



GRADIENT DE PCO_2

Mathieu Jozwiak, Xavier Monnet, Jean-Louis Teboul
Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, service de réanimation médicale, Université Paris-Sud, INSERM U999, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre.

INTRODUCTION

L'état de choc est une situation très fréquemment rencontrée par les réanimateurs, qui reste grevée d'une mortalité importante [1]. Quels que soient l'étiologie et les mécanismes physiopathologiques responsables de l'état de choc, tous se caractérisent par des altérations macrocirculatoires, qui résultent en une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène des cellules, conduisant au risque d'hypoxie tissulaire, comme en atteste l'apparition d'une hyperlactatémie. Le pronostic des patients est intimement lié à la rapidité avec laquelle le médecin reconnaît l'état de choc, en comprend les mécanismes physiopathologiques et débute une prise en charge hémodynamique précoce. Elle vise à rapidement corriger la dette en oxygène tissulaire pour réduire la durée et la profondeur du choc et à éviter le développement de défaillances d'organes qui une fois installées, évoluent volontiers pour leur propre compte.

Plutôt que d'augmenter de façon aveugle et délibérée le transport d'oxygène chez tous les patients [2], il est nécessaire d'avoir une prise en charge individualisée, guidée sur des paramètres cliniques pertinents à la phase initiale (marbrures, diurèse, pression artérielle pulsée, pression artérielle moyenne) mais aussi sur des paramètres paracliniques simples ayant une valeur physiologique forte, parmi lesquels les indices dynamiques de précharge-dépendance, la lactatémie, la saturation veineuse en oxygène (SvO_2) ou la différence veino-artérielle de la pression partielle en dioxyde de carbone (PCO_2), encore appelée gradient de PCO_2 (ΔPCO_2). Le ΔPCO_2 , contrairement aux autres paramètres de l'oxygénation tissulaire [3, 4], permet de caractériser au mieux l'adéquation entre le transport en oxygène et les besoins métaboliques de l'organisme [5, 6].

1. PHYSIOLOGIE DU DIOXYDE DE CARBONE (CO_2)

1.1. PRODUCTION DU CO_2

2.1.1. PRODUCTION AÉROBIE DU CO_2

En conditions aérobies, la production de CO_2 dans les cellules par le cycle de Krebs est directement reliée à la consommation globale d'oxygène (VO_2) selon

l'équation suivante : $VCO_2 = R \times VO_2$, où R représente le quotient respiratoire. La valeur du quotient respiratoire dépend de la nature des substrats énergétiques principalement utilisés par les cellules. La valeur de R est proche de 0,7 lorsque les lipides sont la principale source énergétique utilisée et est proche de 1 lorsque ce sont les glucides qui sont utilisés. Ainsi, la production aérobie de CO_2 peut augmenter soit par augmentation du métabolisme oxydatif (augmentation de VO_2), soit pour une VO_2 constante, du fait d'une modification d'un régime alimentaire équilibré par un régime riche en hydrates de carbone (augmentation de R).

1.1.2. PRODUCTION ANAÉROBIE DU CO_2

En cas d'hypoxie tissulaire, le tamponnement des protons (ions H^+) produits en excès par les bicarbonates est à l'origine de la production de CO_2 . L'origine des protons est triple : la production excessive d'acide lactique, l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate et de l'adénosine diphosphate et enfin, très minoritairement, la décarboxylation anaérobie de substrats tels que l' α kétoglutarate ou l'oxaloacétate [7]. Il est important de souligner, qu'en cas d'hypoxie tissulaire, la production aérobie de CO_2 diminue de façon conséquente, de sorte que la production globale de CO_2 est diminuée malgré la production anaérobie de CO_2 [4, 8].

1.2. TRANSPORT DU CO_2

Le CO_2 est transporté dans le sang sous trois formes : dissoute (10 % du CO_2 total), sous forme de bicarbonates (HCO_3^-) (60 % du CO_2 total) selon l'équation : $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$ et enfin, sous forme liée aux protéines telles que l'hémoglobine (30 % du CO_2 total). L'affinité de l'hémoglobine pour le CO_2 dépend de son degré d'oxydation, c'est-à-dire de la quantité d'oxygène fixée à l'hémoglobine, en d'autres termes de la saturation en oxygène. Ce phénomène porte le nom d'effet Haldane [9]. Ainsi, dans les capillaires périphériques, l'hémoglobine est peu oxydée puisque l'oxygène est libéré pour le métabolisme cellulaire et son affinité pour le CO_2 est donc très élevée, ce qui permet de « récupérer » le CO_2 produit par le métabolisme cellulaire. *A contrario*, dans les capillaires pulmonaires, l'hémoglobine est très oxydée et son affinité pour le CO_2 est donc très faible, ce qui permet de libérer le CO_2 qui a été fixé en périphérie, afin qu'il soit éliminé par la ventilation alvéolaire.

1.3. ELIMINATION DU CO_2

Les trois formes de CO_2 présentes dans le sang sont toutes transportées dans la circulation alvéolaire puis éliminées par la ventilation alvéolaire après diffusion passive du CO_2 du capillaire vers l'alvéole à travers la barrière alvéolo-capillaire.

1.4. RELATION ENTRE PRESSION PARTIELLE ET CONTENU SANGUIN EN CO_2

La forme dissoute du CO_2 dans le sang contribue à la PCO_2 artérielle et veineuse tandis que le CO_2 lié à l'hémoglobine contribue au contenu artériel et veineux en CO_2 (CCO_2). Il existe une relation curvilinéaire entre la PCO_2 et le CCO_2 , qui est influencée par le degré d'acidose métabolique, l'hématocrite et la saturation en oxygène [8] (Figure 1). Une saturation en oxygène basse augmente le CCO_2 pour une PCO_2 donnée, puisque l'affinité de l'hémoglobine pour le CO_2 est augmentée du fait de l'effet Haldane (Figure 1). L'acidose métabolique déplace la courbe de la relation PCO_2/CCO_2 vers le bas, résultant en une PCO_2 plus élevée pour un CCO_2 donné (Figure 1). Enfin, pour des valeurs élevées de CCO_2 , la courbe de la relation

PCO_2/CCO_2 s'aplatit et toute augmentation supplémentaire de CCO_2 , même minimale, résultera en une augmentation importante de PCO_2 (Figure 1). Néanmoins, dans la gamme physiologique de CCO_2 , la relation entre CCO_2 et PCO_2 est quasi linéaire et il est admis que le ΔPCO_2 est un reflet fiable en pratique clinique pour estimer la différence veino-artérielle de CCO_2 [10], la mesure de CCO_2 étant difficile et sujette à caution [11].

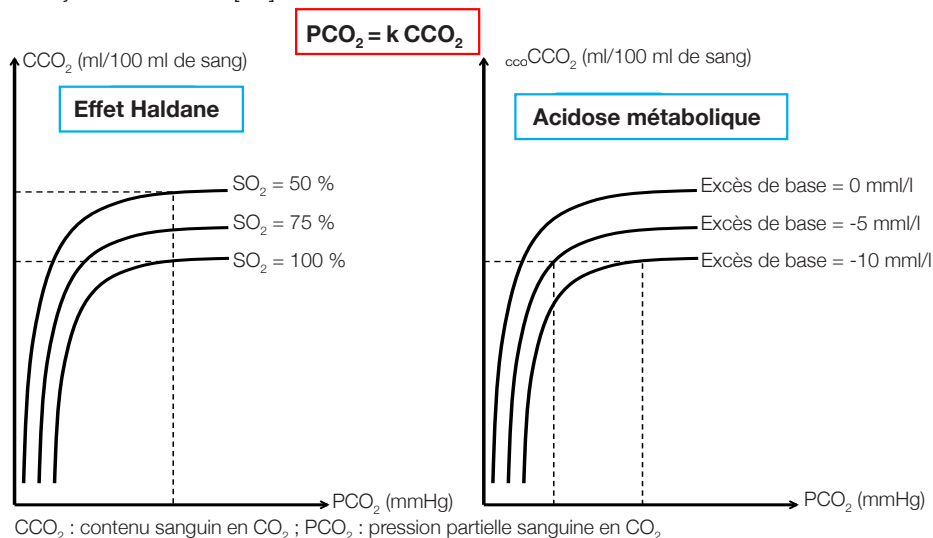


Figure 1

1.5. DÉTERMINANTS DU ΔPCO_2

L'équation de Fick appliquée au CO_2 montre que l'excrétion de CO_2 (VCO_2), qui est équivalente à la production de CO_2 à l'équilibre, est égale au produit du débit cardiaque par la différence de CCO_2 du sang veineux mêlé et du sang artériel ($C_{vm}CO_2 - CaCO_2$) : $VCO_2 = \text{débit cardiaque} \times (C_{vm}CO_2 - CaCO_2)$. Comme expliqué ci-dessus, dans les conditions physiologiques, la VCO_2 peut être calculée à partir de l'équation de Fick modifiée dans laquelle la différence veino-artérielle de CCO_2 peut être remplacée par la différence veino-artérielle de PCO_2 ou ΔPCO_2 . Ainsi, $\Delta PCO_2 = (k \times VCO_2) / \text{débit cardiaque}$, où k représente le facteur définissant la relation entre CCO_2 et PCO_2 . Ainsi, ΔPCO_2 est dépendant de la production de CO_2 et inversement proportionnel au débit cardiaque. Pour une VCO_2 donnée, ΔPCO_2 augmente quand le débit cardiaque diminue et inversement. Cette relation entre le débit cardiaque et ΔPCO_2 peut-être expliquée par le phénomène de stagnation sanguine au pôle veineux des cellules du CO_2 produit. En cas de baisse du débit cardiaque, le débit veineux efférent diminue aussi et résulte en une diminution de la clairance périphérique du CO_2 , qui stagne alors dans le sang veineux et induit une augmentation du ΔPCO_2 . A l'inverse, toute augmentation du débit cardiaque, toujours pour une VCO_2 constante, se traduira par une augmentation du débit veineux efférent et de la clairance alvéolaire du CO_2 , ce qui induira une diminution du ΔPCO_2 . Ceci a été confirmé dans une étude menée chez des patients en insuffisance cardiaque sans signe d'hypoperfusion périphérique et normolactatémique, chez qui l'augmentation de l'index cardiaque de 1,6 à 2,2 l.min⁻¹.m⁻² par augmentation de la dose de dobutamine s'accompagnait d'une diminution du ΔPCO_2 de 9 à

5 mmHg alors que la consommation d'oxygène et donc probablement la VCO_2 étaient inchangées [6].

2. UTILISATION EN CLINIQUE DU ΔPCO_2

La valeur physiologique de ce paramètre ne vaut sur le plan théorique que lorsque la PCO_2 est mesurée simultanément au site artériel et au site veineux et que de surcroît, la pression veineuse est mesurée à partir du sang veineux mêlé prélevé au niveau d'une artère pulmonaire au moyen d'un cathéter artériel pulmonaire. Dans ces conditions, les valeurs du ΔPCO_2 fluctuent entre 2 et 5 mmHg [12].

2.1. ΔPCO_2 , UN MARQUEUR D'HYPOXIE TISSULAIRE ?

En cas d'hypoxie tissulaire, les différents déterminants du ΔPCO_2 peuvent chacun varier dans des directions opposées, de sorte que le ΔPCO_2 peut être augmenté, diminué ou inchangé. En cas d'hypoxie tissulaire, la production aérobie de CO_2 diminue de façon conséquente, de sorte que la production globale de CO_2 et donc son excrétion (VCO_2) sont diminuées malgré la production anaérobie de CO_2 [4, 8]. En cas d'hypoxie tissulaire, le facteur k définissant la relation entre CCO_2 et PCO_2 ($PCO_2 = k CCO_2$) augmente, au moins du fait de l'acidose métabolique qui se développe localement [4, 8]. Ainsi, l'effet de l'hypoxie tissulaire sur le ΔPCO_2 résulte du troisième déterminant, à savoir le débit cardiaque. De ce fait, deux situations distinctes doivent être distinguées : l'hypoxie tissulaire associée à un bas débit cardiaque et l'hypoxie tissulaire associée à un débit cardiaque préservé ou augmenté.

2.1.1. HYPOXIE TISSULAIRE ASSOCIÉE À UN BAS DÉBIT CARDIAQUE

En cas d'hypoxie tissulaire associée à un bas débit cardiaque, deux mécanismes peuvent engendrer une augmentation du $CvmCO_2$ et donc une augmentation de la différence veino-artérielle du CCO_2 malgré la diminution de VCO_2 : la stagnation veineuse au pôle veineux des cellules du CO_2 produit liée à la baisse du débit veineux efférent mais également l'effet Haldane (basse saturation en oxygène). De surcroît, l'augmentation du facteur k liée à l'hypoxie tissulaire résulte en une augmentation encore plus marquée du ΔPCO_2 comparativement à l'augmentation de la différence veino-artérielle du CCO_2 malgré la baisse de la VCO_2 . Cette augmentation du ΔPCO_2 en cas de choc avec bas débit cardiaque a été retrouvée dans plusieurs études expérimentales [12, 13].

2.1.2. HYPOXIE TISSULAIRE ASSOCIÉE À UN DÉBIT CARDIAQUE PRÉSERVÉ OU AUGMENTÉ

En cas d'hypoxie tissulaire associée à un débit cardiaque préservé ou augmenté, seul l'effet Haldane peut engendrer une augmentation du $CvmCO_2$ et donc en théorie une augmentation de la différence veino-artérielle du CCO_2 . En effet, la préservation, voire l'augmentation du débit cardiaque, et donc du débit veineux efférent, empêchent toute stagnation veineuse au pôle veineux des cellules du CO_2 produit, qui est ainsi efficacement éliminé. Ainsi, en cas de débit cardiaque préservé ou augmenté, aucune augmentation de la différence veino-artérielle du CCO_2 et donc aucune augmentation du ΔPCO_2 n'est attendue, même en cas d'hypoxie tissulaire. Des études menées chez des patients en choc septique ont confirmé ce phénomène [5, 14]. En effet, en cas de choc septique, les atteintes microcirculatoires et la dysoxie cellulaire peuvent engendrer une hypoxie tissulaire

malgré un débit cardiaque conservé voire augmenté. Ainsi, Bakker et al. ont montré que la plupart des patients en choc septique avaient un $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg et que les patients avec un $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg avaient un index cardiaque significativement plus élevé que les patients avec un $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg [5]. Il est intéressant de noter que la lactatémie et la consommation en oxygène n'étaient pas différentes entre les deux groupes de patients [5].

Le rôle crucial du débit cardiaque dans l'augmentation du ΔPCO_2 a été élégamment démontré dans un modèle de membre isolé chez le chien [15]. En cas d'hypoxie tissulaire induite par une baisse du débit sanguin (hypoxie ischémique), une augmentation du ΔPCO_2 était observée. *A contrario*, en cas d'hypoxie tissulaire induite par une diminution de la pression partielle artérielle en oxygène sans baisse du débit sanguin (hypoxie hypoxémique), aucune variation du ΔPCO_2 n'était observée [15]. Ces résultats, confirmés par la suite dans d'autres modèles animaux [16, 17] prouvent bien que le ΔPCO_2 est un indicateur d'hypoperfusion plutôt que d'hypoxie tissulaire.

2.2. ΔPCO_2 , UN MARQUEUR DE L'ADÉQUATION ENTRE DÉBIT CARDIAQUE ET MÉTABOLISME

Un ΔPCO_2 n'est donc pas un marqueur fiable d'hypoxie tissulaire. Cependant, le ΔPCO_2 peut être considéré comme un marqueur de l'adéquation entre débit cardiaque et métabolisme. En d'autres termes, la mesure du ΔPCO_2 permet de s'assurer que le débit veineux efférent, *i.e.* le débit cardiaque, est suffisant pour assurer l'élimination du CO_2 produit par les cellules. En pratique clinique, l'utilisation du ΔPCO_2 peut se résumer ainsi :

- Une augmentation du $\Delta\text{PCO}_2 \geq 6$ mmHg peut suggérer au clinicien que le débit cardiaque n'est pas suffisant pour le métabolisme actuel global du patient
- En cas d'hypoxie tissulaire (présence d'une hyperlactatémie), un $\Delta\text{PCO}_2 \geq 6$ mmHg pourrait être un argument pour le clinicien pour augmenter le débit cardiaque afin de lutter contre l'hypoxie tissulaire [18].
- En l'absence d'hypoxie tissulaire (absence d'hyperlactatémie), un $\Delta\text{PCO}_2 \geq 6$ mmHg suggère que le débit cardiaque, même s'il est compris dans les limites physiologiques, n'est probablement pas totalement en adéquation avec le métabolisme du patient. Cependant, l'intérêt d'augmenter le débit cardiaque dans une telle situation n'a jamais été démontré.
- Un $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg suggère que le débit cardiaque est suffisant pour éliminer tout le CO_2 produit par les cellules. Dans ce cas, l'élévation du débit cardiaque ne doit probablement pas être la priorité du clinicien, même en cas d'hypoxie tissulaire (présence d'une hyperlactatémie). A ce titre, il a même été démontré que l'augmentation du débit cardiaque à des seuils supra-physiologiques pouvait être délétère [2, 19].

En pratique clinique, il peut être intéressant pour le clinicien de suivre l'évolution du ΔPCO_2 pour évaluer les effets métaboliques d'une thérapeutique visant à augmenter le débit cardiaque chez un patient avec un ΔPCO_2 initialement élevé. En cas de dépendance entre le transport et la consommation en oxygène (TaO_2/VO_2 dépendance), toute augmentation du débit cardiaque (et donc du transport en oxygène) doit s'accompagner d'une augmentation de la VO_2 et donc de la VCO_2 (puisque $\text{VCO}_2 = R \times \text{VO}_2$). Ainsi, la baisse attendue du ΔPCO_2 sera moins importante que celle qui pourrait être observée en cas d'indépendance entre le transport et la consommation en oxygène (TaO_2/VO_2 indépendance). Le corollaire important

est que l'absence de diminution significative du ΔPCO_2 après l'instauration d'un traitement visant à augmenter le débit cardiaque ne signifie pas nécessairement que le traitement est inefficace. Dans ce cas, le clinicien devrait plutôt maintenir le traitement voire en augmenter la posologie jusqu'à l'obtention d'une franche diminution du ΔPCO_2 , indiquant que le traitement a permis d'élever le transport en oxygène au-dessus de son seuil critique. De plus, la mesure combinée du ΔPCO_2 , reflet du rapport entre la VCO_2 et le débit cardiaque, et de la SvO_2 peut également aider le clinicien à ajuster la posologie des agents thérapeutiques comme la dobutamine qui augmentent, par effet thermogénique, la VO_2 et la VCO_2 [6]. Enfin, quelle qu'en soit la cause, la persistance d'un ΔPCO_2 élevé chez les patients en choc septique est un facteur de mauvais pronostic [20].

2.3. ANALYSE COMBINÉE DU ΔPCO_2 ET DES AUTRES PARAMÈTRES D'OXYGÉNATION TISSULAIRE

Les deux équations suivantes peuvent être obtenues d'après le principe de Fick :

- $\text{VCO}_2 \times k = \text{débit cardiaque} \times \Delta\text{PCO}_2$
- $\text{VO}_2 = \text{débit cardiaque} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$ où CaO_2 et CvmO_2 représentent respectivement le contenu artériel et veineux mêlé en oxygène.

En cas d'hypoxie tissulaire, la VCO_2 diminue moins que la VO_2 du fait de la production anaérobie de CO_2 et k augmente [4, 8]. Ainsi le rapport $(\text{VCO}_2 \times k)/\text{VO}_2$ doit augmenter en cas d'hypoxie tissulaire. Puisque d'après les deux équations citées $(\text{VCO}_2 \times k)/\text{VO}_2 = \Delta\text{PCO}_2/(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$ (après avoir ôté le facteur débit cardiaque présent au numérateur et au dénominateur), le rapport $\Delta\text{PCO}_2/(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$ devrait également augmenter en cas d'hypoxie tissulaire et pourrait en théorie être utilisé chez les patients équipés d'un cathéter artériel pulmonaire pour détecter l'anaérobiose. A ce titre, une forte corrélation a été trouvée entre le rapport $\Delta\text{PCO}_2/(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$ et la lactatémie chez 89 patients admis en réanimation et équipés d'un cathéter pulmonaire alors qu'aucune corrélation n'a été trouvée entre le ΔPCO_2 et la lactatémie et entre $(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$ et la lactatémie [21]. De surcroît, le rapport $\Delta\text{PCO}_2/(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$ était le paramètre qui prédisait le mieux la présence d'une hyperlactatémie avec un seuil retenu de 1,4 [21]. Ainsi, contrairement au ΔPCO_2 qui est un marqueur de l'adéquation entre le débit cardiaque et le métabolisme du patient, le rapport $\Delta\text{PCO}_2/(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$ est un paramètre qui permet de détecter l'hypoxie tissulaire.

2.4. PIÈGES À ÉVITER AVANT L'UTILISATION DU ΔPCO_2

Avant toute interprétation du ΔPCO_2 , le clinicien doit s'assurer des conditions de prélèvement et de mesure. Entre autres, il faut s'assurer que les prélèvements artériel et veineux mêlés ne contiennent pas d'air et que le prélèvement veineux mêlé ne soit pas contaminé par du sang veineux central [22]. Enfin, le clinicien doit garder à l'esprit que l'imprécision de la mesure est de ± 1 mmHg, ce qui est relativement élevé au vu des valeurs physiologiques du ΔPCO_2 comprises entre 2 et 5 mmHg [12].

2.5. DIFFÉRENCE ENTRE SANG VEINEUX MÊLÉ ET SANG VEINEUX CENTRAL

La valeur physiologique du ΔPCO_2 n'a été démontrée que lorsque la pression veineuse en CO_2 est mesurée à partir du sang veineux mêlé prélevé au niveau d'une artère pulmonaire au moyen d'un cathéter artériel pulmonaire. Dans ces conditions,

les valeurs du ΔPCO_2 fluctuent entre 2 et 5 mmHg et ce paramètre est inversement proportionnel au débit cardiaque et ainsi, permet lorsqu'il est anormalement élevé (≥ 6 mmHg) d'identifier les patients chez qui le débit cardiaque n'est pas adapté aux besoins métaboliques de l'organisme, et ce quelle que soit la valeur de la SvO_2 . Néanmoins, la mise en place d'un cathéter pulmonaire est devenue plus rare qu'auparavant et au demeurant non recommandée dans la prise en charge des états de choc [1, 23]. Il est maintenant admis d'utiliser la SvO_2 obtenue à l'aide d'un prélèvement sanguin réalisé sur le cathéter veineux central positionné dans le territoire cave supérieur à la place de la SvO_2 obtenue à partir d'un prélèvement sanguin réalisé sur le cathéter pulmonaire artériel [24].

De la même façon, il est actuellement admis de substituer dans le calcul du ΔPCO_2 pour juger de l'adéquation du débit cardiaque [8, 25, 26] la pression veineuse centrale de CO_2 , obtenue à partir d'un prélèvement sanguin réalisé sur le cathéter veineux central positionné dans le territoire cave supérieur, à la pression veineuse mêlée de CO_2 , obtenue à partir d'un prélèvement sanguin réalisé sur le cathéter pulmonaire artériel. A ce titre, il a été montré chez 50 patients en choc septique avec une SvO_2 centrale (SvcO_2) $> 70\%$ que plus de la moitié d'entre eux avaient un $\Delta\text{PCO}_2 \geq 6$ mmHg [25]. Chez ces patients, le débit cardiaque était moins élevé et la lactatémie plus élevée que chez les patients avec une $\text{SvcO}_2 > 70\%$ et un $\Delta\text{PCO}_2 < 6$ mmHg [25]. En d'autres termes, la constatation d'un $\Delta\text{PCO}_2 \geq 6$ mmHg chez les patients en choc septique, même si la SvcO_2 est élevée (du fait d'altération de l'extraction de l'oxygène), doit inciter le clinicien à considérer l'augmentation du débit cardiaque comme une des thérapeutiques à envisager pour lutter contre l'hypoxie tissulaire. L'utilisation du ΔPCO_2 avec mesure de la PCO_2 veineuse au niveau central est maintenant clairement recommandée pour juger de l'adéquation du débit cardiaque aux conditions métaboliques générales, en particulier dans les situations où l'extraction de l'oxygène est supposée altérée (SvcO_2 normale ou élevée) [1, 23].

De la même façon, la valeur physiologique du rapport $\Delta\text{PCO}_2/(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$ n'a été démontrée que lorsque les mesures veineuses sont obtenues au niveau de l'artère pulmonaire. Dans ces conditions, un rapport $\Delta\text{PCO}_2/(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2) > 1,4$ est en faveur d'une hypoxie tissulaire [21]. Néanmoins, le rapport $\Delta\text{PCO}_2/(\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2)$, que les mesures veineuses soient réalisées au niveau d'une artère pulmonaire [21] ou d'une veine centrale [27, 28], représente un bon marqueur du métabolisme anaérobie et de l'hypoxie tissulaire. Contrairement à la SvcO_2 , ce paramètre permet de prédire chez les patients en choc septique si un remplissage vasculaire s'accompagnera d'une augmentation de la consommation d'oxygène [27] et pourrait donc être utilisé pour guider la prise en charge hémodynamique initiale des patients en choc septique.

3. GRADIENT ENTRE PRESSION RÉGIONALE ET ARTÉRIELLE DE CO_2 ($\Delta_{\text{T-A}}\text{PCO}_2$)

Dans des conditions d'équilibre le $\Delta_{\text{t-a}}\text{PCO}_2$ reflète la balance entre la production régionale de CO_2 par un tissu donné (par exemple l'estomac) et son élimination par le flux sanguin régional. Ainsi, à VCO_2 locale constante, voire diminuée en cas d'hypoxie tissulaire, toute augmentation du $\Delta_{\text{t-a}}\text{PCO}_2$ traduit un flux sanguin régional insuffisant pour assurer l'excrétion du CO_2 . Il est possible d'estimer la PCO_2 tissulaire par tonométrie au niveau de la muqueuse gastrique, sublinguale

ou en transcutané [4]. Par exemple, en conditions physiologiques, le $\Delta_{t-a} \text{PCO}_2$ au niveau gastrique est < 8 mmHg [4]. Ainsi, de la même façon qu'une augmentation du ΔPCO_2 est associé à une altération de la microcirculation sublinguale [29], toute augmentation du $\Delta_{t-a} \text{PCO}_2$ traduira en théorie une altération de la microcirculation gastrique, sublinguale ou cutanée selon le territoire exploré. A ce titre, Creteur et al. ont montré chez des patients en choc septique, après expansion volémique et administration de vasopresseurs, que l'administration de dobutamine s'accompagnait d'une amélioration concomitante de la microcirculation sublinguale et du $\Delta_{t-a} \text{PCO}_2$ [30]. Par ailleurs, le $\Delta_{t-a} \text{PCO}_2$ au niveau sublingual [31], gastrique [32] et transcutané [33] sont des facteurs pronostiques indépendants de mortalité chez les patients en choc septique, à l'inverse des marqueurs plus traditionnels d'hypoxie tissulaire [31]. Néanmoins, la mesure du $\Delta_{t-a} \text{PCO}_2$ est difficile, sujette à caution et reste pour le moment l'apanage de la recherche clinique, en particulier pour évaluer les effets de différents vasopresseurs sur la microcirculation [34-36].

CONCLUSION

L'utilisation du ΔPCO_2 peut être utile au clinicien pour la prise en charge des patients en état de choc. Bien que le ΔPCO_2 ne soit pas un marqueur d'hypoxie tissulaire, il permet de juger de l'adéquation entre le débit cardiaque et le métabolisme et donc de ne pas mésestimer l'intérêt d'une augmentation du débit cardiaque pour lutter contre l'hypoxie tissulaire. De surcroît, combiné aux autres paramètres d'oxygénation tissulaire (rapport $\Delta \text{PCO}_2 / (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$), le ΔPCO_2 permet de détecter le métabolisme anaérobie et l'hypoxie tissulaire.

Conflits d'intérêts : J-LT et XM sont membres du Medical Advisory Board de Pulsion/Maquet. MJ n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, De Backer D, Hofer CK, Monnet X, Perel A, Pinsky MR, Reuter DA, Rhodes A, Squara P, Vincent JL and Scheeren TW. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42:1350-9.
- [2] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ and Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330:1717-22.
- [3] Lamia B, Monnet X and Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO_2 difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:597-604.
- [4] Dres M, Monnet X and Teboul JL. Hemodynamic management of cardiovascular failure by using PCO_2 venous-arterial difference. *J Clin Monit Comput.* 2012;26:367-74.
- [5] Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M and Kahn RJ. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest.* 1992;101:509-15.
- [6] Teboul JL, Mercat A, Lenique F, Berton C and Richard C. Value of the venous-arterial PCO_2 gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Crit Care Med.* 1998;26:1007-10.
- [7] Randall HM, Jr. and Cohen JJ. Anaerobic CO_2 production by dog kidney in vitro. *Am J Physiol.* 1966;211:493-505.
- [8] Teboul JL and Scheeren T. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med.* 2017;43:91-93.
- [9] Christiansen J, Douglas CG and Haldane JS. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J Physiol.* 1914;48:244-71.

- [10] Cavaliere F, Giovannini I, Chiara C, Conti G, Pennisi MA, Montini L, Gaspari R and Proietti R. Comparison of two methods to assess blood CO₂ equilibration curve in mechanically ventilated patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;146:77-83.
- [11] Jakob SM, Groeneveld AB and Teboul JL. Venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ difference ratio as a resuscitation target in shock states? *Intensive Care Med.* 2015;41:936-8.
- [12] Groeneveld AB. Interpreting the venous-arterial PCO₂ difference. *Crit Care Med.* 1998;26:979-80.
- [13] Van der Linden P, Rausin I, Deltell A, Bekrar Y, Gilbert E, Bakker J and Vincent JL. Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO₂ and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. *Anesth Analg.* 1995;80:269-75.
- [14] Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME and Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med.* 1990;18:585-9.
- [15] Vallet B, Teboul JL, Cain S and Curtis S. Venoarterial CO(2) difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89:1317-21.
- [16] Neviere R, Chagnon JL, Teboul JL, Vallet B and Wattel F. Small intestine intramucosal PCO(2) and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med.* 2002;30:379-84.
- [17] Dubin A, Murias G, Estensoro E, Canales H, Badie J, Pozo M, Sottile JP, Baran M, Palizas F and Laporte M. Intramucosal-arterial PCO₂ gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care.* 2002;6:514-20.
- [18] Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Pepy F, Tronchon L, Vallet B and Thevenin D. Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive Care Med.* 2014;40:404-11.
- [19] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A and Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1025-32.
- [20] Ospina-Tascon GA, Bautista-Rincon DF, Umana M, Tafur JD, Gutierrez A, Garcia AF, Bermudez W, Granados M, Arango-Davila C and Hernandez G. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17:R294.
- [21] Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C and Teboul JL. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 2002;28:272-7.
- [22] d'Ortho MP, Delclaux C, Zerah F, Herigault R, Adnot S and Harf A. Use of glass capillaries avoids the time changes in high blood PO(2) observed with plastic syringes. *Chest.* 2001;120:1651-4.
- [23] Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL and Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795-815.
- [24] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL and Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017.
- [25] Vallee F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, Samii K, Fourcade O and Genestal M. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34:2218-25.
- [26] Vallet B, Pinsky MR and Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please «mind the gap»! *Intensive Care Med.* 2013;39:1653-5.
- [27] Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, Persichini R, Anguel N, Richard C and Teboul JL. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med.* 2013;41:1412-20.

- [28] Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailleur S, Durville E, Temime J, Vangrun-derbeeck N, Tronchon L, Vallet B and Thevenin D. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6:10.
- [29] Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez WF, Bautista-Rincon DF, Valencia JD, Madrinan HJ, Hernandez G, Bruhn A, Arango-Davila C and De Backer D. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2016;42:211-21.
- [30] Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M and Vincent JL. Sublingual capnometry tracks micro-circulatory changes in septic patients. *Intensive Care Med*. 2006;32:516-23.
- [31] Marik PE and Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31:818-22.
- [32] Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L and Bollaert PE. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31:474-80.
- [33] Vallee F, Mateo J, Dubreuil G, Poussant T, Tachon G, Ouanounou I and Payen D. Cutaneous ear lobe $P_{co(2)}$ at 37 degrees C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest*. 2010;138:1062-70.
- [34] Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, Anguel N, Richard C and Samii K. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med*. 1999;27:893-900.
- [35] Levy B, Perez P, Perry J, Thivillier C and Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med*. 2011;39:450-5.
- [36] Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, Florez J, Castro R, Aquevedo A, Pairumani R, McNab P and Ince C. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med*. 2013;39:1435-43.