leur effet analgésique. Enfin, nos études dédramatisent et supportent le recours aux drogues vasoconstrictrices pour corriger une hypotension en cas de sympathectomie. Cette stratégie, déconseillée auparavant par crainte d'altérer la vascularisation du site chirurgical, est maintenant conseillée pour rétablir efficacement la pression artérielle, réduire les besoins en solutions de perfusion intraveineuse dont l'administration excessive est délétère, tout en préservant les améliorations microcirculatoires de la sympathectomie.

## Bibliographie

1. den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE, Simoons ML: The microcirculation in health and critical disease. *Prog.Cardiovasc.Dis.* 2008; 51: 161-70
2. Nakatsuka T, Harii K, Asato H, Takushima A, Ebihara S, Kimata Y, Yamada A, Ueda K, Ichioka S: Analytic review of 2372 free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection. *J.Reconstr.Microsurg.* 2003; 19: 363-8
3. Khouri RK, Cooley BC, Kunselman AR, Landis JR, Yeramian P, Ingram D, Natarajan N, Benes CO, Wallemark C: A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. *Plast.Reconstr.Surg.* 1998; 102: 711-21
4. Eckardt A, Fokas K: Microsurgical reconstruction in the head and neck region: an 18-year experience with 500 consecutive cases. *J Craniomaxillofac.Surg.* 2003; 31: 197-201
5. Lecoq JP, Senard M, Hartstein GM, Lamy M, Heymans O: Thromboprophylaxis in microsurgery. *Acta Chir Belg.* 2006; 106: 158-64
6. Sigurdsson GH, Thomson D: Anaesthesia and microvascular surgery: clinical practice and research. *Eur.J.Anaesthesiol.* 1995; 12: 101-22
7. Butterworth J: Physiology of spinal anesthesia: what are the implications for management? *Reg Anesth.Pain Med.* 1998; 23: 370-3
8. Lehtipalo S, Winso O, Koskinen LO, Johansson G, Biber B: Cutaneous sympathetic vasoconstrictor reflexes for the evaluation of interscalene brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2000; 44: 946-52
9. Hynes W.: The blood-vessels in skin tubes and flaps. *Br.J.Plast.Surg.* 1950; 3: 165-75
10. Gero J, Gero M: Mechanisms underlying overshoot dilation after sympathetic denervation. *Blood Vessels* 1978; 15: 277-85
11. Pollock DC, Li Z, Rosencrance E, Krome J, Koman LA, Smith TL: Acute effects of periarterial sympathectomy on the cutaneous microcirculation. *J.Orthop.Res.* 1997; 15: 408-13
12. Koman LA, Smith BP, Pollock FE, Jr., Smith TL, Pollock D, Russell GB: The microcirculatory effects of peripheral sympathectomy. *J.Hand Surg.[Am.]* 1995; 20: 709-17
13. Balogh B, Mayer W, Vesely M, Mayer S, Partsch H, Piza-Katzer H: Adventitial stripping of the radial and ulnar arteries in Raynaud's disease. *J.Hand Surg.Am.* 2002; 27: 1073-80
14. Flatt AE: Digital artery sympathectomy. *J.Hand Surg.[Am.]* 1980; 5: 550-6
15. Ruch DS, Holden M, Smith BP, Smith TL, Koman LA: Periarterial sympathectomy in scleroderma patients: intermediate-term follow-up. *J.Hand Surg.Am.* 2002; 27: 258-64

16. Tomaino MM, Goitz RJ, Medsger TA: Surgery for ischemic pain and Raynaud's phenomenon in scleroderma: a description of treatment protocol and evaluation of results. *Microsurgery* 2001; 21: 75-9
17. Greenstein D, Brown TF, Kester RC: Assessment of chemical lumbar sympathectomy in critical limb ischaemia using thermal imaging. *Int.J.Clin.Monit.Comput.* 1994; 11: 31-4
18. Crandall CG, Meyer DM, Davis SL, Dellaria SM: Palmar skin blood flow and temperature responses throughout endoscopic sympathectomy. *Anesth.Analg.* 2005; 100: 277-83
19. Lorenzetti F, Ahovuo J, Suominen S, Salmi A, Asko-Seljavaara S: Colour Doppler ultrasound evaluation of haemodynamic changes in free tram flaps and their donor sites. *Scand.J.Plast.Reconstr.Surg.Hand Surg.* 2002; 36: 202-6
20. Lorenzetti F, Salmi A, Ahovuo J, Tukiainen E, Asko-Seljavaara S: Postoperative changes in blood flow in free muscle flaps: a prospective study. *Microsurgery* 1999; 19: 196-9
21. Sielenkamper AW, Eicker K, Van Aken H: Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. *Anesthesiology* 2000; 93: 844-51
22. Lazar G, Kaszaki J, Abraham S, Horvath G, Wolfard A, Szentpali K, Paszt A, Balogh A, Boros M: Thoracic epidural anesthesia improves the gastric microcirculation during experimental gastric tube formation. *Surgery* 2003; 134: 799-805
23. Kabon B, Fleischmann E, Treschan T, Taguchi A, Kapral S, Kurz A: Thoracic epidural anesthesia increases tissue oxygenation during major abdominal surgery. *Anesth.Analg.* 2003; 97: 1812-7
24. Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F: The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth.Analg.* 1999; 88: 402-6
25. Bengtsson M, Nilsson GE, Lofstrom JB: The effect of spinal analgesia on skin blood flow, evaluated by laser Doppler flowmetry. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1983; 27: 206-10
26. Breschan C, Kraschl R, Jost R, Marhofer P, Likar R: Axillary brachial plexus block for treatment of severe forearm ischemia after arterial cannulation in an extremely low birth-weight infant. *Paediatr.Anaesth.* 2004; 14: 681-4
27. Walsh JA, Glynn CJ, Cousins MJ, Basedow RW: Blood flow, sympathetic activity and pain relief following lumbar sympathetic blockade or surgical sympathectomy. *Anaesth.Intensive Care* 1985; 13: 18-24
28. Greengrass RA, Feinglass NG, Murray PM, Trigg SD: Continuous regional anesthesia before surgical peripheral sympathectomy in a patient with severe digital necrosis associated with Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Reg Anesth.Pain Med.* 2003; 28: 354-8

29. Nygard E, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Aldershvile J, Eliassen K, Kelbaek H: Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 2005; 111: 2165-70
30. Schwarte LA, Picker O, Hohne C, Fournell A, Scheeren TW: Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. *Br.J.Anaesth.* 2004; 93: 552-9
31. Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Reising K, Puccini M, Geiger K, Noldge-Schomburg GF: Effects of epidural anaesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *Br.J.Anaesth.* 2003; 90: 212-20
32. Spackman DR, McLeod AD, Prineas SN, Leach RM, Reynolds F: Effect of epidural blockade on indicators of splanchnic perfusion and gut function in critically ill patients with peritonitis: a randomised comparison of epidural bupivacaine with systemic morphine. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1638-45
33. Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, Kamin B, Korsukewitz I, Habazettl H, Schafer M, Welte M: Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats. *Anesthesiology* 2003; 99: 685-92
34. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493
35. Nishiyama T: Changes in percutaneous oxygen tension induced by spinal anesthesia. *J.Anesth.* 2007; 21: 317-9
36. Buggy DJ, Doherty WL, Hart EM, Pallett EJ: Postoperative wound oxygen tension with epidural or intravenous analgesia: a prospective, randomized, single-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2002; 97: 952-8
37. Buggy DJ, Kerin MJ: Paravertebral analgesia with levobupivacaine increases postoperative flap tissue oxygen tension after immediate latissimus dorsi breast reconstruction compared with intravenous opioid analgesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 375-80
38. Lecoq JP, Jacquemin D, Lamy M, Fontaine R: [Analgesia for wound dressing by continuous peripheral nerve block]. *Rev.Med.Liege* 2008; 63: 31-6
39. Lecoq JP, Teuwis S, Faymonville ME, Brichant JF, and Fontaine R : [Abstract] Use of continuous peripheral blockade in the treatment of complex regional pain syndrome (CRPS) : Preliminary report in seven patients. *Reg Anesth.Pain Med.* 34(5), 101. 2009.
40. Lejeune B, Teuwis S, Lecoq JP, Lamy M, Deleuze JP, Massage P, Carlier A, and Fontaine R : [Abstract] The effect of anaesthetic technique on the incidence of complex Regional Pain Syndrome after surgical hand fracture : Retrospective approach. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 2008; 59(3): 209.

41. Tsuru H, Negita S, Teranishi Y, Sasa M: Release of sympathetic neurotransmitter evoked by electrical stimulation is increased in the chronically decentralized artery. *Jpn.J.Pharmacol.* 1993; 63: 285-94
42. Ralevic V, Burnstock G: Effects of short- and long-term sympathectomy on vasoconstrictor responses of the rat mesenteric arterial bed. *Br.J.Pharmacol.* 1996; 119: 1347-54
43. Kline RL, Mercer PF: Functional reinnervation and development of supersensitivity to NE after renal denervation in rats. *Am.J.Physiol* 1980; 238: R353-R358
44. Tsuru H, Tanimitsu N, Hirai T: Role of perivascular sympathetic nerves and regional differences in the features of sympathetic innervation of the vascular system. *Jpn.J Pharmacol.* 2002; 88: 9-13
45. Banbury J, Siemionow M, Porvasnik S, Petras S, Zins JE: Muscle flaps' triphasic microcirculatory response to sympathectomy and denervation. *Plast.Reconstr.Surg.* 1999; 104: 730-7
46. Rizzoni D, Perlini S, Mircoli L, Porteri E, Franzelli C, Castellano M, Agabati RE, Ferrari AU: Enhanced vascular reactivity in the sympathectomized rat: studies in vivo and in small isolated resistance arteries. *J.Hypertens.* 2000; 18: 1041-9
47. Godden DR, Little R, Weston A, Greenstein A, Woodward RT: Catecholamine sensitivity in the rat femoral artery after microvascular anastomosis. *Microsurgery* 2000; 20: 217-20
48. Holiday FA, Barendregt WB, Slappendel R, Crul BJ, Buskens FG, van der Vliet JA: Lumbar sympathectomy in critical limb ischaemia: surgical, chemical or not at all? *Cardiovasc.Surg.* 1999; 7: 200-2
49. Braverman IM: The cutaneous microcirculation. *J.Investig.Dermatol.Symp.Proc.* 2000; 5: 3-9
50. Hodges GJ, Johnson JM: Adrenergic control of the human cutaneous circulation. *Appl.Physiol Nutr.Metab* 2009; 34: 829-39
51. Werdehausen R, Braun S, Hermanns H, Freynhagen R, Lipfert P, Stevens MF: Uniform distribution of skin-temperature increase after different regional-anesthesia techniques of the lower extremity. *Reg Anesth.Pain Med.* 2007; 32: 73-8
52. Hill CE, Phillips JK, Sandow SL: Heterogeneous control of blood flow amongst different vascular beds. *Med.Res.Rev.* 2001; 21: 1-60
53. Hodges GJ, Johnson JM: Adrenergic control of the human cutaneous circulation. *Appl.Physiol Nutr.Metab* 2009; 34: 829-39
54. Charkoudian N: Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin.Proc.* 2003; 78: 603-12

55. Luginbuhl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S: Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *Br.J Anaesth.* 2002; 89: 389-97
56. Landsverk SA, Kvandal P, Kjelstrup T, Benko U, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo H, Kirkeboen KA: Human skin microcirculation after brachial plexus block evaluated by wavelet transform of the laser Doppler flowmetry signal. *Anesthesiology* 2006; 105: 478-84
57. Soderstrom T, Stefanovska A, Veber M, Svensson H: Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *AJP - Heart and Circulatory Physiology* 2003; 284: H1638-H1646
58. Negoro T, Mizumoto K, Ogawa K, Hironaka Y, Kakutani T, Hatano Y: Effects of isoflurane and sevoflurane anesthesia on arteriovenous shunt flow in the lower limb of diabetic patients without autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 2007; 107: 45-52
59. Knotzer H, Maier S, Dunser M, Stadlbauer KH, Ulmer H, Pajk W, Hasibeder WR: Oscillation frequency of skin microvascular blood flow is associated with mortality in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2007; 51: 701-7
60. Von Euler US: Preparation, purification and evaluation of noradrenaline and adrenaline in organ extracts. *Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.* 1948; 77: 477-85
61. Neukirchen M, Kienbaum P: Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia. *Anesthesiology* 2008; 109: 1113-31
62. Flavahan NA, Vanhoutte PM: Alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor: response coupling in canine saphenous and femoral veins. *J Pharmacol.Exp.Ther.* 1986; 238: 131-8
63. Flavahan NA, Cooke JP, Shepherd JT, Vanhoutte PM: Human postjunctional alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors: differential distribution in arteries of the limbs. *J Pharmacol.Exp.Ther.* 1987; 241: 361-5
64. Hieble JP: Adrenoceptor subclassification: an approach to improved cardiovascular therapeutics. *Pharm.Acta Helv.* 2000; 74: 163-71
65. Docherty JR: Subtypes of functional alpha1-adrenoceptor. *Cell Mol.Life Sci.* 2010; 67: 405-17
66. Guimaraes S, Moura D: Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol.Rev.* 2001; 53: 319-56
67. Giessler C, Wangemann T, Silber RE, Dhein S, Brodde OE: Noradrenaline-induced contraction of human saphenous vein and human internal mammary artery: involvement of different alpha-adrenoceptor subtypes. *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.* 2002; 366: 104-9
68. Piascik MT, Perez DM: Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2001; 298: 403-10



69. Dinunno FA, Eisenach JH, Dietz NM, Joyner MJ: Post-junctional alpha-adrenoceptors and basal limb vascular tone in healthy men. *J Physiol* 2002; 540: 1103-10
70. Kanagy NL: Alpha(2)-adrenergic receptor signalling in hypertension. *Clin.Sci.(Lond)* 2005; 109: 431-7
71. Gyires K, Zadori ZS, Torok T, Matyus P: alpha(2)-Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions. *Neurochem.Int.* 2009; 55: 447-53
72. Philipp M, Brede M, Hein L: Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 2002; 283: R287-R295
73. Leone M, Martin C: Vasopressor use in septic shock: an update. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2008; 21: 141-7
74. Oriowo MA, Bevan RD, Bevan JA: Variable receptor affinity and tissue sensitivity. *Blood Vessels* 1991; 28: 115-21
75. Seasholtz TM, Cai G, Wang HY, Friedman E: Selected contribution: effects of ischemia-reperfusion on vascular contractility and alpha(1)-adrenergic-receptor signaling in the rat tail artery. *J Appl.Physiol* 2001; 91: 1004-10
76. Martin DJ: Preclinical pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists. *Eur.Urol.* 1999; 36 Suppl 1: 35-41
77. Banic A, Krejci V, Erni D, Wheatley AM, Sigurdsson GH: Effects of sodium nitroprusside and phenylephrine on blood flow in free musculocutaneous flaps during general anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 147-55
78. Tatemoto K: Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1982; 79: 5485-9
79. Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T, Goldstein M: High levels of neuropeptide Y in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man. *Neurosci.Lett.* 1983; 42: 167-72
80. Hodges GJ, Jackson DN, Mattar L, Johnson JM, Shoemaker JK: Neuropeptide Y and neurovascular control in skeletal muscle and skin. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 2009; 297: R546-R555
81. Pablo Huidobro-Toro J, Veronica DM: Sympathetic co-transmission: the coordinated action of ATP and noradrenaline and their modulation by neuropeptide Y in human vascular neuroeffector junctions. *Eur.J Pharmacol.* 2004; 500: 27-35
82. Drummond PD: Adrenergic receptors in the forehead microcirculation. *Clin.Auton.Res.* 1996; 6: 23-7
83. Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008; 88: 1009-86

84. Kellogg DL, Jr., Johnson JM, Kosiba WA: Selective abolition of adrenergic vasoconstrictor responses in skin by local iontophoresis of bretylium. *Am J Physiol* 1989; 257: H1599-H1606
85. Joyner MJ, Casey DP: The catecholamines strike back. What NO does not do. *Circ.J.* 2009; 73: 1783-92
86. Kellogg DL, Jr.: In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl.Physiol* 2006; 100: 1709-18
87. Yamashita Y, Ogawa T, Ohnishi N, Imamura R, Sugeno J: Local effect of vasoactive intestinal polypeptide on human sweat-gland function. *Jpn.J Physiol* 1987; 37: 929-36
88. DiMario FJ, Jr., Burleson JA: Cutaneous blood flow and thermoregulation in Prader-Willi syndrome patients. *Pediatr.Neurol.* 2002; 26: 130-3
89. Coderre TJ, Basbaum AI, Levine JD: Neural control of vascular permeability: interactions between primary afferents, mast cells, and sympathetic efferents. *J.Neurophysiol.* 1989; 62: 48-58
90. Akata T: General anesthetics and vascular smooth muscle: direct actions of general anesthetics on cellular mechanisms regulating vascular tone. *Anesthesiology* 2007; 106: 365-91
91. Iabichella ML, Melillo E, Mosti G: A review of microvascular measurements in wound healing. *Int.J.Low Extrem.Wounds.* 2006; 5: 181-99
92. Galley HF, Webster NR: Physiology of the endothelium. *Br.J.Anaesth.* 2004; 93: 105-13
93. Bellien J, Thuillez C, Joannides R: Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans. *Fundam.Clin.Pharmacol.* 2008; 22: 363-77
94. Burnstock G: Dual control of vascular tone and remodelling by ATP released from nerves and endothelial cells. *Pharmacol.Rep.* 2008; 60: 12-20
95. Allen BW, Stamler JS, Piantadosi CA: Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation. *Trends Mol.Med.* 2009; 15: 452-60
96. Fleischmann E, Herbst F, Kugener A, Kabon B, Niedermayr M, Sessler DI, Kurz A: Mild hypercapnia increases subcutaneous and colonic oxygen tension in patients given 80% inspired oxygen during abdominal surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 944-9
97. Li YS, Haga JH, Chien S: Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech.* 2005; 38: 1949-71
98. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol.Rev.* 1991; 43: 109-42
99. Shibasaki M, Low DA, Davis SL, Crandall CG: Nitric oxide inhibits cutaneous vasoconstriction to exogenous norepinephrine. *J.Appl.Physiol* 2008; 105: 1504-8

100. Vanhoutte PM: Endothelial adrenoceptors. *J Cardiovasc.Pharmacol.* 2001; 38: 796-808
101. Nilsson H, Aalkjaer C: Vasomotion: mechanisms and physiological importance. *Mol.Interv.* 2003; 3: 79-89, 51
102. Beny JL, Koenigsberger M, Sauser R: Role of myoendothelial communication on arterial vasomotion. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 2006; 291: H2036-H2038
103. Rossi M, Carpi A, Galetta F, Franzoni F, Santoro G: Skin vasomotion investigation: a useful tool for clinical evaluation of microvascular endothelial function? *Biomed.Pharmacother.* 2008; 62: 541-5
104. Haddock RE, Hill CE: Rhythmicity in arterial smooth muscle. *J.Physiol* 2005; 566: 645-56
105. Koenigsberger M, Sauser R, Beny JL, Meister JJ: Role of the endothelium on arterial vasomotion. *Biophys.J* 2005; 88: 3845-54
106. Koenigsberger M, Sauser R, Beny JL, Meister JJ: Effects of arterial wall stress on vasomotion. *Biophys.J* 2006; 91: 1663-74
107. Bayliss WM: On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 1902; 28: 220-31
108. Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev.* 1999; 79: 387-423
109. Davis MJ: Myogenic response gradient in an arteriolar network. *Am J Physiol* 1993; 264: H2168-H2179
110. Dahl KN, Kalinowski A, Pekkan K: Mechanobiology and the microcirculation: cellular, nuclear and fluid mechanics. *Microcirculation.* 2010; 17: 179-91
111. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br.J.Anaesth.* 2000; 85: 109-17
112. Lecoq JP, Joris JL, Nelissen XP, Lamy ML, Heymans OY: Effect of adrenergic stimulation on cutaneous microcirculation immediately after surgical adventitiectomy in a rat skin flap model. *Microsurgery* 2008; 28: 480-6
113. Yuen JC, Feng Z: Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: five-year experience. *Plast.Reconstr.Surg.* 2000; 105: 55-61
114. Brown JS, Devine JC, Magennis P, Sillifant P, Rogers SN, Vaughan ED: Factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer. *Br.J.Oral Maxillofac.Surg.* 2003; 41: 16-20
115. Kerrigan CL, Stotland MA: Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery* 1993; 14: 165-75
116. Carden DL, Granger DN: Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J.Pathol.* 2000; 190: 255-66

117. Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, Solymoss S: Arterial ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast.Reconstr.Surg.* 1994; 93: 375-85
118. Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, Solymoss S: Venous ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast.Reconstr.Surg.* 1994; 93: 366-74
119. Sagi A, Ferder M, Yu HL, Strauch B: The rat groin flap: can it survive on the epigastric nerve blood supply alone? *J.Reconstr.Microsurg.* 1986; 2: 163-4
120. Karacalar A, Ozturk H, Ozcan M: Effect of surgical denervation on the viability of inferior epigastric neurovenous flaps in the rat. *Ann.Plast.Surg.* 2000; 45: 298-304
121. Karacalar A, Idil O, Demir A, Guneren E, Simsek T, Ozcan M: Delay in neurovenous flaps: experimental and clinical experience. *Ann.Plast.Surg.* 2004; 53: 481-7
122. Smith TL, Koman LA, Gordon ES, Holden MB, Smith BP: Effects of peripheral sympathectomy on thermoregulatory vascular control in the rabbit ear. *Microsurgery* 1998; 18: 129-36
123. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR: Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol.Sci.* 2006; 27: 503-8
124. Turner J, Belch JJ, Khan F: Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc.Med.* 2008; 18: 109-16
125. Rendell MS, Finnegan MF, Healy JC, Lind A, Milliken BK, Finney DE, Bonner RF: The relationship of laser-Doppler skin blood flow measurements to the cutaneous microvascular anatomy. *Microvasc.Res.* 1998; 55: 3-13
126. Terakawa Y, Ichinohe T, Kaneko Y: Redistribution of tissue blood flow after stellate ganglion block in the rabbit. *Reg Anesth.Pain Med.* 2009; 34: 553-6
127. Bellomo R, Giantomasso DD: Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care* 2001; 5: 294-8
128. Banic A, Krejci V, Erni D, Petersen-Felix S, Sigurdsson GH: Effects of extradural anesthesia on microcirculatory blood flow in free latissimus dorsi musculocutaneous flaps in pigs. *Plast.Reconstr.Surg.* 1997; 100: 945-55
129. Skubas N, Barner HB, Apostolidou I, Lappas DG: Phenylephrine to increase blood flow in the radial artery used as a coronary bypass conduit. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2005; 130: 687-92
130. Yeh T, Jr., Wechsler AS: Absence of vasospasm in radial artery CABG on high-dose norepinephrine. *Ann.Thorac.Surg.* 1999; 68: 2349-50
131. Wigoda P, Netscher DT, Thornby J, Yip B, Rappaport N: Vasoactive effects of smoking as mediated through nicotinic stimulation of sympathetic nerve fibers. *J Hand Surg.[Am]* 1995; 20: 718-24

132. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, Bouaziz H, Samii K: Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002; 97: 1274-80
133. Riley ET: Editorial I: Spinal anaesthesia for Caesarean delivery: keep the pressure up and don't spare the vasoconstrictors. *Br.J.Anaesth.* 2004; 92: 459-61
134. Nava E, Rodriguez F, Moreno C, Llinas MT, Salazar FJ: Release of nitric oxide after acute hypertension. *J Cardiovasc.Pharmacol.* 2000; 36: 444-50
135. Ohyama N, Yamaguchi S: Effects of phenylephrine and prazosin on axial movement of the rat incisor and arterial blood pressure. *Jpn.J Pharmacol.* 1999; 80: 271-4
136. McGillivray-Anderson KM, Faber JE: Effect of acidosis on contraction of microvascular smooth muscle by alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. Implications for neural and metabolic regulation. *Circ.Res.* 1990; 66: 1643-57
137. Kakizoe E, Kobayashi Y, Shimoura K, Hattori K, Jidoi J: Spectrophotometric study of alpha-adrenoceptors affecting microcirculation of rat skin. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* 1993; 20: 421-7
138. Jurell G, Hjemdahl P, Fredholm BB: On the mechanism by which antiadrenergic drugs increase survival of critical skin flaps. *Plast.Reconstr.Surg.* 1983; 72: 518-25
139. Ceviker N, Keskil S, Ercan ZS, Uluoglu O, Baykaner K, Alp H: Pharmacological and pathophysiological effects of periadventitial stripping on immediate and subacute postoperative vasoconstriction in guinea pigs. *Neurosurg.Rev.* 1997; 20: 45-50
140. Siemionow M, Andreasen T, Chick L, Lister G: Effect of muscle flap denervation on flow hemodynamics: a new model for chronic in vivo studies. *Microsurgery* 1994; 15: 891-4
141. Pollock DC, Li Z, Rosencrance E, Krome J, Koman LA, Smith TL: Acute effects of periarterial sympathectomy on the cutaneous microcirculation. *J.Orthop.Res.* 1997; 15: 408-13
142. Siemionow M, Arslan E: Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery* 2004; 24: 468-75
143. Lecoq JP, Brichant JF, Lamy ML, Joris JL: Norepinephrine and ephedrine do not counteract the increase in cutaneous microcirculation induced by spinal anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2010; 105: 214-9
144. Freise H, Meissner A, Lauer S, Ellger B, Radke R, Bruewer M, Brodner G, Van Aken HK, Sielenkamper AW, Fischer LG: Thoracic epidural analgesia with low concentration of bupivacaine induces thoracic and lumbar sympathetic block: a randomized, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2008; 109: 1107-12
145. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, III, Jensen JA, Jonsson K, Paty PB, Rabkin JM, Upton RA, von Smitten K, Whitney JD: Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch.Surg.* 1997; 132: 997-1004

146. Freise H, Anthonsen S, Fischer LG, Van Aken HK, Sielenkamper AW: Continuous thoracic epidural anesthesia induces segmental sympathetic block in the awake rat. *Anesth.Analg.* 2005; 100: 255-62
147. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R: Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 906-16
148. Mercier FJ, Bonnet MP, De la DA, Moufouki M, Banu F, Hanaf A, Edouard D, Roger-Christoph S: [Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2007; 26: 688-93
149. Smith NT, Corbascio AN: The use and misuse of pressor agents. *Anesthesiology* 1970; 33: 58-101
150. Kobayashi S, Endou M, Sakuraya F, Matsuda N, Zhang XH, Azuma M, Echigo N, Kemmotsu O, Hattori Y, Gando S: The sympathomimetic actions of l-ephedrine and d-pseudoephedrine: direct receptor activation or norepinephrine release? *Anesth.Analg.* 2003; 97: 1239-45
151. Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE: Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001; 95: 668-74
152. Sakuragi T, Okamoto I, Fujiki T, Dan K: Skin blood flow and plasma catecholamines during removal of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1996; 85: 1485-8
153. Mikasa H, Sakuragi T, Higa K, Yasumoto M: Skin blood flow and plasma catecholamine concentrations during removal of a phaeochromocytoma in a child. *Br.J.Anaesth.* 2004; 92: 757-60
154. Verdeyen J, Ory JP, Wyckmans W, Vandermeersch E, Jamaer L, Van Assche A: Prevention of postoperative hypotension following spinal anesthesia for TURP: a double-blind randomized controlled trial comparing ephedrine with placebo. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 2008; 59: 73-8
155. Critchley LA, Stuart JC, Conway F, Short TG: Hypotension during subarachnoid anaesthesia: haemodynamic effects of ephedrine. *Br.J.Anaesth.* 1995; 74: 373-8
156. Asehnoune K, Larousse E, Tadie JM, Minville V, Droupy S, Benhamou D: Small-dose bupivacaine-sufentanil prevents cardiac output modifications after spinal anesthesia. *Anesth.Analg.* 2005; 101: 1512-5
157. Olesen J: The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine, and angiotensin on the regional cerebral blood flow in man. *Neurology* 1972; 22: 978-87
158. Duckles SP: Innervation of the cerebral vasculature. *Ann.Biomed.Eng* 1983; 11: 599-605
159. Moppett IK, Sherman RW, Wild MJ, Latter JA, Mahajan RP: Effects of norepinephrine and glyceryl trinitrate on cerebral haemodynamics: transcranial Doppler study in healthy volunteers. *Br.J Anaesth.* 2008; 100: 240-4

160. Brassard P, Seifert T, Secher NH: Is cerebral oxygenation negatively affected by infusion of norepinephrine in healthy subjects? *Br.J.Anaesth.* 2009; 102: 800-5
161. Al Rawi OY, Pennefather SH, Page RD, Dave I, Russell GN: The effect of thoracic epidural bupivacaine and an intravenous adrenaline infusion on gastric tube blood flow during esophagectomy. *Anesth.Analg.* 2008; 106: 884-7, table
162. Gould TH, Grace K, Thorne G, Thomas M: Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow. *Br.J.Anaesth.* 2002; 89: 446-51
163. Ngan Kee WD, Lee A: Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58: 125-30
164. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M: The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth.Analg.* 2010; 111: 1230-7
165. Pollard JB: Cardiac arrest during spinal anesthesia: common mechanisms and strategies for prevention. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 252-6
166. Chamberlain DP, Chamberlain BD: Changes in the skin temperature of the trunk and their relationship to sympathetic blockade during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1986; 65: 139-43
167. Audenaert SM, Vickers H, Burgess RC: Axillary block for vascular insufficiency after repair of radial club hands in an infant. *Anesthesiology* 1991; 74: 368-70
168. Monroe MM, McClelland J, Swide C, Wax MK: Vasopressor use in free tissue transfer surgery. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2010; 142: 169-73
169. Chen C, Nguyen MD, Bar-Meir E, Hess PA, Lin S, Tobias AM, Upton J, III, Lee BT: Effects of vasopressor administration on the outcomes of microsurgical breast reconstruction. *Ann.Plast.Surg.* 2010; 65: 28-31
170. Erni D, Banic A, Signer C, Sigurdsson GH: Effects of epidural anaesthesia on microcirculatory blood flow in free flaps in patients under general anaesthesia. *Eur.J Anaesthesiol.* 1999; 16: 692-8
171. Ginosar Y, Weiniger CF, Meroz Y, Kurz V, Bdoлах-Abram T, Babchenko A, Nitzan M, Davidson EM: Pulse oximeter perfusion index as an early indicator of sympathectomy after epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2009; 53: 1018-26
172. Sharrock NE, Beksac B, Flynn E, Go G, Della Valle AG: Hypotensive epidural anaesthesia in patients with preoperative renal dysfunction undergoing total hip replacement. *Br.J.Anaesth.* 2006; 96: 207-12
173. Treschan TA, Taguchi A, Ali SZ, Sharma N, Kabon B, Sessler DI, Kurz A: The effects of epidural and general anesthesia on tissue oxygenation. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 1553-7, table

174. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Papazian L, Ragni J, Thomas P, Auffray JP: Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia. *Chest* 2005; 128: 3461-6
175. Chaney MA: Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 45-64
176. Roediger L, Larbuisson R, Lamy M: New approaches and old controversies to postoperative pain control following cardiac surgery. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2006; 23: 539-50
177. Royse C, Royse A, Soeding P, Blake D, Pang J: Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 2003; 75: 93-100
178. Liu SS, Block BM, Wu CL: Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 153-61
179. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, Nzewi O, Sutcliffe NP, Lal AB, Norrie J, Nagels WJ, Ramayya GP: A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth.Analg.* 2001; 93: 528-35
180. Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M: Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anesth.Analg.* 1997; 84: 391-7
181. Sayk F, Vietheer A, Schaaf B, Wellhoener P, Weitz G, Lehnert H, Dodt C: Endotoxemia causes central downregulation of sympathetic vasomotor tone in healthy humans. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 2008; 295: R891-R898
182. Leinhardt DJ, Arnold J, Shipley KA, Mughal MM, Little RA, Irving MH: Plasma NE concentrations do not accurately reflect sympathetic nervous system activity in human sepsis. *Am.J.Physiol* 1993; 265: E284-E288
183. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ: Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J.Pathol.* 2000; 190: 373-86
184. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36: 296-327
185. Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y: Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *J.Clin.Anesth.* 2006; 18: 87-95



186. Schwarte LA, Schwartges I, Schober P, Scheeren TW, Fournell A, Picker O: Sevoflurane and propofol anaesthesia differentially modulate the effects of epinephrine and norepinephrine on microcirculatory gastric mucosal oxygenation. *Br.J.Anaesth.* 2010; 105: 421-8
187. Tayefeh F, Kurz A, Sessler DI, Lawson CA, Ikeda T, Marder D: Thermoregulatory vasodilation increases the venous partial pressure of oxygen. *Anesth.Analg.* 1997; 85: 657-62
188. Balogh B, Mayer W, Vesely M, Partsch H, Piza-Katzer H: [Periarterial sympathectomy of the radial and ulnar arteries in Raynaud's phenomenon--a preliminary study]. *Handchir.Mikrochir.Plast.Chir* 2002; 34: 374-80
189. Buggy DJ, Smith G: Epidural anaesthesia and analgesia: better outcome after major surgery?. Growing evidence suggests so. *BMJ* 1999; 319: 530-1
190. Gottrup F: Oxygen in wound healing and infection. *World J.Surg.* 2004; 28: 312-5
191. Peng H, Matchkov V, Ivarsen A, Aalkjaer C, Nilsson H: Hypothesis for the initiation of vasomotion. *Circ.Res.* 2001; 88: 810-5
192. Schmidt JA, Intaglietta M, Borgstrom P: Periodic hemodynamics in skeletal muscle during local arterial pressure reduction. *J.Appl.Physiol* 1992; 73: 1077-83
193. Borgstrom P, Schmidt JA, Bruttig SP, Intaglietta M, Arfors KE: Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ.Shock* 1992; 36: 57-61
194. Salzer DA, Medeiros PJ, Craen R, Shoemaker JK: Neurogenic-nitric oxide interactions affecting brachial artery mechanics in humans: roles of vessel distensibility vs. diameter. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 2008; 295: R1181-R1187
195. Dyson KS, Shoemaker JK, Hughson RL: Effect of acute sympathetic nervous system activation on flow-mediated dilation of brachial artery. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 2006; 290: H1446-H1453
196. Coderre TJ, Bennett GJ: A hypothesis for the cause of complex regional pain syndrome-type I (reflex sympathetic dystrophy): pain due to deep-tissue microvascular pathology. *Pain Med.* 2010; 11: 1224-38
197. Holte K, Kehlet H: Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J.Am.Coll.Surg.* 2006; 202: 971-89
198. Hildebrand LB, Koepfli E, Kimberger O, Sigurdsson GH, Brandt S: Hypotension during Fluid-restricted Abdominal Surgery: Effects of Norepinephrine Treatment on Regional and Microcirculatory Blood Flow in the Intestinal Tract. *Anesthesiology* 2011; 114: 557-64

## Table des annexes

<b>Annexe 1</b> .....	89
<b>Thromboprophylaxis in microsurgery</b> Lecoq JP, Senard M, Hartstein GM, Lamy M, Heymans O Acta Chir Belg 2006 Mar-Apr;106(2):158-64. Review	
<b>Annexe 2</b> .....	96
<b>Analgésie par blocs nerveux périphériques continus dans le cadre des soins de plaies cutanées</b> Lecoq JP, Jacquemin D, Lamy M, Fontaine R Rev Med Liege 2008 Jan;63(1):31-6	
<b>Annexe 3</b> .....	102
<b>Use of continuous peripheral blockade in the treatment of complex regional pain syndrome (CRPS): Preliminary report in seven patients</b> Lecoq JP, Teuwis S, Faymonville ME, Brichant JF, Fontaine R Reg Anesth Pain Med 2009 Sept-Oct;35(5):101 Abstract présenté au XXVIII <sup>ème</sup> congrès de la Société Européenne d'Anesthésie Régionale, Salzbourg, Autriche, 9-12 septembre 2009	
<b>Annexe 4</b> .....	103
<b>The effect of anaesthetic techniques on the incidence of Complex Regional pain Syndrome after surgical hand fracture : Retrospective approach</b> Lejeune B, Teuwis S, Lecoq JP, Lamy M, Carlier A, Deleuze JP, Massage P, Fontaine R Acta Anaesthesiol Belg 2008;59(3):209 Abstract Présenté au Residents' Meeting of Belgian Society of Anaesthesia and Reanimation, 14 juin 2008	
<b>Annexe 5</b> .....	104
<b>Effect of adrenergic stimulation on cutaneous microcirculation immediately after surgical adventitiectomy in a rat skin flap model</b> Lecoq JP, Joris JL, Nelissen XP, Lamy ML, Heymans OY Microsurgery 2008;28(6):480-6	
<b>Annexe 6</b> .....	111
<b>Norepinephrine and ephedrine do not counteract the increase in cutaneous microcirculation induced by spinal anaesthesia</b> Lecoq JP, Brichant JF, Lamy ML, Joris JL Br J Anaesth 2010 Aug;105(2):214-9	

*Acta chir belg*, 2006, **106**, 158-164

## Thromboprophylaxis in Microsurgery

*J. P. Lecoq\**, *M. Senard\**, *G. M. Hartstein\**, *M. Lamy\**, *O. Heymans\*\**

Dpts of \*Anesthesia and Intensive Care Medicine and \*\*Maxillo-Facial, Aesthetic, microsurgery and Hand Surgery, University Hospital Sart Tilman, University of Liège, Liège, Belgium.

**Key words.** Thrombosis ; free flap ; microsurgery ; anticoagulation ; microcirculation.

**Abstract.** Microsurgical free tissue transfer has become a gold standard in a wide range of clinical situations. Thrombosis at the anastomotic site is not only the most common cause of failure of microsurgical operations, but it is also one of the factors resulting in microcirculatory intravascular thrombosis in free flaps. All conditions of thrombus formation, defined by Virchow in 1856, are encountered in free flap surgery.

This literature review concerns the problem of thromboprophylaxis in microsurgery. All citations published this last ten years (1996-2005) concerning this problem are noted. Data are confronted with other specialties, particularly vascular surgery, or with large retrospective studies. Protocol used in our institution is presented at the end of this lecture.

### Introduction

Technical advances and refinements in microsurgery over the past twenty years have led to a high success rate for free tissue transfers in a wide range of clinical situations. Simultaneous advances in surgical and anaesthetic management as well as improved perioperative care have played significant roles in what has become the standard of care for microsurgical free tissue transfer. Nonetheless, a significant number of failures, even in the most skilled hands, still occur.

Thrombosis at the anastomotic site is not only the most common cause of failure of microsurgical operations, but it is also one of the factors resulting in circulatory failure in free flaps (1). All of conditions resulting in thrombosis (Virchow, 1856) are encountered in free flap surgery (Fig. 1).

First, the degree of disruption of the internal elastic lamina and the presence of sutures appear to contribute to occlusive thrombus formation following crush injury and anastomotic suturing.

Secondly, kinking of vessels or compression due to haematoma, oedema, or excessively tight closure may also lead to diminished flow. Medical conditions, such as hypovolemia and hypothermia, can also lead to decreased blood flow. The quality of per- and post-operative management may have an important influence, particularly when surgical conditions are less than optimal (2). Blood stasis at the anastomotic site leads to local activation of the coagulation system, and also in the upstream microcirculation in case of arterial occlusion or in the downstream microcirculation in case of venous thrombosis.

Finally, surgery itself causes changes in haemostasis, leading to a hypercoagulable state that has been linked



*Fig. 1*  
Microsuture in free flaps

to both arterial and venous thrombotic complications. The relation between this state and stress hormones is doubtful (3). These systemic changes are characterized by activation of coagulation cascade, increased platelet reactivity, decreased levels of endogenous anticoagulants, and decreased fibrinolysis. Perioperative anaesthetic management (especially the use of regional anaesthesia) may decrease the risk of these thrombotic complications. Preoperative existence of hypercoagulability (in cancer, or infection) and, locally, pathophysiological changes (particularly the ischemia-reperfusion phenomenon) in free flaps may often predispose to thrombus formation.

It appears obvious that thromboprophylaxis is essential for the success of this kind of surgery. There has been much debate regarding the benefit of anti-thrombotic

therapies versus the risk of complications such as systemic bleeding and haematoma formation with subsequent compression of the pedicle.

Unfortunately, pharmacological therapies are often conceived on the basis of anecdotal experience, with often marked differences in agents, dosages and timing. Numerous animal studies and limited prospective clinical studies characterize the literature, with no consensus on treatment guidelines.

The authors review the literature concerning this problem and confront literature data with results obtained in other surgical specialties where thromboprophylactic therapy is usual.

### Methods

A literature search was carried out using the Medline (1996-2005) with Ovid Software. Key-words were "microvascular surgery", "free flaps", "microsurgery" combined with "thrombosis" or "coagulation". A total of 246 related citations were found. Citations that were not relevant to the subject were excluded. Abstracts concerning pharmacological thrombolysis in case of free flaps salvage were also eliminated.

### Discussion

It is obvious that thromboprophylaxis will not be able to avoid thrombosis in case of poor microsuture quality. However, the main goal of this kind of approach is to secure the microsutures performed in normal conditions. Since success rate reach 95 to 98%, it will be difficult to establish a definite advantage of thromboprophylaxis in the success rate.

Numerous pathways will be discussed, that could play a role in promoting flap success.

#### *Nitric oxide (NO)*

Endothelium derived relaxing factor (EDRF), recently identified as nitric oxide (NO), has been shown to play a role in vascular tone, platelet aggregation, neurotransmission and immunological response. NO inhibits adhesion and activation of platelets. Since NO is a labile molecule, it must be administered by inhalation, or as a precursor (NO-donors).

Two animal studies (4, 5) determine the role of NO-donors (spermine monoate, L-arginine) in local or systemic administration in free flaps. Only NO-inhibitors decreased arterial patency in animal models.

Further studies are needed to evaluate NO's role in microvascular thrombosis. Sodium nitroprusside, known to promote release of NO. However, the hypotensive effect associated with this treatment causes a severe reduction in free flap blood flow with a nocive effect on flap survival (6).

#### *Prostacyclin (PGE(1))*

Prostacyclin is a naturally occurring prostaglandin produced by the intima of blood vessels. It is the most potent inhibitor of platelet adhesion known. The effect on platelets usually disappears within 30 minutes of discontinuing the infusion.

A literature search revealed no significant citations related to use of PGE(1) in terms of thromboprophylaxis in surgery. The main application is the inhalation of PGE(1) in the treatment of pulmonary hypertension with comparable efficacy and haemodynamics effects to inhaled NO.

In the microsurgery literature, LEE *et al.* (7) demonstrate in an animal study the superiority of this product over the aspirin, confirmed by histologic analysis. This product was also used in two case-reports with success (8, 9) (2 ng/kg/min or 1200 ngr in 2 hours).

Nonetheless, PGE(1) is currently one of the most powerful vasodilators. This side-effect could be deleterious to the perfusion pressure of flaps in microsurgery. Comparison between this side effect and a potential antithrombotic effect need more investigations in microvascular free flap surgery.

#### *Normovolaemic haemodilution*

Since haemodilution promotes reduction in blood viscosity and in erythrocyte and platelet aggregation as well as dilution of the coagulation factors themselves, its use could provide better microcirculatory bloodflow. However, studies demonstrated the development of hypercoagulability whenever crystalloids or gelatins are used for haemodilution to a haematocrit of 10-30%). Dextran and hydroxyethyl starch (HES) can induce a specific decrease of von Willebrandt factor, factor VIIIc, and a natural fibrinolysis, proportional to their molecular weight. Controversy exist about a possible role of albumin in the induction of an anti-aggregating state (10).

Moreover, porcine and human models were able to demonstrate that acute normovolaemic haemodilution with HES may be a valid tool to improve the oxygenation of ischemic and hypoxic flaps. The best effect may be achieved at a haemoglobin concentration of 9 g/dl (hematocrit slightly < 30%) (11).

Animal studies using HES (12), albumin (13) confirm the reduction in venous thrombosis by using this technique. SIGURDSSON (2) and CONRAD *et al.* (14), studying pharmacologic optimization in microsurgery, recommended haemodilution (in particular with dextran 0,4 ml/kg/hour) as ideal thromboprophylaxis. In a retrospective human study about haematoma formation in free flap surgery (15), haematoma occurred in 9.2% (second in frequency after the groups with high dose of heparin) in the dextran 40 group (25 ml/h), resulting in a higher thrombosis of the free flap pedicle (31.3%).

The efficacy of the haemodilution on the coagulation remains questionable and depends on the product used. The main benefit of this technique is its favourable effect on the oxygenation of free flaps.

#### *Regional anaesthesia*

In the anaesthetic literature, an antithrombotic effect of regional neural blockade is advocated. This effect results from decreased stress hormone release, probably secondary to pain attenuation, local fibrinolysis activation and partial inhibition of platelet activation. Local anaesthetics themselves, commonly used in regional neural blockade, appear to inhibit platelet aggregation by acting on PGE(1), thromboxane, von Willebrandt factor, the fibrinolysis pathway. A possible anti-inflammatory effect is also discussed (decreased production of superoxide dismutase, decreased leucocyte adhesion) (16).

Based on this antithrombotic effect, and combined with peripheral vasodilatation, regional anaesthesia is recommended in vascular surgery. The main limitation of this technique is the necessary caution when associated with use of antithrombotic drugs, with regard to the risk of neuraxial haematoma.

SCOTT *et al.* (17) analysed the efficacy of epidural anaesthesia in a group of 35 human free tissue transfers and concluded that epidural anaesthesia, with its attendant chemical sympathectomy, is a safe and efficacious perioperative adjunct for free flap surgery. In this study, different antithrombotic drugs were associated.

However, regional anaesthetic techniques do not always improve the perfusion and oxygenation in flap tissue in relation to autoregulatory mechanisms that override the sympathetic blockade (steal phenomenon), as demonstrated by ERNI *et al.* (18).

In the aim to avoid this side effect with regional anaesthesia, intravenous infusion of local anaesthetic could be started and replace the local extraluminal application, commonly used in microsurgery.

#### *Acetylsalicylic acid and its derivatives*

Aspirin imparts its primary antithrombotic effect through the inhibition of prostaglandin-H-synthetase (COX) in platelet and endothelial cells. Platelets (characterised by absence of cell nucleus and protein synthesis) cannot generate new COX. So, the effect of aspirin lasts for the duration of the life of the platelet (8 days). Until now, there is no currently available antagonist for aspirin induced platelet inhibition.

Administration of 100 mg or more of aspirin per day is standard therapy in cardiovascular disease. In cardiovascular surgery, aspirin is known to be a guideline. In other surgery, aspirin was not associated with increased haemorrhagic risk, except in posterior segment eye

surgery, in transurethral prostatectomy, in hip and ENT surgery.

In microvascular surgery, one retrospective human study (19) and six animal (7, 20, 21) studies were found. Significant decrease of arterial or venous thrombosis compared to placebo group is observed in all works found. All aspirin groups are associated with hypocoagulable tests. Superiority of aspirin relative to other products (prostaglandin (7) or inhibitor GpIIb-IIIa – SR1215661 (21)) is not well established. Same results are found retrospective study (19) with large cohort of patients (n = 216) scheduled for head and neck reconstruction with free flaps. In this observation, the association of subcutaneous heparin and aspirin (325 mg/day) seems to be safe. Comparison with other therapies lacks in this study. CONRAD *et al.* (14) recommend aspirin (1,4 mg/kg the day before and for 14 days after surgery). Standardised use of aspirin in other specialities leads us to suggest its wide use in the microsurgery, but it bears an inherent risk of local haematoma. The bleeding risk and the absence of reversibility (no antagonist available) need further study. Many plastic surgeons are reluctant to the use of aspirin in the immediate post-operative period. This attitude is in parallel with the few human data found in the literature.

#### *GpIIb-IIIa receptor blockers and ADP receptor inhibitors*

Inhibition of the GpIIb-IIIa receptor, which is involved in the platelet aggregation via the fibrin bridge, by abciximab has been used with success in coronary angioplasty with stents as well as for myocardial infarction. Reports of coronary bypass surgery after abciximab administration reveal high rates of bleeding, leading to the recommendation to delay surgery for more than 12 to 24 hours.

ADP receptor inhibitors, namely ticlopidine and clopidogrel, exert their antiplatelet action by inhibiting the binding of ADP to its platelet receptor and thereby inhibiting ADP-induced platelet aggregation. This class of molecules is routinely used for management of the acute coronary syndrome, peripheral vascular disease, vascular surgery. Pharmacologic effect persist for 4 to 8 days after drug discontinuation, consistent with the lifetime of platelets in the circulation, indicating an irreversible antiplatelet effect. Three animal studies (21, 22) showed significant beneficial differences concerning the antithrombotic effect of these agents (SR121566A (21) and clopidogrel (22)) at microvascular level in comparison with control groups, with few effect on the coagulation profile. These studies support further investigation into the superiority of these agents, as compared with other, classical, drugs like aspirin and heparin, including differences in the haemorrhagic risk.

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) acetylate and reversibly inactivate cyclo-oxygenase (natural COX 1 and inducible COX 2). By acting on the COX-1, NSAIDs decrease platelet aggregation like aspirin. COX 2 is induced by inflammatory stimuli and cytokines in migratory and other cells. Drugs with the highest COX-1 selectivity are the most antithrombotic. Whether transient and incomplete COX-1 inhibition with NSAIDs other than aspirin will translate into clinical thromboprophylaxis is unclear. Studies confirm that NSAIDs lack the protective effect against myocardial infarction offered by aspirin. Their potent analgesic effect could also reduce the hypercoagulable state induced by endogenous catecholamines.

NSAIDs, have analogous advantages in experimental microsurgery as other drugs in the prevention of microthrombosis with little effect on the coagulation profile. Two case-reports with success are presented in complement with animal work (23). These drugs, with the exception of selective COX 2 agents, are a suitable alternative to aspirin, in the first days, when there is a high risk of bleeding, especially in view of their reversible inhibition (maximum 24h) compared to aspirin (7 days).

*Unfractionated Heparin (UFH) and low-molecular-weight heparin (LMWH)*

UFH exerts its main anticoagulant effect after binding to the serine protease inhibitor antithrombin III in plasma. The resulting conformational change in the antithrombin III molecule increases its inhibitory effect on several coagulation enzymes (factor II and X). Smaller heparin fractions (LMWH) can still bind to antithrombin III and can inactivate factor Xa. UFH has a greater potential for causing bleeding than do its low-molecular weight derivatives, because of its simultaneous actions on factors II and X. By acting on antithrombin III, UFH have an important role in the ischaemia-reperfusion phenomenon. These effects have been studied in free flap transfer surgery, with better tolerance to ischaemic injury in case of heparinized blood (24). Until recently, UFH has been the drug of choice for the initial management of deep venous thrombosis and for thromboprophylaxis in a variety of settings. However, LMWH have been demonstrated to be similar regarding their efficacy, safer in terms of haemorrhagic risk, with considerably easier administration.

The use of postoperative anticoagulation with heparin is common use for patients undergoing vascular procedures, especially in case of extremely poor distal run-off or with less-than-ideal conduits. In these cases, LMWH is easier and safer to use, with equal efficacy, in comparison to UFH.

In the microvascular literature, UFH is the most widely used anticoagulant for antithrombotic therapy, both topically (limited to the operator field) as well as systemically to prevent anastomotic and microvascular thrombosis. It is widely considered the reference against which other drugs or measures should be compared. The majority of references concerning heparin in microsurgery are animal studies.

Although the systemic use of UFH has been proven to be effective in free flap thromboprophylaxis, studies using LMWH showed that subcutaneous injection of these products is safer with similar efficacy (25-27). Parallelism between animal and human doses is difficult to determine. A retrospective review (15) of free flaps failure in microsurgery concluded that low dose intravenous UFH (bolus of 2000 to 3000 UI followed by 100 to 400 UI/h) or only an intraoperative bolus (5000 UI) is safe and effective. The incidence of haematoma was significantly greater in high dose UFH group (500 to 1200 UI/h) (20%). Another multivariate analysis (1) demonstrates the effect of subcutaneous heparin (with no details of dose) on the prevention of free flap thrombosis.

On the other hand, free flap surgery is characterized by its long duration, hypothermia, patient's poor condition, immobilisation, and is associated with a high risk of deep venous thrombosis (DVT). The most effective prophylaxis for DVT, currently is the use of systemic LMWH. In this conditions, this subcutaneous treatment must be started early after surgery.

Pre- and post-operative treatment with antithrombotic drugs is associated with the risk of hemorrhagic complications. It has been suggested that the ideal system is local injection of a high concentration of antithrombotic drug, leading to minimal systemic effects. This literature review confirms the superiority of local heparin (UFH) on placebo (28) in animal study. This technique is not associated with increased haemorrhagic events, as demonstrated by the previous human multi-variate analysis (1).

As conclusion, UFH is useful in local intravascular irrigation (100 U/ml) prior to vascular unclamping (50 to 100 U/kg) for preventing thrombosis and the ischaemia-reperfusion cascade. After surgery, LMWH should be administered for prophylaxis of deep venous thrombosis. This prevention may have also a positive effect on the patency of the microanastomosis.

*Hirudin*

Direct thrombin inhibitors, such as hirudin, have been successfully used for deep venous thrombosis prophylaxis and in cardiovascular surgery in patients suffering heparin allergy.

In microsurgical animal studies, hirudin is more effective than heparin, particularly in a prothrombotic model (29). Hirudin not only counteracts the process of

thrombin formation but also promotes vessel recanalization. Hirudin could become a promising strategy. Further study is warranted.

#### Modulators of the fibrinolytic pathway

Because of the hemorrhagic consequences associated with this type of treatment, the systemic use of fibrinolytic agents is contraindicated in general surgery. In cardiovascular surgery, local intra-arterial infusion of rtPA seems to contribute very effectively to restoration of macro- and microcirculation, with no effect on overall coagulation (30).

In animal studies, systemic use of plasminogen activator –rtPA- (31) in free flap surgery, is associated with coagulation problems. Local administration is safe. The sole human phase II study found is the comparison between rhTFPI (recombinant human tissue factor pathway inhibitor) (0.05 ng/ml) and heparin (100 U/ml) with same efficacy but more safety with rhTFPI (32). In animal models, evaluation of intraluminal irrigation of other products [(active site-inhibited recombinant human factor VIIa (33), tissue-type plasminogen activator (34))] could not reveal significant differences, compared to heparin this last ten years.

#### Conclusions

Based on the divergent results of animal studies, it appears illusory to dictate guidelines applicable in human clinic. The various recommendations are contradictory. However, in animal or human retrospective evaluations, pharmacological prevention of microsurgical thrombosis is associated with less flap necrosis or failure, without increasing the bleeding risk. Optimal pharmacological thromboprophylaxis acts on the platelet aggregation as well as on the coagulation pathway.

Concerning the platelet antiaggregation, low dose aspirin (max 160 mg/day) seems to be the first choice, as recommended in vascular surgery and in human retrospective studies of microsurgery (19), and significant number of laboratory results. There still exists some reluctance of the surgeon to use this medication, because of its irreversible effect of platelet inactivation. Non-steroidal antiinflammatory drugs (for example

diclofenac, 75 mg 1 or 2/day or 1 mg/kg 1 or 2/day, Ketorolac 60 mg/day) seems to be a valuable alternative with a shorter half-time of platelet inactivation. These drugs have not been tested in human clinic (only two case-reports (23)). Other antiaggregating drugs (ADP Blockers, GpIIb-IIIa inhibitors) are associated with increased bleeding. These drugs need to be stopped 10 days before surgery. Intake of anti-aggregating drugs can be resumed cautiously when surgical bleeding risk is remote.

Besides platelet aggregation inhibition, a certain degree of anticoagulation is mandatory.

To act on the coagulation pathway, heparin has the double advantage to inhibit the coagulation pathway and to protect the tissue from the ischemia-reperfusion phenomenon. Peroperative use is safe in local infusion (50 to 100 U/ml). Comparison with other products (modulators of the fibrinolysis pathway, thrombin inhibitors like hirudin) offers no advantages in term of efficacy, and are associated with more haemostasis disorders, except for the human recombinant tissue factor pathway inhibitor (32) (0.05 ng/ml). Classical systemic postoperative prevention of deep venous thrombosis (subcutaneous 40 mg/day of enoxaparin, 0.4 to 0.6 ml/day of dalteparin) is sufficient to protect the microanastomoses, without increasing the bleeding risk.

Normovolemic haemodilution is a classical guideline in microsurgery, but its main effect is to improve tissue oxygenation. This technique, when realised with colloids, induces a weak hypocoagulable state, insufficient to prevent the thrombosis of the microanastomoses.

Regional anaesthesia has been associated with decrease in free flap perfusion, secondary to a steal phenomenon. This technique also limits the use of other antiaggregating/anticoagulant drugs, in relation with the risk of neuraxial hematoma. On the other hand, regional anaesthesia decreases general complications (pulmonary infections, atelectasis) and their disastrous consequences for the viability of the free-flap. This technique could be proposed to patients in poor medical condition. Intravenous infusions of local anesthetics offers numerous advantages (thromboprophylaxis, prevention of ischaemia-reperfusion phenomenon, improved microcirculation) in microsurgery and need further studies.

Table 1  
Results in the microsurgery department of CHU-Liège (Belgium)

	Free-flap success	Partial necrosis	Microsuture thrombosis	Reoperations	
				Anastomotic revisions	Haemorrhagic problems
412 patients	397	22	14	24	9
%	96.4%	5.58%	3.6%	6%	2.2%

Nitric oxide and prostacyclins could act as antiaggregating drugs, but their hypotensive effect compromises the microcirculation at the level of the free tissue flap. New or older products (like magnesium, anti-IXa, anti-Xa, ...) are under clinical investigation.

The difficulty to prove the superiority of one product over another is challenging, since with optimal surgical and anaesthetic management, thrombotic complications in microsurgery are exceptional. In our department of plastic surgery (results exposed in table 1), thromboprophylaxis is based on per- and post-operative non-steroidal antiinflammatory drugs (diclofenac or Ketorolac), early use of Enoxaparin sc 40 mg/day, started 4 hours after surgery, and 1000 ml/day of colloids (Voluven®), eventually associated with peroperative magnesium (bolus of 50 mg/kg followed by infusion of 500 mg/hour), and/or peroperative intravenous lidocaine (1.5 mg/kg followed by 1.5 mg/kg/h). Results in free-flaps surgery in our department are exposed in the table 1. Further clinical studies are indicated to evaluate if heparinisation and platelet inhibition are useful additional tools to avoid flap necrosis, without increasing the risk of bleeding.

#### References

1. KHOURI R. K., COOLEY B. C., KUNSELMAN A. R., LANDIS J. R., YERAMIAN P., INGRAM D. *et al.* A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. *Plast Reconstr Surg*, 1998, **102** : 711-21.
2. SIGURDSSON G. H., THOMSON D. Anaesthesia and microvascular surgery : clinical practice and research. *Eur J Anaesthesiol*, 1995, **12** : 101-22.
3. DESBOROUGH J. P. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 2000, **85** : 109-17.
4. CHIANG S., AZIZADEH B., BUGA G., IGNARRO L., CALCATERRA T., BLACKWELL K. Local administration of nitric oxide donor significantly impacts microvascular thrombosis. *Laryngoscope*, 2003, **113** : 406-9.
5. AZIZADEH B., BUGA G. M., BERKE G. S., LARIAN B., IGNARRO L. J., BLACKWELL K. E. Inhibitors of nitric oxide promote microvascular thrombosis. *Arch Facial Plast Surg*, 2003, **5** : 31-5.
6. BANIC A., KREICI V., ERNI D., WHEATLEY A. M., SIGURDSSON G. H. Effects of sodium nitroprusside and phenylephrine on blood flow in free musculocutaneous flaps during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1999, **90** : 147-55.
7. LEE K. S., SUH J. D., HAN S. B., YOO J. C., LEE S. J., CHO S. J. The effect of aspirin and prostaglandin E(1) on the patency of microvascular anastomosis in the rats. *Hand Surg*, 2001, **6** : 177-85.
8. GATELEY D. R., McANULTY G. R., MARTIN D. L. Intravenous infusion of prostacyclin to prevent platelet thrombus during microvascular anastomoses. *Br J Plast Surg*, 1996, **49** : 249-50.
9. RENAUD F., SUCCO E., ALESSI M. C., LEGRE R., JUHAN-VAGUE I. Iloprost and salvage of a free flap. *Br J Plast Surg*, 1996, **49** : 245-8.
10. DE JONGE E., LEVI M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation : a comparative review. *Crit Care Med*, 2001, **29** : 1261-7.
11. LANG K., BOLDT J., SUTTNER S., HAISCH G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2001, **93** : 405-9.
12. ATCHABAHIAN A., MASQUELET A. C. Experimental prevention of free flap thrombosis. II : Normovolemic hemodilution for thrombosis prevention. *Microsurgery*, 1996, **17** : 714-6.
13. FARINA J. A., JR., PICCINATO C. E., ROSSI M. A., MAZZER N., LLORACH-VELLUDO M. A. Effect of isovolemic hemodilution with 3% albumin on thrombus formation at venous microanastomosis in rats. *Microsurgery*, 2002, **22** : 152-7.
14. CONRAD M. H., ADAMS W. P., JR. Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast Reconstr Surg*, 2001, **108** : 2088-96.
15. KROLL S. S., MILLER M. J., REECE G. P., BALDWIN B. J., ROBB G. L., BENGTON B. P. *et al.* Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg*, 1995, **96** : 643-7.
16. HAHNENKAMP K., THEILMEIER G., VAN AKEN H. K., HOENEMANN C. W. The effects of local anesthetics on perioperative coagulation, inflammation, and microcirculation. *Anesth Analg*, 2002, **94** : 1441-7.
17. SCOTT G. R., ROTHKOPF D. M., WALTON R. L. Efficacy of epidural anesthesia in free flaps to the lower extremity. *Plast Reconstr Surg*, 1993, **91** : 673-7.
18. ERNI D., BANIC A., SIGNER C., SIGURDSSON G. H. Effects of epidural anaesthesia on microcirculatory blood flow in free flaps in patients under general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1999, **16** : 692-8.
19. CHIEN W., VARVARES M. A., HADLOCK T., CHENEY M., DESCHLER D. G. Effects of aspirin and low-dose heparin in head and neck reconstruction using microvascular free flaps. *Laryngoscope*, 2005, **115** : 973-6.
20. PETER F. W., FRANKEN R. J., WANG W. Z., ANDERSON G. L., SCHUSCHKE D. A., O'SHAUGHNESSY M. M. *et al.* Effect of low dose aspirin on thrombus formation at arterial and venous microanastomoses and on the tissue microcirculation. *Plast Reconstr Surg*, 1997, **99** : 1112-21.
21. CHING S., THOMA A., MONKMAN S., KELTON J. G. Inhibition of microsurgical thrombosis by the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist SR121566A. *Plast Reconstr Surg*, 2003, **112** : 177-85.
22. NAYAK V. K., DESCHLER D. G. Clopidogrel use for reducing the rate of thrombosis in a rat model of microarterial anastomosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, **131** : 800-3.
23. SHUFFLEBARGER J. V., DOYLE J., ROTH T., MAGUIRE K., ROTHKOPF D. M. The effect of ketorolac on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. *Plast Reconstr Surg*, 1996, **98** : 140-5.
24. LI X., COOLEY B. C., FOWLER J. D., GOULD J. S. Intravascular heparin protects muscle flaps from ischemia/reperfusion injury. *Microsurgery*, 1995, **16** : 90-3.
25. MIYAWAKI T., JACKSON I. T., ELMAZAR H., BIER U. C., BARAKAT K., ANDRUS L. *et al.* The effect of low-molecular-weight heparin in the survival of a rabbit congested skin flap. *Plast Reconstr Surg*, 2002, **109** : 1994-9.
26. MALM K., DAHLBACK B., ARNLJOTS B. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) effectively prevents thrombosis in a rat model of deep arterial injury. *Plast Reconstr Surg*, 2003, **111** : 1659-66.
27. RITTER E. F., CRONAN J. C., RUDNER A. M., SERAFIN D., KLITZMAN B. Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. *J Reconstr Microsurg*, 1998, **14** : 331-6.
28. HUDSON D. A., ENGELBRECHT G., DUMINY F. J. Another method to prevent venous thrombosis in microsurgery : an in situ venous catheter. *Plast Reconstr Surg*, 2000, **105** : 999-1003.
29. ROESKEN F., VOLLMAR B., RUCKER M., SEIFFGE D., MENGER M. D. In vivo analysis of antithrombotic effectiveness of recombinant hirudin on microvascular thrombus formation and recanalization. *J Vasc Surg*, 1998, **28** : 498-505.
30. BREUER M., SCHUTZ A., GANSERA B., EICHINGER W., WEINGARTNER J., KEMKES B. Intraoperative local fibrinolysis as emergency therapy after early coronary artery bypass thrombosis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, **15** : 266-70.
31. LYKOURDIS E. G., CONTODIMOS G. B., TSOUTSOS D. A., FRANGIA K. B., PAPALOUS A. E., STAMATOPOULOS C. N. *et al.* Microsurgical repair after crush-avulsion injury of the femoral vein in rats : prevention of microvascular thrombosis with recombinant human tissue-type plasminogen activator (rt-PA). *Microsurgery*, 2001, **21** : 357-61.



32. KHOURI R. K., SHERMAN R., BUNCKE H. J., JR, FELLER A. M., HOVIUS S., BENES C. O. *et al.* A phase II trial of intraluminal irrigation with recombinant human tissue factor pathway inhibitor to prevent thrombosis in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001, **107** : 408-15.
33. SORENSEN H. B., KRISTENSEN A. T., RAVN H. B., FUGLSANG J., HJORTDAL V.E. Local application of FFR-rFVIIa reduces thrombus formation at arterial anastomosis in rats. *Microsurgery*, 1999, **19** : 369-73.
34. ROHRICH R. J., HANDREN J., KERSH R., HERGRUETER C. A., MAY J. W., Jr. Prevention of microvascular thrombosis with short-

term infusion of human tissue-type plasminogen activator. *Plast Reconstr Surg*, 1996, **98** : 118-28.

J. P. Lecoq, M.D.  
Dpt Anaesthesia and Intensive Care  
CHU Liege  
Domaine du Sart-Tilman, B32  
B-4032 Angleur, Belgium  
E-mail : jplecoq@chu.ulg.ac.be

## 4èmes «Journées chirurgicales de Novembre»

### Service de chirurgie et de transplantation abdominale

Prof. J. de Ville de Goyet,

Dr. O. Ciccarelli, Prof. J. M. Collard, Dr. M. De Meyer, Prof. R. Detry, Prof. J. F. Gigot, Dr. C. Hubert,  
Prof. A. Kartheuser, Prof. J. Lerut, Dr. J. Malaise, Prof. M. Mourad,  
Prof. R. Reding, Dr. Chr. Remue

**Bruxelles, les 17 et 18 novembre 2006**

Sous la Présidence d'Honneur du Prof. Ch. Létoublon – CHU Grenoble

#### Thèmes principaux

Chirurgie colorectale  
Chirurgie hépato-bilio-pancréatique  
Chirurgie oeso-gastro-duodénale  
Chirurgie générale  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie endocrinienne  
Transplantation d'organes  
Innovation de l'industrie

#### Lieu :



#### Informations :

**Cathy Vuylsteke – Catherine Dochez**  
**Service de Chirurgie et Transplantation abdominale**  
**Cliniques universitaires St-Luc**  
**avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles**  
**Tél. : (+32) 2 764-1401 et 764-1412**  
**Fax : (+32) 2 762-3680**  
**E-mail : j-nov@chir.ucl.ac.be**

# ANALGÉSIE PAR BLOCS NERVEUX PÉRIPHÉRIQUES CONTINUS DANS LE CADRE DES SOINS DE PLAIES CUTANÉES

J.P. LECOQ (1), D. JACQUEMIN (2), M. LAMY (3), R. FONTAINE (1)

**RÉSUMÉ :** Nous présentons le cas d'une patiente souffrant d'un ulcère veineux circonférentiel au niveau du mollet, hospitalisée pour prise en charge chirurgicale par pansement aspiratif continu et greffe de peau. La patiente présente des douleurs chroniques invalidantes, pour lesquelles les médications entérales sont peu efficaces et, surtout, accompagnées d'effets secondaires importants. En concertation avec la patiente, un double bloc nerveux périphérique continu (fémoral et sciatique) est mis en place pour améliorer la tolérance aux soins. Cette technique permet des résultats antalgiques satisfaisants. Les indications et les différentes techniques de mise en place des blocs (électrostimulation ou guidées par l'échographie) sont décrites. Les risques infectieux liés à la présence de cathéter à proximité de plaies cutanées sont explicités en fonction des données récentes de la littérature. La pertinence des techniques d'analgésie par bloc nerveux périphériques continus dans le cadre de la douleur chronique et sur la trophicité des plaies est également abordée.

**MOTS-CLÉS :** *Ulcère cutané - Bloc nerveux périphérique - Douleur chronique - Anesthésie loco-régionale*

## ANALGESIA FOR WOUND DRESSING BY CONTINUOUS PERIPHERAL NERVE BLOCK

**SUMMARY :** We present the case of a patient with a circumferential venous ulcer at the level of the calf. She is hospitalized for surgical treatment by continuous aspiration dressing and coverage with skin graft. This patient presents a history of chronic pain, on which classical medications have few effects and are accompanied by side effects. After discussion with the patient, a double continuous peripheral nervous block (femoral and sciatic nerve) is set up to improve the tolerance to wound dressing. This technique presents favorable analgic results. The indications and the different techniques of block performance (by electrostimulation or echo-guided) are described. The infectious risks related to the presence of catheter near cutaneous wounds are clarified according to recent data of literature. The relevance of these techniques in correlation with the development of chronic pain and on the trophicity of the wounds are also discussed.

**KEYWORDS :** *Skin ulcer - Nerve block - Chronic pain - Regional anesthesia*

## INTRODUCTION

Les ulcères cutanés d'origine veineuse au niveau des membres inférieurs sont à l'origine de douleurs importantes pouvant rapidement évoluer vers une chronicité de celles-ci. Une thérapie relativement efficace dans le traitement de cette pathologie est le pansement aspiratif continu (VAC®-Vacuum Assisted Closure). Cette méthode a pour but de favoriser le développement d'un tissu de granulation par néoangiogenèse sur ce fond ulcéreux. L'aspiration négative sur ces ulcères et les soins qui entourent la mise en place de ce pansement peuvent s'avérer être algiques, en particulier, dans un contexte de douleurs chroniques.

Les techniques d'anesthésie et d'analgésie loco-régionales continues, réalisées par neurostimulation ou guidées par l'échographie, pourraient apporter une analgésie efficace par bloc sensitif, avec éventuellement un rôle favorable sur l'évolution de la cicatrisation. Le recours à ce type d'analgésie permet également de diminuer la consommation d'antidouleurs par voie entérale.

Nous rapportons le cas d'une patiente présentant cette pathologie depuis plusieurs années. Celle-ci était par ailleurs accompagnée de douleurs chroniques invalidantes et d'une tolérance aux morphiniques élevée. Cette dame a pu bénéficier d'une analgésie par bloc nerveux périphérique dans le décours de son hospitalisation pour la cicatrisation de son ulcère.

## OBSERVATION

Une patiente de 74 ans, 150 cm et 52 kg, est hospitalisée dans le service de Chirurgie Plastique pour le traitement d'un ulcère veineux circonférentiel entreprenant des deux tiers de la jambe droite (4% de surface corporelle) (Fig. 1). Cette pathologie évolue depuis 5 ans. On note en périphérie de cet ulcère une importante réaction inflammatoire.

Dans les antécédents chirurgicaux, on relève une intervention de prothèse totale de hanche gauche, une chirurgie de varicectomie du membre inférieur droit réalisée en 2004 sous rachianesthésie, et une greffe de peau pour le même problème ulcéreux en 2005, également sous rachianesthésie. Dans les antécédents médicaux, on note une fibrillation auriculaire paroxystique et une hypertension artérielle. Le traitement consiste en Atacand® (candesartan) 16 mgr/j, Cordarone® (amiodarone) 200 mgr 5j/sem, Asaflo® (aspirine) 1/j, Zolpidem® (zolpidem) 1/j, Durogesic® (fentanyl) 50 gammas/patch/72

(1) Chef de clinique, (3) Professeur, Chef de service, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Professeur, Service de Chirurgie Maxillo-Faciale, Plastique et Esthétique, CHU Sart Tilman, Liège.

heures et la prise de comprimés de 10 mgr de MS-Direct® (chlorhydrate de morphine) en cas de douleurs trop importantes. La patiente signale une sédation importante et mal vécue, consécutives aux doses plus élevées de Durogesic®.

Les soins de plaies préalablement à la technique du pansement aspiratif consistent en des pansements humides au Dakin® (chloramine) à 0.2%. La réfection des pansements, deux fois par jour est précédée, 30 minutes auparavant, d'une prise de MS-Direct® 30 mgr et de Contramal Retard® (Tramadol) 200 mgr. La tolérance aux soins est loin d'être optimale.

Une mise en place d'un pansement aspiratif continu (Vac®) est alors réalisée au bloc opératoire sous rachianesthésie. Au réveil de celle-ci, la patiente, toujours sous patch de Durogesic®, utilise pour le traitement de sa douleur postopératoire un système d'autoadministration contrôlée de dérivés morphiniques, du Dipidolor® (pirétamide) en l'occurrence (Patient Controlled Analgesia – PCA). Malgré la perfusion continue de Ketalar® (kétamine) 50 mgr/j, de Catapressan® (clonidine) 300 gammas/jour, de magnésium (3 gr/j), la prise de 4 gr de Dafalgan® (Paracetamol) et de 2 comprimés de Contramal Retard® 200 mgr, du patch de Durogesic®, la patiente utilise des doses relativement importantes de Dipidolor®, en particulier au moment de la reprise de l'aspiration négative sur son ulcère. Les soins deviennent de plus en plus algiques et le pansement aspiratif est retiré au bout de 5 jours. Fait exceptionnel, la patiente doit bénéficier d'une sédation en salle d'opération pour ôter celui-ci.

La poursuite des soins de plaie (pansement Dakin® à 0,2%) s'avère impossible.

En concertation avec la patiente, il est décidé de réaliser une analgésie par bloc nerveux tronculaire. La patiente est conduite au bloc opératoire, placée en décubitus ventral. Une tentative de bloc du sciatique au niveau poplité est entamée. Le point de ponction de l'aiguille de stimulation se situe au sommet de l'espace poplité selon des repères percutanés largement décrits. Un repérage échographique est également réalisé. Une structure nerveuse semble être identifiée 4 centimètres en dessous de ce point de ponction. Une aiguille de neurostimulation est introduite, en direction crâniale, avec une angulation de 45° par rapport à la peau. Malgré l'électrostimulation, il est impossible de retrouver une réponse nerveuse. Une tentative d'approche de la structure nerveuse échoguidée se révèle infructueuse. Il est alors décidé d'approcher le sciatique au niveau de la fesse par la technique dite de Labbatt (point de ponction se situant à la face

inférieure de la fesse). Une réponse type motrice éversion du pied est obtenue pour une intensité minimale de stimulation de 0,4 mA, ce qui signe une position ni trop proche, ni trop éloignée du nerf. Vingt millilitres de Naropin® (ropivacaïne) 0,2% sont alors injectés via l'aiguille de neurostimulation. Un cathéter est ensuite avancé dans la gaine nerveuse sur 3 centimètres, avec tunnellisation du cathéter à la peau vers la face antérieure. Une perfusion continue de Naropin® 0,2% est alors entamée. Très rapidement, on observe le développement d'une hyperémie au niveau de la face externe de la jambe droite. Le bloc sensitif qui suit permet la réalisation des pansements sur ce même côté. Cependant, l'application de Dakin® est extrêmement douloureuse sur la face interne du membre (territoire dépendant de la racine L4-L5). Il est alors décidé de réaliser un bloc du nerf fémoral au niveau du pli inguinal du même côté. La patiente est placée en décubitus dorsal, l'artère est palpée au niveau inguinal et une approche échographique permet de repérer le nerf, placé à l'extérieur de cette artère (Fig. 2). La neurostimulation via l'aiguille, introduite en direction crâniale et parallèlement à l'artère, avec une angulation de 45° par rapport à la peau, permet de localiser le nerf fémoral avec précision, sur base d'une réponse musculaire type ascension de la rotule. 10 ml de Naropin® 0,2% sont injectés suivis d'une perfusion continue via le cathéter avancé dans la gaine périmurale sur 2 centimètres.

La réalisation des soins pendant 5 jours, va s'avérer complètement indolore, permettant de réduire le patch de Durogesic® à 25 gammas/72 heures, d'interrompre la prise de Contramal®, de Ketamine®, de Catapressan®, et l'utilisation de la PCA. Au 5<sup>ème</sup> jour, la présence d'une rougeur au niveau du point de ponction fémoral et la proximité d'un furoncle qui s'extériorise au niveau de la fesse nous contraignent à retirer les deux cathéters. Au bout de deux jours de traitement par antibiotique (Tazocin® (pipéracilline-tazobactam) - antibiotique sélectionné sur base des prélèvements microbiologiques réalisés dans la plaie), le cathéter nerveux périphérique fémoral est remis en place. Un cathéter nerveux périphérique est replacé au niveau du sciatique, approché de façon échoguidée (Fig. 3, 4) au milieu de la face postérieure de la cuisse. Suite à un faux mouvement, ces deux cathéters seront accidentellement enlevés par la patiente après 48 heures. Entre temps, la réalisation de pansements de façon efficace permet d'améliorer la trophicité du lit de fond de l'ulcère, autorisant le dépôt d'une autogreffe de peau 5 jours plus tard.



Figure 1. Ulcère veineux circonférentiel chez cette patiente.

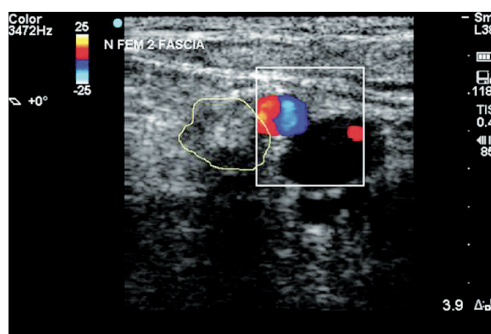


Figure 2. Aspect échographique du nerf fémoral en coupe transversale. Une coloration par effet Doppler nous permet de localiser l'artère et la veine. Le nerf apparaît latéralement par rapport à l'artère (zone entourée) et présente cet aspect en nid d'abeille (mélange hypo-, hyper-échogène). On retrouve également les 2 fascias (bandes hyperéchogènes) que sont le fascia lata et le fascia iliaca.

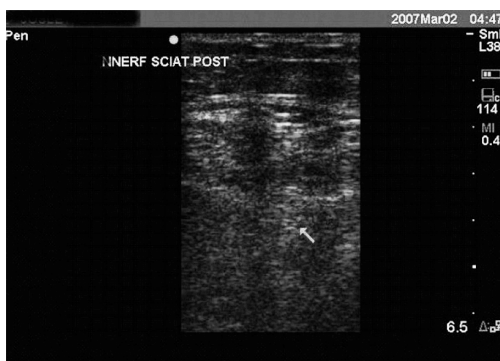


Figure 3. Coupe transversale du nerf sciatique, face postérieure de la cuisse. Le nerf est plus hyperéchogène que les structures musculaires (biceps fémoral) sus-jacentes. A partir de cette image, une rotation de la sonde de 90° nous permet de réaliser une coupe longitudinale.



Figure 4. Aspect du nerf sciatique, en coupe longitudinale, face postérieure de la cuisse. A partir de l'image en coupe transversale (figure 3), on situe ce nerf en profondeur et on tourne la sonde de 90°. Le nerf présente un aspect hyperéchogène, irrégulier, vu que les différentes fibres nerveuses s'entrelacent, à la différence du tendon situé au dessus du nerf où l'aspect hyperéchogène est beaucoup plus régulier. A partir de cette image, nous introduisons une aiguille de stimulation sous contrôle visuel à partir du repère du bord supérieur gauche. Cette aiguille sera donc visualisée sur toute sa longueur (image longitudinale).

## DISCUSSION

Nous décrivons ici un cas de gestion d'analgésie pour lequel les médications entérales avaient peu d'emprise, et où les effets secondaires engendrés étaient importants. Le recours à une technique d'analgésie par bloc nerveux périphérique continu s'est avéré être une solution satisfaisante. Nous voudrions par le biais de ce cas clinique nous pencher sur les différents versants théoriques et pratiques de ces méthodes d'anesthésie et/ou d'analgésie et en préciser leurs avantages, en particulier dans le cas présent.

### BLOC NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

#### Introduction

L'anesthésie/analgésie locorégionale par bloc nerveux périphérique continu a connu un intérêt grandissant durant ces dix dernières années.

Ces techniques d'analgésie consistent simplement à déposer au voisinage du nerf un anesthésique local de durée variable avec ou sans adjuvants. Cet anesthésique local va bloquer toute transmission nerveuse, entre autres par inhibition des canaux sodiques.

Les anesthésiques locaux ont une durée de vie variable (lidocaïne < ropivacaïne ou levobupivacaïne). La concentration de ceux-ci détermine également l'intensité du bloc. En effet, les fibres sensibles, nettement moins myélinisées, sont plus facilement atteintes par l'anesthésique local, à la différence des fibres motrices où la

gaine de myéline empêche leur diffusion efficace à l'intérieur de l'axone.

### **Indications**

Ces techniques sont largement utilisées en anesthésie pour permettre la chirurgie d'un membre avec de nombreux bénéfices en termes de morbidité générale (1) mais surtout un gain en termes d'analgésie. Les références sont nombreuses et celles citées ne sont qu'exemplatives (2-3). Une méta-analyse récente (2) a pu démontrer que les techniques de blocs nerveux périphériques continus par mise en place d'un cathéter, et ce, quelle que soit la localisation, offraient une analgésie largement supérieure et dépourvue d'effets secondaires. En comparant les techniques d'analgésies par péridurale, par morphine intraveineuse ou par technique de bloc plexique continu en cas de prothèse totale de genou, Syngelyn et al. (3) ont pu montrer une supériorité en termes d'efficacité et de morbidité des techniques d'analgésie loco-régionale sur la morphine intraveineuse. Par ailleurs, ils ne notaient aucune différence entre l'analgésie apportée par la péridurale et le bloc nerveux périphérique continu, hormis une incidence d'effets secondaires plus importante dans le groupe péridurale (rétention urinaire, prurit et nausées postopératoires) et de ce fait, une satisfaction diminuée face à ce type d'analgésie.

Dans la littérature, on retrouve cependant peu de travaux relatant l'emploi d'analgésie locorégionale par cathéter nerveux périphérique continu pour les pansements répétitifs de plaies cutanées. Une étude menée dans le centre des brûlés de l'armée belge (4) a pu démontrer une nette diminution de la consommation de morphine et une meilleure tolérance aux pansements des sites donneurs de greffes cutanées en cas d'analgésie continue par cathéter nerveux périphérique placé au niveau fascia iliaca. Des auteurs indiens ont également utilisé des cathéters nerveux périphériques en axillaire pour améliorer la tolérance aux soins de patients atteints d'épidermolyse bulleuse (5).

Il est clair que le souci principal dans le cadre de cette technique analgésique, est la présence de plaies colonisées au voisinage des points de ponctions des cathéters. Si l'on s'en réfère à l'étude de Capdevila et al. (6) sur plus de 1.400 cathéters nerveux périphériques, il ressort que les cathéters sont colonisés dans 28,7% des cas, mais seulement une patiente diabétique (0,07% des cas) développera un abcès du psoas. 3% des patients ont développé des signes d'inflammation locale qui ont nécessité le retrait précoce

du cathéter. Les facteurs de risque d'une inflammation locale et/ou de colonisation de cathéters sont la persistance du cathéter pendant plus de 48 heures, le sexe masculin, le séjour aux soins intensifs et l'absence d'une antibioprofylaxie. La localisation du cathéter (membre supérieur ou inférieur) n'avait aucune influence sur le devenir infectieux du cathéter. L'équipe de Borgeat en Suisse (7) arrive au même résultat, mais avec un taux d'infection plus élevé (plus de 3%). La durée est également un des facteurs de risques majeurs. Par ailleurs, ces auteurs démontrent que les cathéters nerveux interscaléniques sont les plus exposés au risque d'infection à la différence des cathéters nerveux sciatiques placés par voie antérieure (face interne des cuisses).

On ne retrouve pas dans la littérature de données mettant en relation directe les infections/colonisations de plaies cutanées et le risque d'infection à partir du cathéter nerveux périphérique. Des suédois (8) ont rapporté en 1997, 3 cas d'infection de cathéters périduraux placés dans le cadre du traitement d'ulcères cutanés de membres inférieurs. Les critiques qui leur sont adressées évoquent éventuellement une contamination des solutions d'anesthésiques plutôt qu'une infection à point de départ cutané. Dans le cadre de leurs travaux sur les brûlés, Cuiquet et al. (4) évoquaient également le problème de proximité des plaies et des cathéters sans toutefois apporter un avis définitif mais plutôt en prônant une attitude attentiste.

Sur base de ces données et après 120 heures, l'apparition d'un placard inflammatoire autour du point de ponction des cathéters nous a obligés à enlever ceux-ci et à prescrire des antibiotiques. La tunnelisation de nos cathéters avait également pour objectif de diminuer la colonisation de ceux-ci.

### **Aspects techniques**

La technique de mise en place des cathéters péri-neuraux peut se réaliser de différentes manières.

Initialement, la localisation nerveuse s'effectuait par recherche des paresthésies. Selon un vieil adage, «paresthésies égalent neuropathies», cette méthode a progressivement été abandonnée et ne fait plus partie de la bonne pratique actuelle.

L'essor récent de ce type d'anesthésie/analgésie fait suite à l'apparition de la neurostimulation et le développement d'aiguilles aux biseaux atraumatiques. Différents modes d'approche des nerfs ont été décrits. Les aiguilles de ponction amènent l'influx électrique. Une fois le nerf

approché, l'anesthésique local peut être injecté. Un cathéter peut également être introduit via cette aiguille, permettant une diffusion continue d'anesthésiques locaux dans la gaine nerveuse. En outre, ces cathéters peuvent être eux-mêmes stimulants via un fin fil électrique incorporé dans la paroi du cathéter. Cette stimulation le long du cathéter permet d'avancer celui-ci exactement dans la gaine péri-neurale choisie. Les études sur l'efficacité de ces cathéters montrent un bénéfice quant à la précision de l'analgésie et une réduction des coûts malgré un prix de cathéter plus élevé au départ (9).

L'arrivée de l'échographie nous permet à l'heure actuelle de réaliser des ponctions échoguidées, avec, dans des mains expérimentées, un raffinement de la technique, une analgésie plus ciblée, plus rapide (10-11) et où la quantité d'anesthésiques locaux utilisée est moindre, étant donné que l'on voit, en temps réel, la dispersion des produits autour du nerf. La mise en place de cathéter de manière échoguidée semble également se développer (12). Son utilisation dans nos techniques s'impose progressivement comme une référence et est plus qu'un simple effet de mode.

Dans notre cas, l'utilisation de l'échographe nous a permis d'aborder le nerf sciatique à la face postérieure de la cuisse selon une voie non décrite en neurostimulation (Fig. 3, 4). L'aiguille est visualisée sur tout son axe. Le repérage du nerf fémoral et sciatique au niveau de la fesse relève aussi de l'échographie mais une approche transversale est préférée, avec comme notion acquise de l'imagerie, la position exacte du nerf et sa profondeur. L'aiguille correspond à un seul point sur l'écran, suivi de son cône d'ombre. Il n'existe pas encore de consensus déterminant si une vision longitudinale ou transversale de l'aiguille est supérieure, l'essentiel étant de visualiser avec précision l'extrémité de l'aiguille.

### ***Douleurs chroniques***

Dans le cadre de cette discussion, il nous apparaît opportun d'introduire le rôle de l'analgésie loco-régionale dans le traitement et la prévention de la douleur chronique. La douleur inflammatoire présente chez cette patiente est inductrice de phénomène d'hyperalgésie secondaire (13). Ces phénomènes entraînent relativement rapidement une résistance aux traitements par dérivés morphiniques (14). Il est donc tout à fait logique de majorer le dosage des patchs de Fentanyl®. Malheureusement, cette augmentation s'est faite

au détriment d'effets secondaires de plus en plus marqués.

A l'heure actuelle, l'utilisation des techniques d'analgésie locorégionale dans le cadre de la douleur chronique se fait essentiellement à visée diagnostique (15), mais également à titre thérapeutique et en particulier dans l'algodystrophie (Syndrome douloureux régional complexe de type I – SDRC). Certains auteurs commencent à publier des case-reports de plexus continus à domicile dans le cadre du traitement de cette pathologie (16).

Le blocage de l'influx sympathique par les blocs nerveux périphériques pourrait influencer le développement de douleurs chroniques, et particulièrement dans le cadre du SDRC de type I. Comme ont pu le démontrer Xie et al. (17) en études animales, un bloc nerveux aux anesthésiques locaux modulerait le développement des ramifications entre le système sympathique et sensitif, apparaissant lors d'une lésion du nerf. Dans cette optique, le rôle préventif des techniques d'anesthésie locorégionale sur le développement de phénomènes algodystrophiques postopératoires est clairement établi (18).

### ***Microcirculation***

Un dernier point à discuter est le rôle de ce type d'analgésie sur l'évolution de la plaie. Il apparaît évident que le fait de diminuer drastiquement les douleurs diminue le taux de catécholamines endogènes sécrétées en réaction et entraîne, donc, une nette diminution des phénomènes vasoconstricteurs néfastes pour l'évolution de la plaie. Par ailleurs, le bloc sympathique associé au bloc analgésique entraîne une vasodilatation (19). Ces effets favorables sur la microcirculation ont été mesurés sur l'animal (20-21) et sur l'homme (22). Dans tous les cas, on retrouve une circulation favorable et un taux d'oxygène tissulaire conservé malgré une hypotension artérielle relative. Reste à savoir si cette vasoplégie peut avoir un effet favorable sur la cicatrisation.

### **CONCLUSION**

En conclusion, le traitement de la douleur aiguë par cette technique d'analgésie est relativement efficace. Ces techniques peuvent se réaliser classiquement par électrostimulation. Mais, le recours au guidage par l'échographie semble s'imposer de plus en plus. Ce dernier nous a permis d'aborder le nerf sciatique dans une zone saine en dehors des repères classiques. Ce type d'analgésie péri-neurale impose une surveillance

particulière eu égard au risque infectieux, vu la proximité des zones cutanées colonisées.

L'effet favorable sur le développement de douleur chronique et sur la cicatrisation cutanée peuvent être évoqués, mais la réalisation d'un plus grand nombre de cas s'impose pour pouvoir quantifier cet effet.

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions Madame Franck Evelyne pour la pertinence de ses commentaires concernant le manuscrit ainsi que le personnel du +2D et du bloc opératoire salle 8 et 9 pour leur étroite collaboration.

#### BIBLIOGRAPHIE

- Rodgers A, Walker N, Schug S, et al.— Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*, 2000, **321**, 1493-1596.
- Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al.— Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg*, 2006, **102**, 248-257.
- Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, et al.— Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 1998, **87**, 88-92.
- Cuignet O, Pirson J, Boughrouph J, Duville D.— The efficacy of continuous fascia iliaca compartment block for pain management in burn patients undergoing skin grafting procedures. *Anesth Analg*, 2004, **98**, 1077-1081.
- Diwan R, Vas L, Shah T, et al.— Continuous axillary block for upper limb surgery in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Paediatr Anaesth*, 2001, **11**, 603-606.
- Capdevila X, Pirat P, Bringuier S, et al.— Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery - A multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients. *Anesthesiology*, 2005, **103**, 1035-1045.
- Neuburger M, Buttner J, Blumenthal S, et al.— Inflammation and infection complications of 2285 perineural catheters: a prospective study. *Acta Anaesth Scan*, 2007, **51**, 108-114.
- Bengtsson M, Nettelblad H, Sjoberg F.— Extradural catheter-related infections in patients with infected cutaneous wounds. *Br J Anaesth*, 1997, **79**, 668-670.
- Boezaart AP.— Perineural infusion of local anesthetics. *Anesthesiology*, 2006, **104**, 872-880.
- Marhofer P, Schrogendorfer K, Koinig H, et al.— Ultrasoundographic guidance improves sensory block and onset time of three-in-one blocks. *Anesth Analg*, 1997, **85**, 854-857.
- Swenson JD, Bay N, Loose E, et al.— Outpatient management of continuous peripheral nerve catheters placed using ultrasound guidance: an experience in 620 patients. *Anesth Analg*, 2006, **103**, 1436-1443.
- Swenson J.— Ultrasound-guided perineural catheters have already arrived. *Anesthesiology*, 2007, **106**, 190-192.
- Pedersen JL, Kehlet H.— Hyperalgesia in a human model of acute inflammatory pain: a methodological study. *Pain*, 1998, **74**, 139-151.
- Reznikov I, Pud D, Eisenberg E.— Oral opioid administration and hyperalgesia in patients with cancer or chronic nonmalignant pain. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, **60**, 311-318.
- Stanton-Hicks M.— Nerve blocks in chronic pain therapy--are there any indications left? *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, **45**, 1100-1107.
- Wang LK, Chen HP, Chang PJ, et al.— Axillary brachial plexus block with patient controlled analgesia for complex regional pain syndrome type I : a case report. *Reg Anesth Pain Med*, 2001, **26**, 68-71.
- Xie W, Strong JA, Li H, Zhang JM.— Sympathetic sprouting near sensory neurons after nerve injury occurs preferentially on spontaneously active cells and is reduced by early nerve block. *J Neurophysiol*, 2007, **97**, 492-502.
- Reuben SS, Pristas R, Dixon D, et al.— The incidence of complex regional pain syndrome after fasciectomy for Dupuytren's contracture: a prospective observational study of four anesthetic techniques. *Anesth Analg*, 2006, **102**, 499-503.
- Lehtipalo S, Winso O, Koskinen LO, et al.— Cutaneous sympathetic vasoconstrictor reflexes for the evaluation of interscalene brachial plexus block. *Acta Anaesth Scan*, 2000, **44**, 946-952.
- Vagts DA, Iber T, Puccini M, et al.— The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. *Anesth Analg*, 2003, **97**, 1824-1832.
- Schwarte LA, Picker O, Hohne C, et al.— Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. *Br J Anaesth*, 2004, **93**, 552-559.
- Gould TH, Grace K, Thorne G, Thomas M.— Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow. *Br J Anaesth*, 2002, **89**, 446-451.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J.P. Lecoq, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège, Université de Liège, B-4000 Liège, Belgique.  
Email : jplecoq@chu.ulg.ac.be

163

### USE OF CONTINUOUS PERIPHERAL BLOCKADE IN THE TREATMENT OF COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME (CRPS): PRELIMINARY REPORT IN SEVEN PATIENTS

J.-P. Lecoq, S. Teuwis, M.-E. Faymonville, J.-F. Brichant, R. Fontaine  
*Anesthesiology, CHU Liège, Liège, Belgium.*

**Background and aim:** Complex regional pain syndrome (CRPS) can alter patients' quality of life as it is associated with severe pain and mobility limitation. Physiotherapy is considered as a cornerstone in the treatment, but its efficacy is often limited by pain. Therefore, in 7 consecutive CRPS patients in which satisfactory analgesia was not achieved with oral medications, we assessed the effect of a temporary adjunction of a perineural local anaesthetics infusion to physiotherapy on residual pain, 3 months after the cessation of the nerve blockade.

**Methods:** In this prospective study, 7 consecutive consenting patients (4 females-3 males, age: 36 years-range: 20-61) were included. Each patient fulfilled the 1994 IASP criteria (type I: n = 6, type II: n = 1). There were 03 CRPS of the upper limb and 4 of the lower limb. Mean CRPS symptoms duration was 11 months (range: 4-24). Continuous peripheral blockade (4 sciatic, 2 infraclavicular and one interscalenic) via an indwelling catheter was provided during 7 days (range: 5-14) using ropivacaine 0.2%. Intensive painless physiotherapy (VAS < 2cm) was delivered. VAS pain score (cm) was recorded before blockade and 3 months after cessation of local anaesthetics infusion.

**Results:** Pain was reduced in all patients (Fig. 1). Mean VAS pain score was reduced from 7 cm (range: 5-9) to 2.5 cm (range: 0-8) ( $p = 0.0019$ , *t*-test). The least improvement occurred in the CRPS type II patient. No complication was observed.

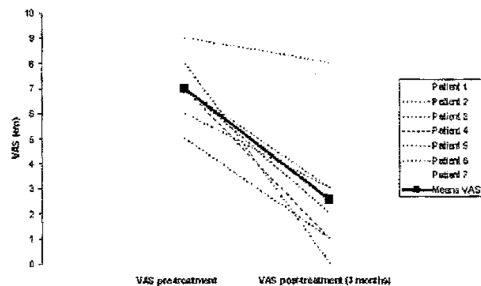


FIGURE 1. VAS before and 3 months after the cessa.

**Conclusion:** The adjunction of temporary local anaesthetics perineural infusion to intensive painless physiotherapy improves the long term outcome of CRPS patients. Our results are in agreement with previous case-reports.<sup>1</sup>

#### REFERENCE

1. Mak, et al. *Acta Anaesth Scand.* 2003;47:94.



*The effect of anaesthetic technique on the incidence of Complex Regional Pain Syndrome after surgical hand fracture : Retrospective approach.* B. LEJEUNE<sup>1</sup>, S. TEUWIS<sup>1</sup>, J. P. LECOQ<sup>1</sup>, M. LAMY<sup>1</sup>, A. CARLIER<sup>2</sup>, J. P. DELEUZE<sup>2</sup>, P. MASSAGÉ<sup>2</sup>, R. FONTAINE<sup>1</sup>. Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine<sup>1</sup>, University Hospital, University of Liège, 4000 Liège, Belgium ; Service of Hand Surgery<sup>2</sup>, University Hospital, University of Liège, 4000 Liège, Belgium.

#### Background

The complex regional pain syndrome (CRPS) describes a syndrome of pain, sudomotor, and / or vasomotor instability. It occurs in an extremity after any type of injury, or even spontaneously. Despite increasing research interest, little is known regarding what might be the optimal perioperative treatment strategy for preventing the occurrence of this syndrome after surgery (1). We investigated retrospectively whether the anaesthetic technique affected the incidence of postoperative CRPS using different anaesthetic techniques : intravenous regional anaesthesia (IVRA group), regional block anaesthesia (RA group) and general anaesthesia (GA group) for surgical treatment of hand fracture.

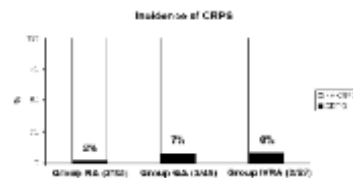
#### Methods

We reviewed medical records from patients ASA physical status I-III undergoing surgery for hand fracture between 2005 and 2007. The anaesthetic technique used was based on surgeon, anaesthesiologist, and patient preferences. GA was induced with propofol and sufentanil, and maintained with N<sub>2</sub>O and sevoflurane. IVRA were established using 40 ml of lidocaine 0.5% ± Clonidine 150 µgr. Ropivacaine 0.5% ± Clonidine 150 µgr was used for wrist (8 ml) or axillary block (30ml). The diagnosis of CRPS was based on the IASP (International Association for the Study of Pain) criteria (2) and confirmed by scintigraphy. Demographic data and tourniquet time were evaluated by analysis of variance. The incidence of CRPS and gender repartition in each group was compared with the Fisher's exact test with significance  $p < 0.05$ .

#### Results

We compared the medical reviews of 158 patients enrolled in our study (46 in group GA, 85 in group RA, 27 in group IVRA). Demographic data were similar between groups. Tourniquet time was significantly lower in the RA ( $27 \pm 35$  min) group when compared to the GA ( $36 \pm 38$  min) and the IVRA ( $47 \pm 17$  min) groups. 2 patients in group IVRA (8%), 3 in group GA (7%) and

2 in group RA (2%) developed clinical and scintigraphy criteria for CRPS. RA anaesthesia was associated with a non significant reduction of incidence of CRPS compared to IVRA technique (odds ratio : 0.28 – 95% CI : 0.04-2.25), or GA technique (odds ratio : 0.34 – 95% CI : 0.05-2.15). GA or IVRA techniques are associated with equivalent risk of CRPS (odds ratio : 1.14 – 95% CI : 0.18-7.34). Age, weight and sex have no influence on the risk of CRPS. Tourniquet time was significantly lower in group RA compared to group of patient developing CRPS ( $61 \pm 51$  min).



#### Discussion

Notwithstanding the limitations of this retrospective approach, we observed a non significant tendency in favour of RA technique. This result is in agreement with previous study (3). Differences with this work<sup>3</sup> are explained by the definition of CRPS and the higher incidence of this syndrome after this specific surgery (fasciectomy for Dupuytren's contracture). So this can be used a starting point for a prospective randomised study. Nevertheless others factors, not including anaesthesia technique are related to the incidence of CRPS. Regarding to our results, we could not exclude the tourniquet time as a risk factor of CRPS.

#### References

1. Reuben S. S., ANESTHESIOLOGY, **101**, 1215-1242, 2004.
2. Harden R. N., PAIN MED., **8**, 326-331, 2007.
3. Reuben S. S., ANESTH. ANALG., **102**, 499-503, 2006.

## EFFECT OF ADRENERGIC STIMULATION ON CUTANEOUS MICROCIRCULATION IMMEDIATELY AFTER SURGICAL ADVENTITIECTOMY IN A RAT SKIN FLAP MODEL

JEAN-PIERRE H. LECOQ, M.D.,<sup>1\*</sup> JEAN L. JORIS, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> XAVIER P. NELISSEN, M.D.,<sup>2</sup> MAURICE L. LAMY, M.D.,<sup>1</sup> and OLIVIER Y. HEYMANS, M.D., Ph.D.<sup>2†</sup>

Chronic sympathetic denervation leads to the development of supersensitivity to adrenergic agents. Free flap surgery results in the disruption of the autonomic nerve fibers running along the anastomosed vessels. We therefore investigated the early effect of surgical sympathectomy on the reactivity of cutaneous microcirculation challenged to adrenergic agents. Two epigastric flaps were elevated and exposed in 15 rats. On the right flap (Side A), a circular adventitiectomy of the feeder vessels was realized to provide surgical sympathectomy. On the left flap (Side N), vessels were kept intact. The following drugs were then given intravenously successively: phenylephrine (10 and 15  $\mu\text{g kg}^{-1}$ ), norepinephrine (10  $\mu\text{g kg}^{-1}$ ), prazosin (1  $\text{mg kg}^{-1}$ ) followed by norepinephrine (10  $\mu\text{g kg}^{-1}$ ). Cutaneous microcirculation was assessed using Laser-Doppler Flowmeters simultaneously on the two flaps after each drug administration. Mean arterial pressure was also measured. On side N, phenylephrine and norepinephrine resulted in a transient increase in cutaneous microcirculation followed by a more prolonged reduction. On side A, only the initial increase was observed, which was greater and longer as compared with side N, and paralleled the increase in mean arterial pressure. After prazosin pre-treatment, norepinephrine produced a transient increase in cutaneous microcirculation similar on both sides, and parallel to the changes in arterial pressure. No decrease in cutaneous microcirculation was observed. Immediately after surgical adventitiectomy, the vasoconstriction produced by  $\alpha$ -adrenergic agents is prevented. No denervation-induced hypersensitivity is observed. Surgical sympathectomy might protect cutaneous flaps from vasoconstriction induced by endogenous catecholamines release. © 2008 Wiley-Liss, Inc. *Microsurgery* 28:480–486, 2008.

**F**ree flap viability relies on adequate vascularization. The permeability of the vascular anastomoses depends on surgical and patient's factors. Furthermore vasoconstriction must be prevented. Free flap surgery results in the disruption of the autonomic nerves running around the feeder vessels of the flap. The effect of this surgical sympathectomy is controversial.

On one hand, sympathectomy may reduce vascular tone and improve microcirculation, as demonstrated in animal works<sup>1</sup> or in free flap surgery.<sup>2,3</sup> Accordingly, periarterial and peripheral sympathectomy performed for refractory pain and ulceration of the hand improve its vascularization.<sup>4</sup> Thoracic or lumbar surgical sympathectomy increases blood flow in the corresponding limb.<sup>5,6</sup> Finally, epidural anesthesia with local anesthetics which blocks the spinal sympathetic system improves perfusion in the blocked area,<sup>7–11</sup> even in case of compromised circulatory conditions.<sup>12</sup>

On the other hand, experimental studies<sup>13–15</sup> and clinical observations<sup>16</sup> suggest that denervation supersensitivity can develop after sympathectomy, leading to excessive vasoconstriction in response to catecholamine. The

development of this supersensitivity requires time, but its actual timing is not clearly defined, varying from 48 hours to 2 weeks.<sup>13–15</sup> The underlying receptor, post-receptor and/or contractile mechanisms are yet to be identified. In clinical studies, long-term (1 year) effects of sympathectomy are controversial, providing this technique with limited role in the treatment of critical limb ischemia.<sup>17</sup>

The opposite changes of cutaneous microcirculation reported after sympathectomy may be time-dependent.<sup>13</sup> Whereas vasodilatation would occur early after sympathectomy, the development of denervation supersensitivity to adrenergic agents might require more time. We therefore tested the hypothesis that surgical adventitiectomy prevents vasoconstriction produced by adrenergic agents in the sympathectomized area in the early postoperative period. This study was carried-out on epigastric flaps in rats.

### MATERIALS AND METHODS

#### Animals

After approval of our Institution Ethic Animal Committee, 15 Wistar rats of either sex (weight: 215–400 g), fed with standard laboratory chow and free access to drinking water, housed in an animal facility with a controlled environment, were used for our study. Anesthesia was induced using ether sponges in a closed box. Then 60  $\text{mg kg}^{-1}$  pentobarbital sodium (Nembutal, Abbott Laboratories) was given intraperitoneally. Supplements of 20  $\text{mg kg}^{-1}$  intraperitoneal pentobarbital sodium were

<sup>1</sup>Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, University Hospital, University of Liège, B-4000 Liège, Belgium

<sup>2</sup>Service of Maxillofacial and Plastic Surgery, CHU Liège, University Hospital, University of Liège, B-4000 Liège, Belgium

<sup>†</sup>Olivier Y. Heymans (1968–2006).

\*Correspondence to: Jean Pierre Lecoq, M.D., Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHU Liège, Domaine du Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgium. E-mail: jplecoq@chu.ulg.ac.be

Received 18 January 2008; Accepted 22 April 2008

Published online 11 July 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/micr.20528

injected if necessary. At the end of the experimentation, animals were sacrificed by overdose of pentobarbital sodium.

### Surgical Procedures

After induction of anesthesia, right and left groins were shaved and draped. Two  $4 \times 4$  cm island skin flaps were created in the groin area and based on the right and the left inferior epigastric vascular pedicles. Muscle perforators and epigastric skin nerves were divided. A microscopic (Zeiss, Germany) circular adventitial resection of the nutritional artery and vein was realized on the right side under magnification ( $6\times$  to  $32\times$ ) (Side A). Three millimeters of the perivascular sheath were removed. Based on previous studies,<sup>1,18,19</sup> such an adventitiectomy provides an effective denervation of the sympathetic nervous system. The vascular pedicle was kept intact on the opposite side (Side N).

A 24-gauge catheter was inserted in the right external jugular vein by denudation technique. An intravenous infusion of Hartmann<sup>®</sup> solution ( $8 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) was started. The external carotid artery was cannulated using a 24-gauge catheter to measure arterial pressure. After vessels cannulation, flaps were reexamined during 5 min to ensure adequate viability. The duration of the entire surgical procedures lasted for about 40 min. In case of damage to the vessels or the flaps, or of major bleeding during vessels cannulation, or rat's death during surgery or experimentation, animals were excluded.

### Measurements

Cutaneous microcirculation of the flaps was assessed using a Laser-Doppler Flowmeter technique (LDF).<sup>20–22</sup> Two fiberoptic light guides (Probe 407<sup>®</sup>, Perimed, Stockholm, Sweden) connected to LDF (Periflux 5010<sup>®</sup> Laser Doppler Perfusion Monitoring Unit with two Laser-Doppler Units, Perimed, Stockholm, Sweden) were applied, with a miniholder (PH 07-4<sup>®</sup>, Perimed, Stockholm, Sweden) and adhesive strips (PF 105-3<sup>®</sup>, Perimed, Stockholm, Sweden), simultaneously on the internal surface of each flap  $\sim 1.5$ -cm away from the feeding pedicles. The probes were moved on the flaps until an appropriate signal was obtained. This probe was designed for skin perfusion evaluation.<sup>23</sup> Laser Doppler flowmetry technique expresses perfusion in terms of red blood cells flux by measuring the phase shift of reflected of Laser light ( $632.8 \text{ nM}$ ) induced by red cells moving in the vessels. The Laser Doppler is not calibrated to measure absolute blood flow due to variable optical properties of different tissues. It indicates microcirculation in term of measurements of "perfusion units" (PU), arbitrary defined by the manufacturer, which convert the variations in wave length in a number, and so have no direct unit. LDF data

were analyzed using Perisoft<sup>®</sup> software for Windows 2000 (Perimed, Stockholm, Sweden). Baseline PU value was defined as the mean value during 1 min before each drug injection. After each drug administration LDF data were continuously recorded for 360 seconds. In case of increase or decrease of PU after drugs injection, these variations were characterized by their duration (expressed in seconds) and magnitude (expressed in percent of baseline value). Baseline was zeroed before each treatment. LDF curves were then recorded and averaged after the administration of each drug.

Mean arterial pressure (MAP) was measured every 15 seconds on Datex A/S 3<sup>®</sup> Monitor (Datex, Helsinki, Finland).

### Experimental Protocols

The effects of different vasoconstrictors on the cutaneous microcirculation of the flaps were assessed. The following drugs were tested:  $10$  and  $15 \mu\text{g kg}^{-1}$  phenylephrine, an  $\alpha 1$ -adrenergic agonist;  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  norepinephrine, an  $\alpha 1$ -adrenergic agent; and  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  norepinephrine given 10 min after the administration of  $1 \text{ mg kg}^{-1}$  prazosin, an  $\alpha 1$ -adrenergic antagonist. These different drugs were administered intravenously and successively at 10-min intervals. Timing and doses were selected on the basis of previous studies.<sup>24,25</sup> Prazosin was used because of its affinity for all the  $\alpha$ -receptors in rats<sup>26</sup> and its half life, longer than those of the administered vasoconstrictors.

### Statistical Analysis

Duration and magnitude of PU variations are expressed as means with 95% confidence interval (CI). Variables from sides A and N (magnitude expressed in percentage of baseline PU value and duration expressed in seconds) were compared using Wilcoxon matched-pairs signed rank test (Instat<sup>®</sup> software, version 3.00, 32 bits for Windows 95/NT, GraphPad Software, San Diego, CA). Same test was used to compare the duration of PU increase on side A or N and the duration of MAP increase. Statistical significance was assumed at  $P < 0.05$ .

### RESULTS

Fifteen rats were included in this study. The averaged changes in cutaneous microcirculation and in MAP resulting from the administration of each drug are presented in Figures 1–5. Characteristics of these variations (durations and percentage of positive or negative variations from baseline value) are summarized in Table 1.

Intravenous administration of phenylephrine resulted in an increase in MAP (Figs. 1a and 2a). A biphasic

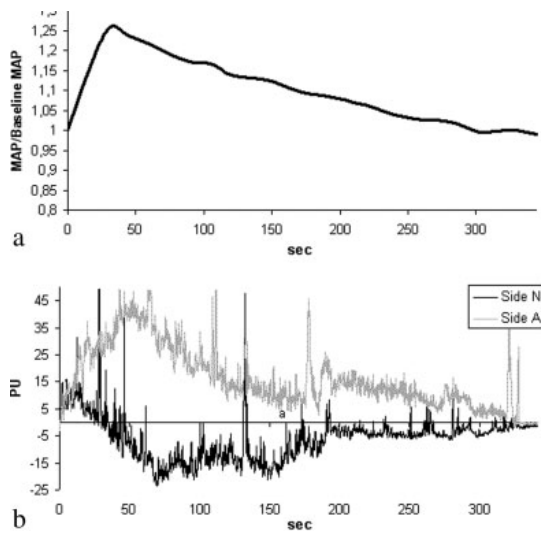


Figure 1. Changes in mean arterial pressure (MAP) over time expressed as the ratio of MAP over baseline MAP (a); changes in cutaneous microcirculation expressed in perfusion unit (PU) over time (b) after the administration of  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  phenylephrine. The curves shown are the average of all the individual curves after each treatment. Side N (dark curves) = side with intact pedicle; Side A (pale curves) = side with adventitiectomy.

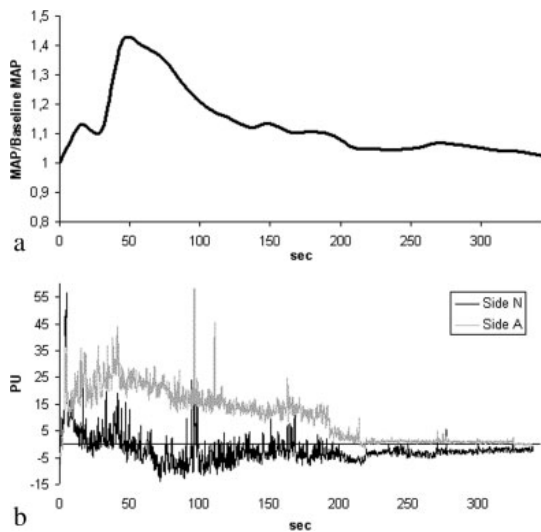


Figure 2. Changes in mean arterial pressure (MAP) over time expressed as the ratio of MAP over baseline MAP (a); changes in cutaneous microcirculation expressed in perfusion unit (PU) over time (b) after the administration of  $15 \mu\text{g kg}^{-1}$  phenylephrine. The curves shown are the average of all the individual curves after each treatment. Side N (dark curves) = side with intact pedicle; Side A (pale curves) = side with adventitiectomy.

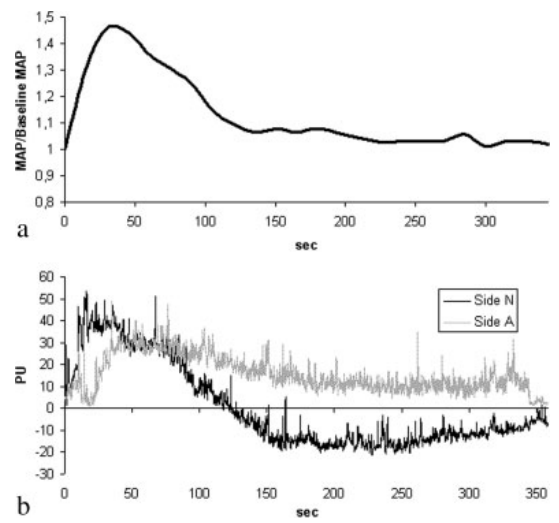


Figure 3. Changes in mean arterial pressure (MAP) over time expressed as the ratio of MAP over baseline MAP (a); changes in cutaneous microcirculation expressed in perfusion unit (PU) over time (b) after the administration of  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  norepinephrine. The curves shown are the average of all the individual curves after each treatment. Side N (dark curves) = side with intact pedicle; Side A (pale curves) = side with adventitiectomy.

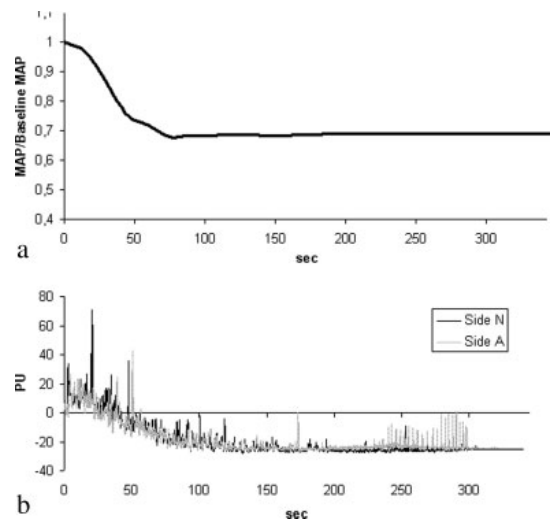


Figure 4. Changes in mean arterial pressure (MAP) over time expressed as the ratio of MAP over baseline MAP (a); changes in cutaneous microcirculation expressed in perfusion unit (PU) over time (b) after the administration of  $1 \text{mg kg}^{-1}$  prazosin. The curves shown are the average of all the individual curves after each treatment. Side N (dark curves) = side with intact pedicle; Side A (pale curves) = side with adventitiectomy.

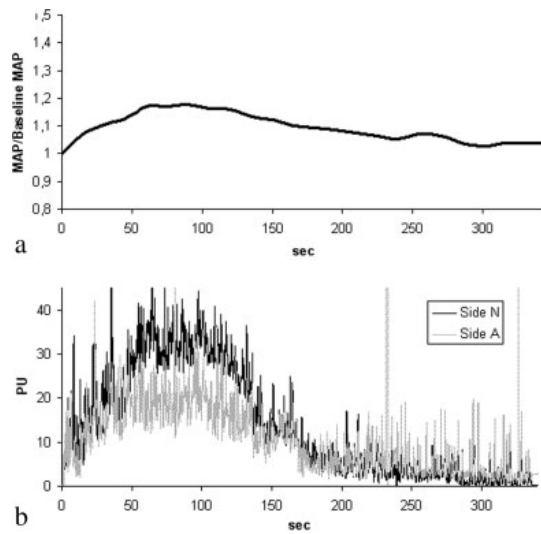


Figure 5. Changes in mean arterial pressure (MAP) over time expressed as the ratio of MAP over baseline MAP (a); changes in cutaneous microcirculation expressed in perfusion unit (PU) over time (b) after the administration of  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  norepinephrine given 10 min after the administration of  $1 \text{ mg kg}^{-1}$  prazosin. The curves shown are the average of all the individual curves after each treatment. Side N (dark curves) = side with intact pedicle; Side A (pale curves) = side with adventitiectomy.

change in PU was recorded on side N: a short initial increase in PU was followed by a more prolonged decrease in PU (Figs. 1b and 2b). After adventitiectomy (side A), phenylephrine only produced an increase in PU (Figs. 1b and 2b). This increase was longer ( $P < 0.05$ ) and greater ( $P < 0.05$ ) than that recorded on side N (Table 1). The increases in MAP and PU on side A had similar time courses.

Norepinephrine  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  resulted in similar changes in MAP (Fig. 3a) and PU (Fig. 3b) with similar pattern as phenylephrine. The increase in PU was again more prolonged on side A than on side N, but the magnitude of these increases were similar on both sides (Table 1).

After prazosin administration, MAP significantly decreased (Fig. 4a). After a short increase, PU significantly decreased on both sides (Fig. 4b). No significant differences in PU were observed between each side up to 360 seconds after prazosin. PU decreased to 70% (CI 95% :-37; -21) on side A and 68% (CI 95% :-40; -22) on side N ( $P > 0.05$ ) after prazosin injection.

Administration of norepinephrine 10 min after prazosin resulted in a slight increase in MAP (Fig. 5a). The combination of these two drugs resulted in a similar increase in PU on both sides (Fig. 5b). No secondary decrease was detected on either side (Table 1).

## DISCUSSION

Our data demonstrate that adventitiectomy of the vessels feeding a cutaneous flap prevents locally the vasoconstriction produced by an  $\alpha$ -adrenoreceptor agonist given intravenously early after surgery. This effect of this adventitiectomy is similar to that resulting from intravenous pretreatment with an  $\alpha$ -adrenoreceptor antagonist.

Administration of phenylephrine and norepinephrine produced a peripheral vasoconstriction that resulted in an increase in MAP. Accordingly, the cutaneous perfusion decreases in the intact flap. This effect is mediated by  $\alpha$ -adrenergic stimulation as evidenced by its prevention by pretreatment with prazosin, an  $\alpha$ -adrenoreceptor antagonist. However, immediately after the administration of these drugs a short significant increase in cutaneous perfusion preceded a more prolonged decrease. This initial increase might be secondary to an increase in cardiac output or in systemic pulse pressure. Later the vasoconstriction induced by the  $\alpha$ -adrenoreceptor agonists counteracted this increase in cutaneous perfusion. Furthermore, our dose of norepinephrine might result in some  $\beta$ -adrenergic stimulation as suggested by the increase in cutaneous perfusion and MAP observed despite the blockade of the  $\alpha$ -adrenergic properties of norepinephrine by prazosin. This  $\beta$ -adrenergic effect might explain the greater initial increase in perfusion recorded after norepinephrine as compared with phenylephrine.

After adventitiectomy, administration of  $\alpha$ -adrenergic agonists does not produce vasoconstriction. Parallelism between arterial pressure and total flap blood flow during systemic administration of phenylephrine was reported by others<sup>27</sup> in a porcine model of musculocutaneous free flap. However in case of local administration of phenylephrine, vasoconstriction occurs, probably due to the higher concentrations of the drug reached in the flap. Similarly systemic phenylephrine has no vasoconstrictive effect on radial artery harvested for coronary artery bypass surgery.<sup>28</sup> Rather the increase in MAP secondary to phenylephrine administration improves blood flow through this radial artery. The improved microcirculation in the toe secondary to digital blocks is not affected by smoking, associated with elevated circulating levels of norepinephrine and vasopressin.<sup>29</sup> Similar findings were reported when vessels of a free-flap were anastomosed to vessels vasodilated by epidural anesthesia. In this case, sympathectomy induced by regional anesthesia decreases MAP, cardiac output, and subsequently microcirculation in the flap. All these variables are however improved after restoring MAP using phenylephrine infusion whereas no peripheral vasoconstriction was observed.<sup>30</sup> The reduced responsiveness of vessels after vasodilatation secondary to adventitiectomy is consistent with clinical observations of resistance to the action of adrenergic

**Table 1.** Characteristics of PU Variations After Administration of Different Vasoactive Drugs

	Control intact side (Side N)				Adventicectomy (Side A)	
	PU positive variation		PU negative variation		PU positive variation	
	Duration (sec)	Magnitude (% baseline PU value)	Duration (sec)	Magnitude (% baseline PU value)	Duration (sec)	Amplitude (% baseline PU value)
10 µg kg <sup>-1</sup> phenylephrine	47 (21–72)	129 (109–149)	120 (80–160)	65 (52–78)	152* (104–199)	160** (135–185)
15 µg kg <sup>-1</sup> phenylephrine	69 (23–115)	128 (112–145)	125 (69–180)	74 (65–85)	217*** (170–265)	165*** (144–186)
10 µg kg <sup>-1</sup> noradrenaline	115 (81–148)	184 (146–222)	218 (155–281)	66 (54–74)	317*** (268–367)	179 (163–195)
10 µg kg <sup>-1</sup> noradrenaline after prazosin	195 (148–241)	173 (141–205)	None	None	219 (167–171)	157 (131–183)

Data are means (CI 95%).

PU = Perfusion unit.

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  as compared to the variation in the same direction on the intact side.

drugs in case of sympatholysis secondary to locoregional anesthesia. Large doses of phenylephrine are recommended to treat hypotension after spinal anesthesia in obstetrics.<sup>31</sup> In these circumstances, these large doses have however no deleterious effect on the vascularization of the foeto-placental unit.

The exact mechanism underlying the prevention of effects of drugs acting downstream of the site of adventitiectomy is not known, and is not established by our study. On one hand, a potential explanation could be that the drug-induced vasoconstriction of previously vasodilated vessels by adventitiectomy resulted in insufficient reduction in local blood vessels diameter to significantly altered cutaneous microcirculation. Furthermore, because the feeding vessels remained sufficiently dilated on side A the increase of MAP improved cutaneous microcirculation in a parallel fashion. On the contrary, the  $\alpha$  vasoconstrictive effect of the drugs on vessels from side N with normal vascular tone resulted in reduced local blood flow and cutaneous microcirculation. Accordingly, larger doses of phenylephrine, such as those injected locally in the flap in another study,<sup>27</sup> alter cutaneous microcirculation, suggesting preserved reactivity of the vessels. On the other hand, shear stress of blood vessels exposed to pulsatile flow resulted in secretion of several endothelium-derived vasoconstrictive factors.<sup>32</sup> Vasodilation secondary to sympatholysis by reducing shear stress may affect the secretion of these endothelium factors. Kellogg<sup>33</sup> reviewed the role of others sympathetically released neurotransmitters (like ADP or neuropeptide Y) that could potentiate the vasoconstrictive effect of the norepinephrine. Therefore the potential contribution of these neurotransmitters could be prevented by adventitiectomy on the side A leading to improved microcirculation.

Our model, derived from the work of Smith et al.,<sup>18</sup> Sagi et al.,<sup>19</sup> and Pollock et al.,<sup>1</sup> has some limitations. Differences detected between the two sides may result

from the inability to measure the perfusion exactly on symmetrical area at each side. We therefore used perfusion unit expressed as percent of initial value to assess cutaneous blood flow. Furthermore, repeated stimulations of peripheral adrenergic receptors may result in reduced responsiveness depending on the number of exposures and/or on accumulation of the tested stimulating agents. In our experiment, repeated stimulations of  $\alpha$ -adrenergic receptors are inevitable. To reduce their number and the risk of tachyphylaxis, cutaneous perfusion was assessed simultaneously on both sides. To reduce the risk of drug accumulation, each drug assessment was performed 10 min after recovery of baseline conditions at the end of the previous test. This corresponds to more than two times the interval described by Nava et al.<sup>25</sup> and Ohyama and Yamaguchi<sup>24</sup> who showed that no pharmacodynamic effect persisted maximum 4 min after the interruption of the administration of these  $\alpha$ -adrenergic agents. The risk of tachyphylaxis appears therefore unlikely with these short-lived drugs in our experiments. We nevertheless did not compare data from nonsimultaneous stimulation. Denervation may result in the release of stored norepinephrine from nerve terminals, potentially leading to changes in local perfusion. Accordingly, a transient vasoconstriction was reported immediately after adventitiectomy.<sup>34–36</sup> We therefore waited for 30 min before the measurements of cutaneous perfusion to avoid the potential confounding effect of an initial transient release of norepinephrine. As a consequence, adventitiectomy actually prevented vasoconstriction and improved peripheral vascularization. The timing of our protocol avoided also the hypersensitivity to sympathomimetic agents developing after denervation, since it requires at least 2 days in rat models.<sup>13–15</sup> Surgical denervation of the vessels feeding a flap is known to result in local vasodilatation.<sup>1,37</sup> However in our model, complete denervation of the vessels cannot be ascertained. The only way to ensure a complete denervation of feeding vessels of a flap is to realize a complete transsec-

tion followed by vessels reanastomosis. The changes in vascular reactivity secondary to ischemia-reperfusion phenomenon, combined to the risk of flap failure, led us to select our model with no clamping. Finally, local and systemic acidosis can develop in response to local vasoconstriction and hypoventilation secondary to general anesthesia in nonmechanically ventilated rats. Acidosis can affect the vascular responsiveness to intravenous  $\alpha$ -adrenergic agents. Different responses of  $\alpha$ -adrenergic receptors subtypes to acidosis have been reported, the  $\alpha$ -2 adrenoceptor subtype being the most sensitive.<sup>38</sup>  $\alpha$ -2 adrenergic receptors mediate to a great extent vasoconstriction in rat skin. However,  $\alpha$ -1 adrenoceptors have also some effect.<sup>39</sup> Reduced responsiveness secondary to acidosis might have decreased vasoconstriction in the flap of side A. We do not think this interaction affected our results. Indeed, although  $\alpha$ -2 adrenoceptors are activated by norepinephrine and not phenylephrine, similar qualitative results were observed with these two drugs. This rather suggests a significant contribution of  $\alpha$ -1 adrenoceptors in mediating peripheral vasoconstriction in our model, as demonstrated by Kakizoe et al.<sup>39</sup>

Surgery results in stress response.<sup>40</sup> The latter includes the activation of the sympathetic system and subsequently the release of adrenaline and norepinephrine. Increase in plasma concentrations of norepinephrine, secondary to surgical (for example, incision, etc.)<sup>41</sup> and anesthetic stimuli (for example, intubation, etc.)<sup>42</sup> reduces skin blood flow assessed by LDF technique. This vasoconstriction could be worsened by denervation supersensitivity and compromise free flap viability. As suggested by our study, adventitiectomy might protect the microcirculation of the flaps from the potentially deleterious vasoactive effect of surgery-induced as well as anesthesia-induced stress response.

## CONCLUSIONS

We reported in rat that adventitiectomy of the vessels feeding a cutaneous flap, known to produce vasodilatation, also protects the peripheral microcirculation from the vasoconstrictive effects of  $\alpha$ -adrenergic agents. The duration of this positive effect is not determined by our study which focused on the early postoperative period. These effects might be particularly beneficial in case of reconstructive plastic surgery with "pediculated" or free flaps. This needs however to be confirmed in human study.

## REFERENCES

- Pollock DC, Li Z, Rosencrance E, Krome J, Koman LA, Smith TL. Acute effects of periarterial sympathectomy on the cutaneous microcirculation. *J Orthop Res* 1997;15:408-413.
- Lorenzetti F, Salmi A, Ahovuo J, Tukiainen E, Asko-Seljavaara S. Postoperative changes in blood flow in free muscle flaps: A prospective study. *Microsurgery* 1999;19:196-199.
- Lorenzetti F, Ahovuo J, Suominen S, Salmi A, Asko-Seljavaara S. Color Doppler ultrasound evaluation of hemodynamic changes in free tram flaps and their donor sites. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2002;36:202-206.
- Koman LA, Smith BP, Pollock FE Jr, Smith TL, Pollock D, Russell GB. The microcirculatory effects of peripheral sympathectomy. *J Hand Surg [Am]* 1995;20:709-717.
- Crandall CG, Meyer DM, Davis SL, Dellaria SM. Palmar skin blood flow and temperature responses throughout endoscopic sympathectomy. *Anesth Analg* 2005;100:277-283.
- Greenstein D, Brown TF, Kester RC. Assessment of chemical lumbar sympathectomy in critical limb ischemia using thermal imaging. *Int J Clin Monit Comput* 1994;11:31-34.
- Sielenkammer AW, Eicker K, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. *Anesthesiology* 2000;93:844-851.
- Lazar G, Kaszaki J, Abraham S, Horvath G, Wolfard A, Szentpali K, Paszt A, Balogh A, Boros M. Thoracic epidural anesthesia improves the gastric microcirculation during experimental gastric tube formation. *Surgery* 2003;134:799-805.
- Kabon B, Fleischmann E, Treschan T, Taguchi A, Kapral S, Kurz A. Thoracic epidural anesthesia increases tissue oxygenation during major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:1812-1817.
- Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandratsits O, Weinstabl C, Lehofer F. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg* 1999;88:402-406.
- Valley MA, Bourke DL, Hamill MP, Raja SN. Time course of sympathetic blockade during epidural anesthesia: Laser Doppler flowmetry studies of regional skin perfusion. *Anesth Analg* 1993;76:289-294.
- Schwarte LA, Picker O, Hohne C, Fournell A, Scheeren TW. Effects of thoracic epidural anesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. *Br J Anaesth* 2004;93:552-559.
- Banbury J, Siemionow M, Porvasnik S, Petras S, Zins JE. Muscle flaps' triphasic microcirculatory response to sympathectomy and denervation. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:730-737.
- Rizzoni D, Perlini S, Mircoli L, Porteri E, Franzelli C, Castellano M, Agabati RE, Ferrari AU. Enhanced vascular reactivity in the sympathectomized rat: Studies in vivo and in small isolated resistance arteries. *J Hypertens* 2000;18:1041-1049.
- Godden DR, Little R, Weston A, Greenstein A, Woodward RT. Catecholamine sensitivity in the rat femoral artery after microvascular anastomosis. *Microsurgery* 2000;20:217-220.
- Bickel A, Axelrod FB, Schmelz M, Marthol H, Hilz MJ. Dermal microdialysis provides evidence for hypersensitivity to noradrenaline in patients with familial dysautonomia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:299-302.
- Holiday FA, Barendregt WB, Slappendel R, Crul BJ, Buskens FG, van der Vliet JA. Lumbar sympathectomy in critical limb ischemia: Surgical, chemical or not at all? *Cardiovasc Surg* 1999;7:200-202.
- Smith TL, Koman LA, Gordon ES, Holden MB, Smith BP. Effects of peripheral sympathectomy on thermoregulatory vascular control in the rabbit ear. *Microsurgery* 1998;18:129-136.
- Sagi A, Ferder M, Yu HL, Strauch B. The rat groin flap: Can it survive on the epigastric nerve blood supply alone? *J Reconstr Microsurg* 1986;2:163-164.
- Watkins D, Holloway GA Jr. An instrument to measure cutaneous blood flow using the Doppler shift of laser light. *IEEE Trans Biomed Eng* 1978;25:28-33.
- Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature* 1975;254:56-58.
- Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Holloway GA Jr, Keiser HR, Bowman RL. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol* 1977;232:H441-H448.
- Jakobsson A, Nilsson GE. Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser-doppler flowmetry. *Med Biol Eng Comput* 1993;31:301-307.

24. Ohyama N, Yamaguchi S. Effects of phenylephrine and prazosin on axial movement of the rat incisor and arterial blood pressure. *Jpn J Pharmacol* 1999;80:271–274.
25. Nava E, Rodriguez F, Moreno C, Llinas MT, Salazar FJ. Release of nitric oxide after acute hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:444–450.
26. Zacharia J, Hillier C, MacDonald A. Alpha1-adrenoceptor subtypes involved in vasoconstrictor responses to exogenous and neurally released noradrenaline in rat femoral resistance arteries. *Br J Pharmacol* 2004;141:915–924.
27. Banic A, Krejci V, Erni D, Wheatley AM, Sigurdsson GH. Effects of sodium nitroprusside and phenylephrine on blood flow in free musculocutaneous flaps during general anesthesia. *Anesthesiology* 1999;90:147–155.
28. Skubas N, Barner HB, Apostolidou I, Lappas DG. Phenylephrine to increase blood flow in the radial artery used as a coronary bypass conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:687–692.
29. Wigoda P, Netscher DT, Thornby J, Yip B, Rappaport N. Vasoactive effects of smoking as mediated through nicotinic stimulation of sympathetic nerve fibers. *J Hand Surg [Am]* 1995;20:718–724.
30. Banic A, Krejci V, Erni D, Petersen-Felix S, Sigurdsson GH. Effects of extradural anesthesia on microcirculatory blood flow in free latissimus dorsi musculocutaneous flaps in pigs. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:945–955.
31. Riley ET. Editorial I: Spinal anesthesia for caesarean delivery: Keep the pressure up and don't spare the vasoconstrictors. *Br J Anaesth* 2004;92:459–461.
32. Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech* 2005;38:1949–1971.
33. Kellogg DL Jr. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol* 2006;100:1709–1718.
34. Jurell G, Hjemdahl P, Fredholm BB. On the mechanism by which antiadrenergic drugs increase survival of critical skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:518–525.
35. Ceviker N, Keskil S, Ercan ZS, Uluoglu O, Baykaner K, Alp H. Pharmacological and pathophysiological effects of periadventitial stripping on immediate and subacute postoperative vasoconstriction in guinea pigs. *Neurosurg Rev* 1997;20:45–50.
36. Siemionow M, Andreasen T, Chick L, Lister G. Effect of muscle flap denervation on flow hemodynamics: A new model for chronic in vivo studies. *Microsurgery* 1994;15:891–894.
37. Hynes W. The blood-vessels in skin tubes and flaps. *Br J Plast Surg* 1950;3:165–175.
38. McGillivray-Anderson KM, Faber JE. Effect of acidosis on contraction of microvascular smooth muscle by alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. Implications for neural and metabolic regulation. *Circ Res* 1990;66:1643–1657.
39. Kakizoe E, Kobayashi Y, Shimoura K, Hattori K, Jidoi J. Spectrophotometric study of  $\alpha$ -adrenoceptors affecting microcirculation of rat skin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:421–427.
40. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109–117.
41. Mikasa H, Sakuragi T, Higa K, Yasumoto M. Skin blood flow and plasma catecholamine concentrations during removal of a pheochromocytoma in a child. *Br J Anaesth* 2004;92:757–760.
42. Mashimo T, Zhang P, Kamibayashi T, Inagaki Y, Ohara A, Yamatodani A, Yoshiya I. Laser Doppler skin blood flow and sympathetic nervous responses to surgical incision during halothane and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1997;85:291–298.



## Norepinephrine and ephedrine do not counteract the increase in cutaneous microcirculation induced by spinal anaesthesia

J.-P. H. Lecoq\*, J.-F. Brichant, M. L. Lamy and J. L. Joris

Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, CHU de Liège, Domaine du Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgium

\* Corresponding author. E-mail: jplecoq@chu.ulg.ac.be

### Key points

- This study evaluated the effects of i.v. norepinephrine and ephedrine on blood flow to skin in patients undergoing spinal anaesthesia.
- Subarachnoid block resulted in moderate hypotension and increased skin blood flow to the blocked area.
- Norepinephrine or ephedrine treated the hypotension, and further increased skin blood flow in the blocked area.
- Norepinephrine or ephedrine does not counteract improved perfusion of the skin induced by spinal anaesthesia.

**Background.** Neuraxial anaesthesia improves tissue perfusion and tissue oxygen tension. Vasodilation induced by this technique may result in hypotension requiring the administration of vasoactive drugs. The use of peripheral vasoconstrictors might counteract the improved tissue perfusion and its potentially beneficial effects. We therefore investigated the effect of i.v. norepinephrine and ephedrine on skin perfusion using laser-Doppler flowmetry (LDF) in patients during spinal anaesthesia.

**Methods.** Skin blood flow expressed in perfusion units (PU) provided by LDF was measured simultaneously at the foot and the manubrium levels in 44 patients during spinal anaesthesia with a sensory level below T5. Norepinephrine infusion was then titrated to normalize mean arterial pressure (MAP) in 23 patients (Group NOR). Ephedrine (max. 10 mg) was administered in 21 patients (Group EPH). Changes in relative PU were compared between the two sites of measurements in each group during drug administration. The same doses of norepinephrine were assessed in 11 normal volunteers to assure comparable vasoreactivity at the foot and manubrium levels.

**Results.** Spinal anaesthesia resulted in a 10% decrease in MAP ( $P < 0.001$ ), an increase in relative PU values at the foot level ( $P < 0.001$ ), and a decrease at the sternum level ( $P < 0.05$ ). Norepinephrine and ephedrine produced a significant increase in relative PU values at the foot level when compared with the sternum level (NOR:  $P = 0.02$ ; EPH:  $P = 0.0035$ ). In volunteers, norepinephrine decreased cutaneous perfusion similarly at the manubrium and foot levels.

**Conclusions.** Improved skin perfusion induced by spinal anaesthesia was not counteracted by the use of norepinephrine or ephedrine.

**Keywords:** anaesthetic techniques, subarachnoid; blood, flow, skin; sympathetic nervous system, ephedrine; sympathetic nervous system, norepinephrine

Accepted for publication: 20 April 2010

Neuraxial anaesthesia produces sympatholysis and vasodilatation in the blocked area. Consequently, skin blood flow increases in this area.<sup>1</sup> Improvement in tissue perfusion is desired in many intraoperative circumstances.<sup>2–5</sup> During epidural,<sup>2</sup> paravertebral,<sup>3</sup> and spinal anaesthesia,<sup>6</sup> improved perfusion is associated with an increase in tissue oxygen tension which is known to improve wound healing and reduce tissue infection.<sup>7</sup> However, vasodilation induced by neuraxial anaesthesia often results in hypotension, potentially leading to unwanted and deleterious side-effects.<sup>8</sup> Therefore, systemic hypotension should be prevented or treated. Fluid loading is first used to correct this hypotension, but is frequently not effective.<sup>8</sup> Consequently, vasopressors are often required. Ephedrine, the most commonly used vasopressor during anaesthesia,<sup>9</sup> increases arterial pressure by direct and indirect activations of  $\alpha$ - and

$\beta$ -adrenoreceptors.<sup>10</sup>  $\alpha$ -Adrenoreceptors agonists, such as phenylephrine or norepinephrine, are also administered during spinal anaesthesia.<sup>11</sup> However, the administration of peripheral vasoconstrictors might counteract the improved tissue perfusion induced by neuraxial anaesthetic techniques and prevent its potentially beneficial effects.

We showed that peripheral sympathectomy provided by surgical adventitiectomy of the feeder vessels of a surgical flap protects skin perfusion from vasoconstriction induced by i.v. vasopressors in rats.<sup>12</sup> Sympathetic block induced by neuraxial anaesthesia might also compete with the action of peripheral vasoconstrictors.<sup>13 14</sup> We therefore tested in humans the hypothesis that ephedrine and norepinephrine commonly used to treat hypotension induced by neuraxial anaesthesia do not reduce skin perfusion in the blocked area during spinal anaesthesia.

## Methods

After approval of our Institution Ethics Committee (CHU Liège, Belgium, ref: 2007-68 and registered with EudraCT, ref 2007-001143-22) and obtaining written informed consent, 50 ASA I-II patients undergoing surgery under spinal anaesthesia were enrolled in this study. Exclusion criteria were: age <18 or >65 yr, use of cardiovascular medications (calcium-channel blocker, angiotensin convertase inhibitors,  $\beta$ - or  $\alpha$ -blocking agents,  $\alpha$ -2 adrenoreceptor agonists), arterial disease, morbid obesity, diabetes mellitus or other metabolic diseases, and hypertension. Patients undergoing surgery requiring a sensory block higher than the T7 dermatome were also excluded. Eleven normal volunteers were included in a second study (Group VOL).

### Assessment of skin perfusion using laser-Doppler flowmetry

Two laser-Doppler flow probes (P407-1<sup>®</sup> probe, Perimed, Stockholm, Sweden) were simultaneously applied on the skin of the dorsal area of the foot and of the manubrium areas (T1-2 level). The probes were connected to a laser Doppler monitor (Periflux 5010<sup>®</sup> Laser Doppler Perfusion Monitoring Unit with two Laser-Doppler Units, Perimed). Data from the laser Doppler monitor were computerized using the Perimed Software for Window 2000. Laser-Doppler flowmetry (LDF) technique evaluates perfusion by measuring the phase shift of reflected laser light (632.8 nm) induced by red cells passing in the amount of tissue explored. These shifts are proportional to the number of moving red blood cells and their velocity. This technique provides an estimate of the perfusion up to a depth of 1.5 mm into the dermis of white skin, corresponding to a volume of 1 mm<sup>3</sup> of tissue (area of measure of the probe is 1 mm<sup>2</sup>), and thus measures the perfusion in arterioles, venules, and capillaries.<sup>15</sup> The laser-Doppler flowmeters were calibrated using a standard solution (PF100 Motility Standard<sup>®</sup>, Perimed) provided by the manufacturer. Because of variable optical properties of different tissues, LDF does not measure absolute blood flow. It reflects the microcirculation in terms of measurements of 'perfusion units' (PU). These are arbitrary defined by the manufacturer which converts the variations in wave length in a number that has no direct unit.<sup>16</sup> We report relative PU values that correspond to the PU values measured at a determined time point divided by baseline PU values, measured at the same location.

### Study protocol in patients under spinal anaesthesia

The effects of norepinephrine and ephedrine on cutaneous perfusion were tested during spinal anaesthesia. Patients were randomly allocated to receive norepinephrine or ephedrine using sealed envelopes. The drugs were given after the induction of spinal anaesthesia when the level of sensory block and haemodynamics were stable.

The patients fasted at least 6 h and received alprazolam 0.5 mg orally 1 h before surgery. Standard monitoring and i.v. line were placed in the operating theatre. Hydroxyethyl

starch 130/0.4 solution (Voluven<sup>®</sup>, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) was infused at a rate of 7 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> during 20 min before induction of spinal anaesthesia to attenuate a potential decrease in mean arterial pressure (MAP). Lumbar puncture was performed with the patient in the sitting position at the L4-5 interspace with a 90 mm 27 or 25 G Sprotte<sup>®</sup> spinal needle. Hyperbaric bupivacaine 9 mg plus sufentanil 1.5  $\mu$ g were spinally injected. The level of sensory block was assessed using an ether swab during spinal anaesthesia. If this level increased above T5 during the experimentation, patients were excluded from the study. MAP and heart rate (HR) were measured on an S/5 monitor<sup>®</sup> (GE Healthcare, Helsinki, Finland) every 2.5 min. Reduction of MAP below 10% of baseline values was treated using supplementary fluid loading (250 ml hydroxyethyl starch 130/0.4 solution in 10 min).

In the norepinephrine group (Group NOR), an infusion of norepinephrine (Levophed<sup>®</sup>, Hospira Inc., Brussels, Belgium) 0.1 mg ml<sup>-1</sup> in NaCl 0.9% was started at 3 ml h<sup>-1</sup>. Norepinephrine infusion was stopped when MAP returned to baseline value. We selected norepinephrine as  $\alpha$ -agonist adrenergic agent in this study, because phenylephrine is not available any more in Belgium. In the ephedrine group (Group EPH), 0.2 mg kg<sup>-1</sup> of ephedrine (Ephedrine<sup>®</sup>, Sterop, Brussels, Belgium), with a maximum of 10 mg, was injected as a single bolus. This dose was chosen based on previous studies.<sup>17-19</sup> MAP was measured every minute after the administration of the vasopressor.

Data (relative PU values, MAP) were recorded during three study periods: (i) before spinal anaesthesia with the patient supine; (ii) after the induction of spinal anaesthesia when the level of sensory block, assessed every 5 min, was stabilized between T5 and T10 and MAP was maintained around 90% of baseline value (~20-30 min after bupivacaine administration); and (iii) during norepinephrine infusion or after ephedrine administration when MAP had returned to baseline value. During these three epochs, patients were totally covered with a forced-air warm blanket set on 38°C [Full Body Blanket (Model 300), Bair Hugger<sup>®</sup> Therapy, Arizant France SAS, La Ciotat, France] warmed with Temperature Management Unit [(Model 505), Bair Hugger<sup>®</sup> Therapy].

### Study protocol in normal volunteers

The effects of norepinephrine and ephedrine on cutaneous microcirculation were also studied in 11 normal volunteers (Group VOL) to compare the vasoreactivity of the skin at the manubrium and foot levels. An i.v. infusion of norepinephrine (Levophed<sup>®</sup>, Hospira Inc.) 0.1 mg ml in NaCl 0.9% was started at 3 ml h<sup>-1</sup>. Norepinephrine infusion was stopped when MAP increased by 10% above baseline value, an increase in MAP similar to that induced by norepinephrine in patients under spinal anaesthesia. MAP and HR were measured on an S/5<sup>®</sup> monitor every minute during the administration of the vasopressor. Mean PU values, MAP, and HR were recorded during two study periods: before and during drug administration. I.V. ephedrine 0.2 mg kg<sup>-1</sup>

**Table 1** Patients' characteristics and doses of vasoactive drugs. Values are means (range) and (sd), or numbers

	Group VOL (n=11)	Group NOR (n=23)	Group EPH (n=21)
Age (yr)	31 (25–52)	42 (19–65)	39 (22–65)
Height (cm)	170 (12)	168 (8)	167 (8)
Weight (kg)	71 (11)	65 (9)	65 (10)
Sex (M/F)	5/6	8/15	7/14
Upper limit of sensory block T5/T6/T7/T8/T9/T10		0/4/12/4/0/3	2/2/10/6/0/1
Dose of norepinephrine ( $\mu\text{g kg}^{-1}$ )	0.81 (0.26)	0.88 (0.56)	
Dose of ephedrine (mg)			9.7 (0.3)

(maximum 10 mg) was also tested in other volunteers. But, we decided to stop after four volunteers because of unpredictable and undesired hypertension [MAP increase: from 85 (11) to 101 (16) mm Hg], tachycardia [HR increase: from 68 (16) to 84 (18) beats  $\text{min}^{-1}$ ], or both. Volunteers were also covered with the same forced-air warm blanket.

### Statistics

On the basis of a preliminary study in patients under spinal anaesthesia, we determined that 21 patients were necessary to detect a 30% difference between changes in the relative PU value at the foot and at the sternum during norepinephrine infusion or after ephedrine administration with a power of 0.8 and an  $\alpha$ -error of 0.05 [PU changes at the foot level were: 0.43 (0.50) in Group NOR and 0.11 (0.18) in Group EPH].

Patient characteristic data [mean (range) or mean (sd)] were compared using one-way ANOVA. MAPs and HRs [mean (sd)] were compared using ANOVA for repeated measures with Bonferroni's *post hoc* test. Data of relative PU values or changes in relative PU are expressed as median (inter-quartile range). Non-parametric tests were used. Relative PU values were compared using the Friedman test with Dunn's *post hoc* test. The Mann-Whitney test was used to compare the variations in relative PU values within each group between the sternum and the foot after EPH administration or during NOR infusion. A value of  $P \leq 0.05$  was considered significant.

### Results

Six patients (two in Group NOR and four in Group EPH) were withdrawn from the final analysis because the upper level of sensory block was higher than T5 or because of study protocol violation. Twenty-three and 21 patients were therefore kept for data analysis in Groups NOR and EPH, respectively. Eleven normal volunteers were included in the second study. Characteristics of volunteers and patients were similar (Table 1).

In Group NOR, spinal anaesthesia was associated with a significant 10 (5)% decrease in MAP ( $P < 0.001$ , Table 2), a significant reduction in HR ( $P < 0.05$ , Table 2), a significant increase in relative PU values at the foot level [PU=1.58 (1.41–1.89),  $P < 0.001$ ] (Fig. 1A), and a significant decrease in relative PU values at the sternum level [PU=0.81 (0.64–0.95),  $P < 0.05$ ] (Fig. 1B). During norepinephrine infusion,

**Table 2** Changes in MAP (mm Hg) and HR (beats  $\text{min}^{-1}$ ). Values are means (sd). \* $P < 0.05$  when compared with baseline; \*\* $P < 0.01$  when compared with baseline; \*\*\* $P < 0.001$  when compared with baseline; <sup>S</sup> $P < 0.01$  when compared with during spinal anaesthesia; <sup>SS</sup> $P < 0.001$  when compared with during spinal anaesthesia

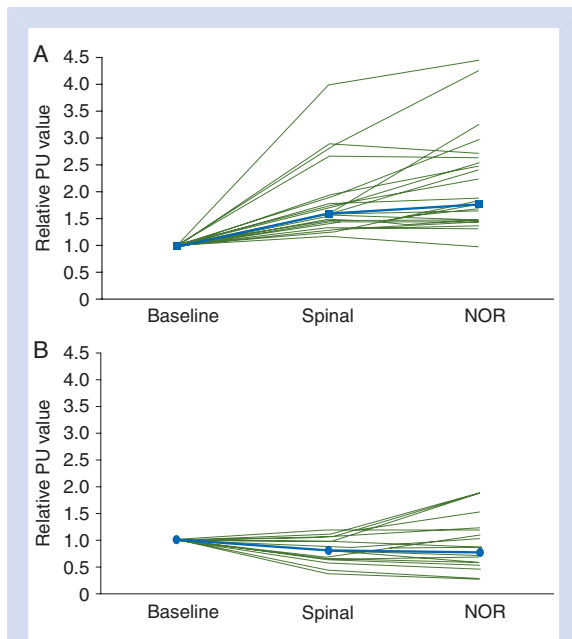
Group	Baseline	During spinal anaesthesia	Post-vasoactive drug
VOL			
MAP	92 (5)	—	100 (7)***
Heart rate	69 (8)	—	58 (5)***
NOR			
MAP	93 (9)	83 (7)***	92 (9) <sup>SS</sup>
Heart rate	76 (13)	72 (13)*	62 (11) <sup>SS</sup>
EPH			
MAP	93 (10)	83 (8)***	95 (8) <sup>SS</sup>
Heart rate	73 (11)	67 (11)**	73 (14) <sup>S</sup>

MAP returned to baseline value and HR decreased significantly ( $P < 0.0001$ ) (Table 2). Norepinephrine infusion resulted in a significant increase in relative PU values at the foot level [0.17 (0–0.54)] when compared with the sternum level [–0.02 (–0.13 to 0.16);  $P = 0.02$ ] (Fig. 1A and B).

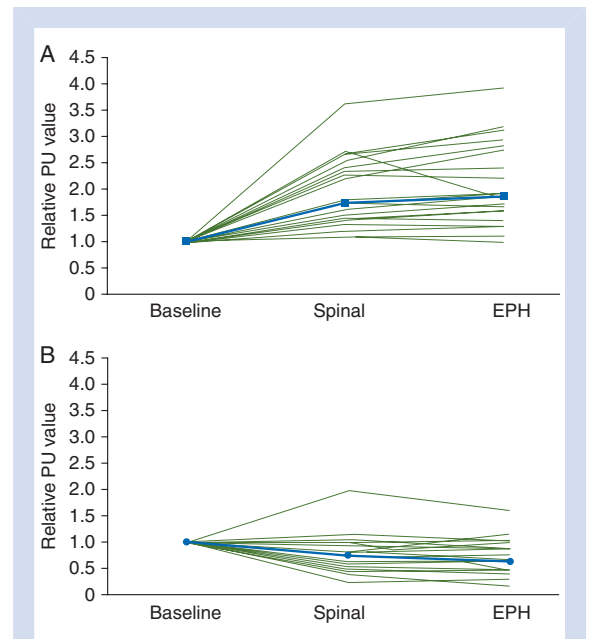
Similar results were observed with EPH. In the EPH group, spinal anaesthesia resulted in a significant 10 (8)% decrease in MAP ( $P < 0.001$ , Table 2), a significant decrease in HR ( $P < 0.01$ , Table 2), an increase in relative PU values at the foot level [PU=1.7 (1.41–2.47),  $P < 0.001$ ] (Fig. 2A), and a decrease in the relative PU value at the sternum level [PU=0.76 (0.50–0.95),  $P < 0.01$ ] (Fig. 2B). After ephedrine administration, MAP was restored to baseline value and HR increased significantly ( $P < 0.01$ ) (Table 2). Changes in relative PU values induced by EPH injection are significantly different at the foot level [0.16 (0.03–0.29)] when compared with the sternum level [–0.05 (–0.16 to 0.05);  $P = 0.0035$ ] (Fig. 2A and B).

### Normal volunteers study

The doses of norepinephrine were similar in Groups VOL and NOR (Table 1). Norepinephrine infusion resulted in a significant 9.4 (3.4)% increase in MAP ( $P < 0.0001$ , Table 2), a



**Fig 1** Changes in relative PU values in Group NOR after stabilization of spinal anaesthesia (Spinal) and during norepinephrine infusion (NOR) when compared with baseline. Each line is one patient. The bold blue line corresponds to the median value. (A) At the foot level; (B) at the sternum level. Spinal anaesthesia was associated with a significant increase in relative PU values at the foot level ( $P<0.001$ ) and a significant decrease in relative PU values at the sternum level ( $P<0.05$ ). Norepinephrine infusion resulted in a significant increase in relative PU values at the foot level when compared with the sternum level ( $P=0.02$ ).



**Fig 2** Changes in relative PU values in Group EPH after stabilization of spinal anaesthesia (Spinal) and after ephedrine administration (EPH) when compared with baseline. Each line is one patient. The bold blue line corresponds to the median value. (A) At the foot level; (B) at the sternum level. Spinal anaesthesia resulted in a significant increase in relative PU values at the foot level ( $P<0.001$ ) and a decrease in relative PU value at the sternum level ( $P<0.01$ ). Changes in relative PU values induced by EPH injection are significantly different at the foot level when compared with the sternum level ( $P=0.0035$ ).

significant decrease in HR ( $P<0.001$ , Table 2), and in comparable decreases of relative PU values at the foot [0.76 (0.68–0.82)] and the sternum [0.85 (0.73–0.96)] levels ( $P=0.19$ ).

In the few volunteers given ephedrine, similar decreases of relative PU values were observed at the foot and sternum levels ( $P=0.85$ ).

## Discussion

These studies confirm that spinal anaesthesia results in an increase in skin perfusion in the blocked area and a decrease in the non-blocked area. Furthermore, our findings demonstrate that norepinephrine or ephedrine at doses normalizing arterial pressure during spinal anaesthesia and causing vasoconstriction in normal volunteers do not reduce the increase in skin perfusion induced by spinal anaesthesia in the blocked area. Rather further improvement in cutaneous perfusion occurs with the restoration of MAP in this area when compared with the non-blocked area.

The doses of norepinephrine used in this study, required to treat hypotension secondary to spinal anaesthesia, do not reduce the increase in skin perfusion produced by spinal anaesthesia in the blocked area. Rather under these

circumstances, skin perfusion further increases. Similar results were observed with ephedrine, despite a different pharmacological profile.<sup>10</sup> Indeed, it produces vasoconstriction by the activation of  $\alpha$ -adrenoreceptors but has also  $\beta$ -adrenergic properties, as suggested by the increase in HR. These observations are clinically important. Indeed, the improvement of tissue perfusion induced by neuraxial blocks, associated with an increase in tissue oxygen tension,<sup>2–6</sup> beneficial and welcome in some clinical circumstances,<sup>7</sup> is not reversed by clinically relevant doses of vasoconstrictors used to treat hypotension produced by these blocks.<sup>8</sup> The volunteer study demonstrates that our doses of norepinephrine decrease cutaneous perfusion in normal conditions and that the skin perfusions of the foot and the sternum are similarly vasoreactive to these doses. It was indeed necessary to verify that norepinephrine produces comparable vasoconstriction in the two areas selected for the application of our probes.

Our results are in agreement with previous studies and observations suggesting that peripheral sympathectomy might counteract the vasoconstrictive effect of  $\alpha$ -adrenergic agonist agents. In these studies, peripheral sympathectomy was achieved by adventitiectomy,<sup>12</sup> digital block,<sup>20</sup> and

by using free radial arteries harvested for coronary artery bypass surgery.<sup>21</sup> These findings have been extended to spinally mediated sympathetic block. In humans, the use of epinephrine<sup>13</sup> or methoxamine<sup>14</sup> to treat hypotension induced by thoracic epidural anaesthesia improves perfusion in the splanchnic area. However, these results should not be generalized to the circulation of all the organs without further studies since different sometimes specific mechanisms may regulate each circulation.<sup>22</sup> The altered responsiveness to vasopressors in sympathectomized areas reported in all these studies may account for the need of high doses of epinephrine to resuscitate a patient in the case of total spinal anaesthesia<sup>23</sup> and for the lack of deleterious effect of phenylephrine on the umbilical artery pH during spinal anaesthesia.<sup>11</sup>

The present studies do not allow, however, to determine the underlying mechanisms. Several hypotheses may be proposed. On the one hand, the increase in arterial pressure caused by the vasoactive drugs improves tissue perfusion, despite some vasoconstriction of the vasodilated vessels. In other words, the reduction in diameter of previously vasodilated blood vessels produced by our doses of vasoconstrictors results in less alteration of tissue perfusion than the improvement associated with the increased perfusion pressure. This balance could be therefore dose-dependent. Accordingly, large doses of phenylephrine alter the cutaneous microcirculation of free flaps, suggesting preserved reactivity of the denervated vessels.<sup>24</sup> A dose-response study of the effect of vasoactive drugs on cutaneous perfusion in the blocked area during spinal anaesthesia could be helpful to clarify the mechanism(s) of our findings. Studies combining LDF and iontophoresis of norepinephrine or ephedrine could investigate peripheral vasoreactivity during spinal anaesthesia. On the other hand, sympatholysis secondary to the spinal block may prevent the vasoconstrictive effect of peripheral vasoconstrictors in the blocked area, although these drugs act downstream of the site of sympatholysis (the spinal cord). Cutaneous microcirculation is regulated by the sympathetic nervous system, but also by shear stress, myogenic, and local vasomotion.<sup>22</sup> Changes in vessel diameters<sup>25–26</sup> or loss of sympathetic tone<sup>27–28</sup> influence these regulatory mechanisms. Furthermore, sympathetic activation is modulated by neurotransmitters that are released concomitantly with norepinephrine and potentiates its vasoconstrictive action during sympathetic stimulation.<sup>29</sup> Sympathetic block during spinal anaesthesia might therefore affect the regulatory response of these co-neurotransmitters.

During spinal anaesthesia, a reduction in skin blood flow was observed at the sternum level in Groups NOR and EPH confirming previous reports.<sup>1</sup> This reduction probably results from an increase in sympathetic tone in the non-blocked area in response to hypotension secondary to neuraxial anaesthesia.<sup>30</sup> After the administration of ephedrine or norepinephrine to restore MAP, cutaneous perfusion did not increase as in the blocked area, but rather remained stable. This observation should be interpreted in terms of balance between additional direct vasoconstriction on the one hand

and improved perfusion secondary to increased arterial pressure on the other hand. During vasopressors administration, the relative stability of sternal skin perfusion contrasts with the vasoconstriction observed in the VOL group at the same level. The vasoconstriction induced in the non-blocked area during spinal anaesthesia before the administration of vasoactive drugs might explain the limited effect of the small doses of ephedrine and norepinephrine used in our study on cutaneous perfusion. Finally, the upper level of spinal anaesthesia was assessed using the cold test. Differences between sensory and sympathetic blocks very much differ among studies.<sup>31–32</sup> These differences may reflect inter-individual variability. Therefore, we cannot exclude that some sympathetic block occurred at the sternum level in certain patients and potentially affected skin perfusion at this level.

Our study has two limitations. The selection of another region in the non-blocked area more distant from the upper level of the sensory level (for instance, the forearm) would have avoided the potential confounding effect of unexpectedly extended sympathetic block. Even clearer differences between the blocked and the non-blocked areas might have resulted. Secondly, we administered comparable doses of vasoactive drugs. Therefore, our study does not tell where we lie in the dose-response curve. Rather, our protocol favoured clinically relevant conditions. Fluid loading was first performed to avoid hypovolaemia and limit hypotension induced by spinal anaesthesia. Doses of ephedrine or norepinephrine necessary to normalize this hypotension were then administered. These doses were in these conditions rather small. A more extensive assessment of haemodynamics could be informative to differentiate peripheral from central effects of our doses of vasopressors.

To summarize, spinal anaesthesia results in decreases in MAP and in skin perfusion in the non-blocked area. In the blocked area, cutaneous perfusion increased, despite the reduction in MAP. Restoration of baseline MAP with norepinephrine or ephedrine further increases cutaneous perfusion in the blocked area. Finally, our study suggests that potential benefits of improved tissue perfusion secondary to neuraxial anaesthesia are not counteracted by doses of vasoconstrictors used to treat hypotension associated with neuraxial block.

## Conflict of interest

None declared.

## References

- 1 Bengtsson M, Nilsson GE, Lofstrom JB. The effect of spinal analgesia on skin blood flow, evaluated by laser Doppler flowmetry. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; **27**: 206–10
- 2 Buggy DJ, Doherty WL, Hart EM, Pallett EJ. Postoperative wound oxygen tension with epidural or intravenous analgesia: a prospective, randomized, single-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2002; **97**: 952–8
- 3 Buggy DJ, Kerin MJ. Paravertebral analgesia with levobupivacaine increases postoperative flap tissue oxygen tension after

- immediate latissimus dorsi breast reconstruction compared with intravenous opioid analgesia. *Anesthesiology* 2004; **100**: 375–80
- 4 Ragheb J, Buggy DJ. Editorial III: Tissue oxygen tension ( $PT_{O_2}$ ) in anaesthesia and perioperative medicine. *Br J Anaesth* 2004; **92**: 464–8
  - 5 Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; **82**: 1474–506
  - 6 Nishiyama T. Changes in percutaneous oxygen tension induced by spinal anesthesia. *J Anesth* 2007; **21**: 317–9
  - 7 Hopf HW, Hunt TK, West JM et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997; **132**: 997–1004
  - 8 Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; **76**: 906–16
  - 9 Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. *Anesthesiology* 1970; **33**: 58–101
  - 10 Kobayashi S, Endou M, Sakuraya F et al. The sympathomimetic actions of l-ephedrine and d-pseudoephedrine: direct receptor activation or norepinephrine release? *Anesth Analg* 2003; **97**: 1239–45
  - 11 Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001; **95**: 668–74
  - 12 Lecoq JP, Joris JL, Nelissen XP, Lamy ML, Heymans OY. Effect of adrenergic stimulation on cutaneous microcirculation immediately after surgical adventitiectomy in a rat skin flap model. *Microsurgery* 2008; **28**: 480–6
  - 13 Al Rawi OY, Pennefather SH, Page RD, Dave I, Russell GN. The effect of thoracic epidural bupivacaine and an intravenous adrenaline infusion on gastric tube blood flow during esophagectomy. *Anesth Analg* 2008; **106**: 884–7, table
  - 14 Gould TH, Grace K, Thorne G, Thomas M. Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow. *Br J Anaesth* 2002; **89**: 446–51
  - 15 Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; **18**: 109–16
  - 16 Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci* 2006; **27**: 503–8
  - 17 Verdeyen J, Ory JP, Wyckmans W, Vandermeersch E, Jamaer L, Van Assche A. Prevention of postoperative hypotension following spinal anesthesia for TURP: a double-blind randomized controlled trial comparing ephedrine with placebo. *Acta Anaesthesiol Belg* 2008; **59**: 73–8
  - 18 Critchley LA, Stuart JC, Conway F, Short TG. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: haemodynamic effects of ephedrine. *Br J Anaesth* 1995; **74**: 373–8
  - 19 Asehnoune K, Larousse E, Tadie JM, Minville V, Droupy S, Benhamou D. Small-dose bupivacaine-sufentanil prevents cardiac output modifications after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2005; **101**: 1512–5
  - 20 Wigoda P, Netscher DT, Thornby J, Yip B, Rappaport N. Vasoactive effects of smoking as mediated through nicotinic stimulation of sympathetic nerve fibers. *J Hand Surg(Am)* 1995; **20**: 718–24
  - 21 Skubas N, Barner HB, Apostolidou I, Lappas DG. Phenylephrine to increase blood flow in the radial artery used as a coronary bypass conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 687–92
  - 22 Hill CE, Phillips JK, Sandow SL. Heterogeneous control of blood flow amongst different vascular beds. *Med Res Rev* 2001; **21**: 1–60
  - 23 Pollard JB. Cardiac arrest during spinal anesthesia: common mechanisms and strategies for prevention. *Anesth Analg* 2001; **92**: 252–6
  - 24 Banic A, Krejci V, Erni D, Wheatley AM, Sigurdsson GH. Effects of sodium nitroprusside and phenylephrine on blood flow in free musculocutaneous flaps during general anesthesia. *Anesthesiology* 1999; **90**: 147–55
  - 25 Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech* 2005; **38**: 1949–71
  - 26 Salzer DA, Medeiros PJ, Craen R, Shoemaker JK. Neurogenic-nitric oxide interactions affecting brachial artery mechanics in humans: roles of vessel distensibility vs. diameter. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; **295**: R1181–7
  - 27 Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 1999; **79**: 387–423
  - 28 Nilsson H, Aalkjaer C. Vasomotion: mechanisms and physiological importance. *Mol Interv* 2003; **3**: 79–89 51
  - 29 Pablo Huidobro-Toro J, Veronica DM. Sympathetic co-transmission: the coordinated action of ATP and norepinephrine and their modulation by neuropeptide Y in human vascular neuroeffector junctions. *Eur J Pharmacol* 2004; **500**: 27–35
  - 30 Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M. Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anesth Analg* 1997; **84**: 391–7
  - 31 Chamberlain DP, Chamberlain BD. Changes in the skin temperature of the trunk and their relationship to sympathetic blockade during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1986; **65**: 139–43
  - 32 Freise H, Meissner A, Lauer S et al. Thoracic epidural analgesia with low concentration of bupivacaine induces thoracic and lumbar sympathetic block: a randomized, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2008; **109**: 1107–12