

Utilité de la différence veinoartérielle en dioxyde de carbone dans la prise en charge du choc septique

Utility of Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Tension Difference in Resuscitation of Septic Shock

M. Meddour · M. Lemyze · L. Tronchon · D. Thévenin · J. Mallat

Reçu le 2 septembre 2016 ; accepté le 20 décembre 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé L'insuffisance circulatoire aiguë retrouvée dans le choc septique engendre des anomalies macrocirculatoires et microcirculatoires aboutissant à une hypoxie tissulaire. Le gradient veinoartériel de PCO_2 est la différence de pression partielle de CO_2 entre le sang veineux mêlé (gap PCO_2) ou veineux central (ΔPCO_2) et le sang artériel. Il dépend du débit cardiaque (DC), de la production globale de CO_2 et de la relation entre PCO_2 et contenu en CO_2 . Différents travaux ont prouvé qu'il n'était pas un marqueur d'hypoxie tissulaire, mais bien un indicateur de la capacité du sang veineux à éliminer le CO_2 généré par les tissus périphériques. La mesure du ΔPCO_2 durant la prise en charge d'un patient en choc septique pourrait être utile afin de décider comment faut-il poursuivre la réanimation, en dépit d'une saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂) supérieure à 70 % associée à une lactatémie augmentée. Parce qu'une hyperlactatémie n'est pas un facteur discriminant dans la détermination de la source de ce stress cellulaire, un ΔPCO_2 augmenté (> 6 mmHg) pourrait être utilisé afin d'identifier les patients qui restent encore insuffisamment réanimés. L'objectif de diminution du ΔPCO_2 constitue une cible thérapeutique afin de délivrer un DC adapté à la demande métabolique. Par ailleurs, l'utilisation du ΔPCO_2 peut aider à adapter la thérapeutique en titrant un traitement inotrope pour ajuster le transport de l'oxygène (TO₂) à la production de CO_2 ou bien en choisissant entre transfusion sanguine et remplissage vasculaire ou traitement inotrope chez les patients avec une ScvO₂ diminuée. La combinaison du ΔPCO_2 avec un paramètre dérivé de l'oxygénation, la différence artérioveineuse de contenu en oxygène, constitue le rapport $\Delta PCO_2/C(a-cv)O_2$ qui est un paramètre complémentaire d'identification du métabolisme anaérobie global.

Mots clés Gradient veinoartériel de PCO_2 · Production du CO_2 · Métabolisme anaérobie · Réanimation · Choc septique · Transport en oxygène · Hypoxie tissulaire

Abstract Acute circulatory failure in septic shock will produce macro- and microcirculatory disorders leading to tissue hypoxia. The venous-to-arterial carbon dioxide tension difference is the difference between partial pressure of CO_2 in mixed venous (gap PCO_2) or in central venous blood (ΔPCO_2) and in the arterial blood. It depends on the cardiac output, the global CO_2 production, and the relationship between PCO_2 and the CO_2 content (CCO₂). Measuring the ΔPCO_2 during the resuscitation of septic shock patients might be beneficial when determining when to continue reanimation despite a central venous oxygen saturation (ScvO₂) > 70% and a high blood lactate level. Because hyperlactatemia is not a discriminatory factor in determining the source of the cellular stress, an increased ΔPCO_2 (> 6 mmHg) could be used to identify patients who remain inadequately resuscitated. Decreasing the ΔPCO_2 is a therapeutic goal to adjust cardiac output to the metabolic demand. Moreover, ΔPCO_2 can help to titrate inotropes to adjust oxygen delivery (DO₂) to CO_2 production, or to choose between hemoglobin correction and fluid/inotrope infusion in patients with too low ScvO₂. ΔPCO_2 combined with oxygen-derived parameter, arteriovenous oxygen content difference (C(a-cv)O₂), through the calculation of the $\Delta PCO_2/C(a-cv)O_2$ ratio can be a useful hemodynamic tool to detect the activation of global anaerobic metabolism.

Keywords Venous-to-arterial PCO_2 difference · CO_2 production · Anaerobic metabolism · Resuscitation · Septic shock · Oxygen delivery · Tissue hypoxia

M. Meddour · M. Lemyze · L. Tronchon · D. Thévenin · J. Mallat (✉)

Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier de Lens, 99, route de la Bassée SP8, F-62307 Lens cedex, France
e-mail : mallatjihad@gmail.com

Introduction

Maintenir l'oxygénation tissulaire est l'objectif majeur du traitement des états de choc. En situation d'insuffisance

circulatoire aiguë, on observe une inadéquation entre le transport en oxygène (TO_2) et la consommation d'oxygène (VO_2) à l'origine d'une dysoxie tissulaire, avec hyperlactatémie, aboutissant, au maximum, à une défaillance multiviscérale [1]. L'identification de l'altération de la perfusion tissulaire doit être rapide pour avoir une attitude thérapeutique adaptée et se fait par l'observation des signes cliniques d'hypoperfusion, mais également grâce à la mesure de la saturation veineuse mêlée en oxygène (SvO_2) ou la saturation veineuse centrale (SvcO_2), considérées comme des marqueurs d'oxygénation tissulaire globaux, et la présence d'une hyperlactatémie, marqueur classiquement décrit comme reflet de l'activation du métabolisme anaérobie [2]. Le gradient veinoartériel de PCO_2 est la différence de pression partielle de CO_2 entre le compartiment veineux mêlé (gapPCO_2) ou veineux central (ΔPCO_2) et le compartiment artériel. Il est apparu comme utile à la mise en évidence d'anomalies de perfusion tissulaire, en particulier dans un contexte de SvcO_2 élevée. Cette revue se propose donc d'expliquer les bases physiologiques de ce paramètre ainsi que sa place dans la prise en charge hémodynamique du choc septique.

Physiologie du transport et de l'utilisation du CO_2

Transport du CO_2

Le CO_2 est transporté dans le sang sous trois formes distinctes [3] : en ion bicarbonate (90 %), sous forme combinée aux protéines ou aux composés carbaminés (5 %) et sous forme dissoute (5 %).

Biochimiquement, la forme dissoute est dépendante de la solubilité du CO_2 dans le sang qui est 20 fois plus importante que celle de l'oxygène (O_2), cela pouvant aboutir à une quantité de CO_2 considérablement plus importante que d' O_2 à pression partielle équivalente. Néanmoins, cette forme reste minoritaire dans la concentration artérielle totale en CO_2 .

L'ion bicarbonate (HCO_3^-) représente la forme prédominante de transport du CO_2 dans le plasma. La formation de HCO_3^- vient de la liaison du CO_2 à l'eau (H_2O) aboutissant à la formation d'acide carbonique (H_2CO_3) qui pourra lui-même se dissocier en HCO_3^- et en H^+ , selon l'équation suivante :



La première réaction chimique décrite ci-dessus est catalysée par l'anhydrase carbonique [4]. Cette enzyme, de localisation ubiquitaire, est retrouvée en forte concentration dans les globules rouges et dans les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires, jouant alors le rôle de catalyseur quasi instantané dans les poumons, tandis que la réaction

sera beaucoup plus lente dans le plasma. La seconde réaction de dissociation du H_2CO_3 survient très rapidement au sein des globules rouges, produisant du H^+ qui sera tamponné par l'hémoglobine, tandis que le HCO_3^- sera transféré dans le plasma par un échangeur chlore-bicarbonate.

Enfin, la forme liée aux composés carbaminés et aux protéines s'observe lorsque le CO_2 vient se lier aux groupements N-terminaux des protéines. La protéine la plus intéressante en physiologie circulatoire est l'hémoglobine. La liaison du CO_2 se fait sur la globine de l'hémoglobine, au contraire de l' O_2 qui se lie à l'hème. L'affinité de l'hème pour l' O_2 dépend de son état d'oxydoréduction, alors que la quantité d' O_2 lié reste en tout état de cause bien supérieure à la quantité de CO_2 lié, car l'hémoglobine est constituée de quatre molécules d'hème pour une molécule de globine. Néanmoins, la capacité de fixation du CO_2 par l'hémoglobine est très fortement affectée par la saturation en O_2 . L'effet Haldane, décrit par John Scott Haldane pour la première fois en 1905, décrit le fait que le sang désoxygéné a une plus grande capacité à transporter du CO_2 (Fig. 1). Cela se vérifie parfaitement, car la formation de la désoxyhémoglobine dans le sang capillaire favorise le transport de CO_2 , produit par les cellules, que l'on retrouve donc physiologiquement de manière plus importante dans le sang veineux [5]. À l'inverse, la concentration de CO_2 diminue lorsque le sang est mieux oxygéné, indépendamment du niveau de PCO_2 . Une propriété supplémentaire de la désoxyhémoglobine est qu'elle est un meilleur tampon d'ions H^+ que l'oxyhémoglobine. Elle absorbe donc plus d'ions H^+ résultant de la réaction liée à l'anhydrase carbonique. La démonstration physiologique de cet effet Haldane se matérialise par un relargage de CO_2 , à mesure que le sang devient de plus en plus oxygéné dans les poumons, et une augmentation du CO_2 dans le secteur veineux après la délivrance d' O_2 dans les tissus.

Une fois dans la circulation pulmonaire, le CO_2 est rapidement éliminé par diffusion passive à travers la membrane alvéolocapillaire et passage dans les gaz expirés dans les voies aériennes.

La courbe reliant le contenu en CO_2 (CCO_2) en fonction de la PCO_2 est curviligne, avec une tendance bien plus linéaire que ne peut l'être la courbe de dissociation de l'hémoglobine pour l' O_2 (Fig. 1). Cette relation est modifiée par plusieurs facteurs : le degré d'acidose métabolique, la saturation en oxygène (effet Haldane), l'hématocrite et la température. À titre d'exemple, une situation d'acidose métabolique augmentera plus la PCO_2 , pour un CCO_2 donné, en comparaison à un pH normal (Fig. 2).

Déterminants du gradient veinoartériel de PCO_2

Le gradient veinoartériel de PCO_2 est la différence de pression partielle de CO_2 entre le sang veineux mêlé (gapPCO_2) ou veineux central (ΔPCO_2) et le sang artériel.

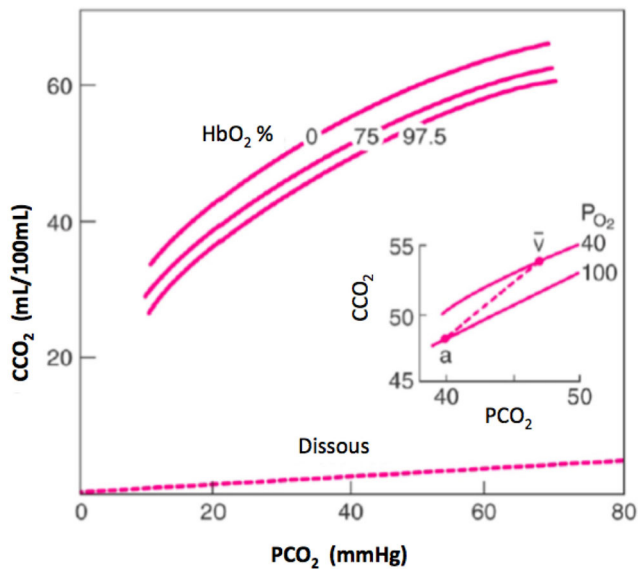


Fig. 1 Courbe de dissociation du CO₂, le contenu en CO₂ (CCO₂) est fonction de la pression partielle en CO₂ (PCO₂). Le pourcentage d'oxyhémoglobine (HbO₂ %) affecte la position de la courbe de dissociation (effet Haldane). Pour une PCO₂ donnée, la diminution de l'oxyhémoglobine entraînera une augmentation du CCO₂

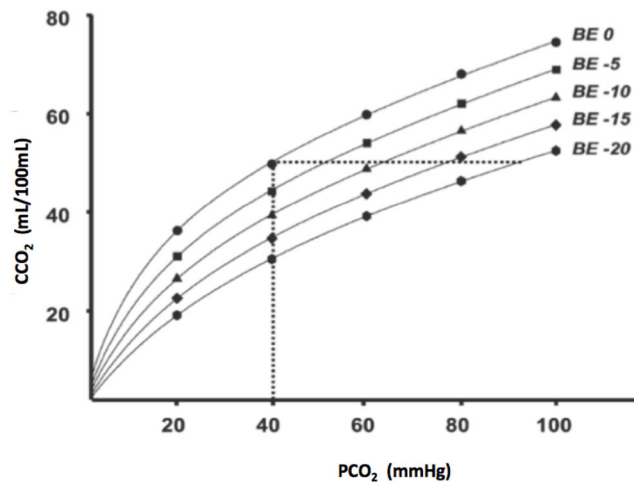


Fig. 2 Courbe de dissociation du CO₂ variant selon l'équilibre acido-basique, matérialisé par le *base excess* (BE). Pour un contenu en CO₂ (CCO₂) donné, diminuer le BE fera fortement accroître la PCO₂

Le principe de Fick permet d'évaluer la consommation d'un marqueur par un organe donné si l'on connaît les concentrations de ce marqueur en amont et en aval de cet organe ainsi que le débit sanguin le traversant. Originellement, ce principe était appliqué au corps entier en utilisant l'O₂. Également applicable au CO₂, cela montre que l'élimination ou la production du CO₂ (VCO₂) — identique à la génération de CO₂ à l'état stable — est égale au produit du

débit cardiaque (DC) par la différence entre le contenu veineux mêlé en CO₂ (CvCO₂) et le contenu artériel en CO₂ (CaCO₂) [6] :

$$VCO_2 = DC \times (CvCO_2 - CaCO_2)$$

En sachant que la courbe CCO₂ – PCO₂ est globalement curviligne, on peut noter que les valeurs physiologiques se trouvent sur la portion linéaire de cette courbe. Cela nous autorise à substituer la valeur du CCO₂ par la PCO₂ dans l'équation précédente, du fait de la relation de proportionnalité [7] :

$$PCO_2 = k \times CCO_2$$

On aboutit alors à l'équation de Fick modifiée :

$$VCO_2 = DC \times k \times (PvCO_2 - PaCO_2) = DC \times k \times \text{gapPCO}_2$$

où PvCO₂ est la pression partielle de CO₂ dans le sang veineux mêlé. Le coefficient k étant un coefficient supposé constant dans des conditions physiologiques, on peut donc en déduire l'équation suivante :

$$\text{gapPCO}_2 = VCO_2 / (k \times DC)$$

Dès lors, le gapPCO₂ apparaît être proportionnel à la VCO₂ et inversement proportionnel au DC. Physiologiquement, sa valeur est comprise entre 2 et 6 mmHg [8].

Production de CO₂ et ΔPCO₂

En métabolisme aérobie, la phosphorylation oxydative produit de l'énergie, du CO₂ et de l'eau. Cette importante production de CO₂ est directement liée à la consommation d'oxygène (VO₂) :

$$VCO_2 = VO_2 \times R$$

où le facteur R est le quotient respiratoire, dont la valeur varie entre 0,7 et 1 selon l'apport énergétique (proche de 1 pour un régime riche en hydrates de carbone). En conséquence, une augmentation du métabolisme oxydatif et/ou des apports en hydrates de carbone augmentera la VCO₂, donc le gapPCO₂, à moins que le DC n'augmente de manière identique.

La production anaérobie de CO₂ survient en situation d'hypoxie tissulaire du fait d'une augmentation de la glycolyse anaérobie et de la génération d'acide lactique ainsi que d'ions H⁺. Ces derniers sont tamponnés par les HCO₃⁻ et provoquent une augmentation de CO₂. De manière très accessoire, la décarboxylation des corps cétoniques tels que l'acétoacétate ou le β-D-hydroxybutyrate peut également être une cause d'augmentation anaérobie du CO₂. En anaérobiose, la VCO₂ dépasse la VO₂, car la VO₂ est fortement diminuée, alors que la VCO₂ subit une moindre diminution grâce au tamponnement des ions H⁺ produits en excès par l'hydrolyse de l'ATP, aidant à la production de CO₂ [9].

Malgré la connaissance de ces mécanismes biochimiques, la reconnaissance clinique d'une production anaérobie de CO_2 n'est pas aisée. Il faut pour cela pouvoir mesurer la PCO_2 dans la veine efférente de l'organe considéré en situation d'hypoxie, dont les débits afférents et efférents doivent être drastiquement diminués.

Interdépendance entre débit cardiaque et gapPCO_2

De l'équation de Fick modifiée, on connaît la relation inversement proportionnelle entre gapPCO_2 et DC (Fig. 3). À VO_2 et VCO_2 stables, il a été démontré une augmentation du gapPCO_2 parallèlement à une décroissance du DC [8]. Cela signifie que lorsque le DC s'adapte à la VO_2 , la clairance du CO_2 reste stable et le gapPCO_2 demeure bas, tandis que s'il est inadapté dans le sens d'une diminution, on observera une stagnation veineuse de CO_2 sur bas débit aboutissant à une augmentation du gapPCO_2 . L'augmentation du CO_2 veineux vient de l'augmentation du temps de transit veineux, et en parallèle, la ventilation alvéolaire restant identique, il s'établit un gradient entre PvCO_2 et PaCO_2 . En ventilation spontanée, une hyperventilation compensatrice réactionnelle au bas débit peut se mettre en place, diminuant alors l'augmentation prévisible de la PvCO_2 [10] ; l'analyse du gapPCO_2 prend alors tout son sens dans cette situation où la simple observation de la PvCO_2 ne met pas en avant l'état de bas débit et de stagnation de CO_2 dans le secteur veineux [11].

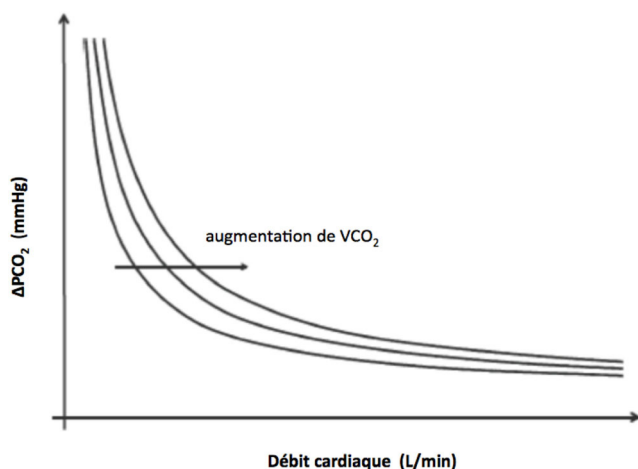


Fig. 3 Relation entre le gradient de PCO_2 (ΔPCO_2) et le débit cardiaque (DC). À production de CO_2 (VCO_2) stable et pour des valeurs basses de DC, des modifications de DC feront fortement varier le ΔPCO_2 , alors que de telles modifications pour des valeurs hautes de DC n'entraîneront que des variations non significatives du ΔPCO_2

Hypoxie tissulaire et gapPCO_2

Plusieurs études ont montré que le gapPCO_2 était augmenté dans des situations cliniques de bas DC, que ce soit durant la réanimation cardiopulmonaire [12] ou lors d'une insuffisance circulatoire aiguë. Outre le bas débit sanguin, ces observations étaient essentiellement attribuées à la production anaérobie de CO_2 , suggérant donc une relation entre gapPCO_2 et hypoxie tissulaire. La réalité physiopathologique est bien plus complexe, car en situation d'hypoxémie, avec hypoxie tissulaire, la VO_2 est diminuée. La production de CO_2 se fait quasi exclusivement par le métabolisme anaérobie, tandis que la production aérobie est au minimum, aboutissant à une diminution de la VCO_2 totale. Par ailleurs, il a été démontré que l'acidose tissulaire fait augmenter le coefficient k , liant PCO_2 et CCO_2 . Ces deux variables étant alors déterminées, le changement de gapPCO_2 sera finalement dépendant de la troisième variable, à savoir le DC [7].

Des travaux expérimentaux ont mis en avant une augmentation du gapPCO_2 , du fait d'une stagnation veineuse de CO_2 , lorsque le TO_2 était progressivement diminué par manipulation du débit sanguin circulant, le tout à VO_2 et VCO_2 constantes (indépendance VO_2/TO_2). Une accentuation de l'accumulation de CO_2 dans le secteur veineux survient en particulier lorsque la baisse du TO_2 atteint un seuil critique (dépendance VO_2/TO_2) [13–15]. Il a alors été évoqué que cette brusque élévation de gapPCO_2 serait un bon marqueur d'hypoxie tissulaire globale. Mais le rationnel mécanistique est plus en faveur d'un marqueur de bas DC pour plusieurs raisons :

- en situation d'anaérobiose, la VCO_2 (production aérobie) et la PvCO_2 diminuent, entraînant une diminution de gapPCO_2 , hormis si associées à un effondrement du débit circulant ;
- sachant que la courbe de gapPCO_2 en fonction du DC est curviligne selon l'équation de Fick, on s'aperçoit qu'il faut des valeurs basses de DC pour aboutir à un gapPCO_2 élevé. Ce mécanisme est encore plus important en anaérobiose, car la diminution de VCO_2 décale la courbe vers la gauche, donc demande des débits cardiaques encore plus bas pour enregistrer une élévation significative de gapPCO_2 (Fig. 3) ;
- en étudiant la courbe de CCO_2 en fonction de la PCO_2 , on observe dans sa portion terminale (hautes valeurs de CCO_2) des changements importants de PCO_2 pour de faibles augmentations de CCO_2 . Cette relation est accentuée en situation d'hyperoxie et d'acidose métabolique (Fig. 2).

On peut dès lors conclure qu'en situation de bas DC le gapPCO_2 augmente par accumulation de CO_2 dans le secteur veineux, liée à un défaut d'élimination du CO_2 produit par les tissus périphériques, et ce, malgré la diminution de VCO_2 .

En situation d'hypoxie tissulaire à DC conservé, le débit sanguin veineux est suffisamment adapté pour éliminer le CO₂ généré par les cellules dysoxiques, n'entraînant pas d'augmentation du gapPCO₂. En effet, Vallet et al. [16], dans un modèle de muscle isolé de chien, ont montré que, dans le cas où le TO₂ était diminué par diminution du débit sanguin (hypoxie ischémique), une augmentation du gapPCO₂ était observée. En revanche, une hypoxie par diminution d'apport en O₂ mais en préservant le débit sanguin (hypoxie hypoxique) n'entraînait pas d'augmentation de gapPCO₂, malgré la diminution de VO₂. Cela était simplement lié au fait que le débit sanguin était suffisant pour permettre une élimination du CO₂ généré dans le secteur veineux. Nevière et al. [17] ont trouvé les mêmes résultats sur un modèle porcin d'hypoxie hypoxique et d'hypoxie ischémique, où seule la dernière situation engendrait une augmentation de gapPCO₂ par bas DC. Ces études soulignent bien que le gapPCO₂ n'est donc pas un marqueur d'hypoxie tissulaire. En effet, il n'a finalement pas une bonne sensibilité à détecter une hypoxie tissulaire, mais plutôt une bonne spécificité pour détecter une altération de la perfusion tissulaire.

Études cliniques dans le choc septique

Le gradient de PCO₂ est un paramètre étudié depuis longtemps dans la réanimation de l'état de choc septique. Une évolution sensible dans sa description et son interprétation s'est faite progressivement depuis plus de 20 ans.

Gradient de PCO₂ utilisant le sang veineux mêlé (gapPCO₂)

En 1990, Mecher et al. [18] ont mis en évidence une augmentation du gapPCO₂ à plus de 6 mmHg chez des patients en choc septique avec bas DC, alors que le DC demeurait conservé chez les patients avec un gapPCO₂ inférieur ou égal à 6 mmHg. La lactatémie artérielle était comparable dans les deux groupes, tandis que l'expansion volémique augmentait le DC et diminuait le gapPCO₂ uniquement dans le groupe des patients à gapPCO₂ augmenté. Il existait une corrélation inverse entre les deux paramètres ($R = 0,46$; $p < 0,01$). La conclusion de ce travail était que dans le choc septique l'augmentation du gapPCO₂ était liée à un état de bas DC. Ces résultats ont largement été confirmés deux ans plus tard par Bakker et al. [19], dans une étude prospective observationnelle sur 64 patients en choc septique. Outre l'augmentation du gapPCO₂ en situation de bas DC, l'évolution de ces deux paramètres se faisait toujours de manière inverse. Enfin, plusieurs patients avaient un gapPCO₂ normal, alors qu'ils étaient en situation d'hypoxie tissulaire globale, probablement car leur DC était suffisamment élevé

pour épurer le secteur veineux du CO₂ produit par les tissus. En 2006, Creteur et al. [20] ont examiné le lien entre troubles de la microcirculation sublinguale et PCO₂ tissulaire. Ils ont observé une relation inverse entre le gradient veinoartériel de PCO₂ sublinguale et la perfusion des capillaires sublinguaux appréciée par l'OPS (Orthogonal Polarized Spectroscopy), suggérant donc une accumulation de CO₂ tissulaire dépendante du débit sanguin régional.

Plus récemment, Ospina-Tascón et al. [21] ont montré l'intérêt pronostique du gapPCO₂. La persistance d'une élévation du gradient à h6 de prise en charge d'un choc septique était un marqueur de gravité, avec un score SOFA plus élevé à j3 et un taux de mortalité à j28 plus important. En 2016, la même équipe a étudié le lien entre gapPCO₂ et microcirculation sublinguale quantifiée par imagerie SDF (*sidestream dark field*) [22]. Il a été retrouvé une bonne corrélation inverse entre les deux paramètres, que ce soit à la prise en charge initiale ou à h6 de traitement. En revanche, alors que le gapPCO₂ était augmenté, le DC était considéré comme normal. Cette dernière observation pourrait s'expliquer par un DC malgré tout inadapte pour éliminer le CO₂ accumulé à l'échelle tissulaire.

Tous ces travaux ont mis en avant le fait que le gapPCO₂ augmente dans une situation de bas débit sanguin soit du fait d'un DC diminué alors qu'il existe une hypoxie tissulaire, soit par un débit microcirculatoire insuffisamment efficace pour éliminer le CO₂ accumulé dans le secteur veineux, malgré un DC conservé mais a priori inadapte.

Gradient de PCO₂ utilisant le sang veineux central (Δ PCO₂)

Depuis le début des années 2000, l'utilisation du cathéter artériel pulmonaire tend à disparaître dans nos services de réanimation, et la plupart des recommandations internationales évoquent l'utilisation du cathéter veineux central dans la prise en charge thérapeutique du choc septique et comme un outil de mesure de la SvcO₂ [23]. Ainsi, la mesure de la pression veineuse centrale partielle en CO₂ (PvcCO₂) est plus aisée à obtenir au lit du malade. De plus, il a clairement été démontré un bon agrément entre le gapPCO₂ mesuré par le sang veineux mêlé et le Δ PCO₂ mesuré sur sang veineux central, chez des patients de réanimation en état de choc septique [24,25].

Vallée et al. [26], dans une population de patients en choc septique, ont testé l'hypothèse que le Δ PCO₂ pouvait être un indicateur de la perfusion tissulaire, même si l'objectif d'une SvcO₂ supérieure à 70 % était atteint. Malgré une normalisation apparente du rapport TO₂/VO₂, les patients ayant une hyperlactatémie avaient un Δ PCO₂ augmenté. Enfin, les patients ayant un Δ PCO₂ bas avaient une meilleure réduction de leur score SOFA ainsi qu'une meilleure clairance du

lactate. Mallat et al. [27], dans une étude prospective observationnelle incluant 80 patients en choc septique dans leur phase très précoce de réanimation ($SvcO_2 < 70\%$), ont montré que la normalisation du ΔPCO_2 (≤ 6 mmHg) après six heures de prise en charge était associée à une meilleure diminution de la lactatémie et à une amélioration du score SOFA. De façon intéressante, les patients chez qui les deux objectifs de normalisation de la $SvcO_2$ ($> 70\%$) et du ΔPCO_2 (≤ 6 mmHg) ont été atteints après les six premières heures de réanimation avaient la plus grande baisse de la lactatémie, laquelle a été retrouvée associée de façon indépendante à une diminution de la mortalité en réanimation. Enfin, Du et al. [28] ont souligné que la normalisation de la $ScvO_2$ et du ΔPCO_2 était un facteur associé à une meilleure clairance du lactate ainsi qu'à un meilleur pronostic que la normalisation de la $SvcO_2$ seule.

Ces résultats suggèrent que l'utilisation du ΔPCO_2 sur sang veineux central pourrait être un outil de monitoring hémodynamique à utiliser de manière répétée au cours de la réanimation du choc septique afin d'évaluer l'adéquation du DC à la production du CO_2 par les cellules tout au long de la prise en charge. Il apparaît utile de l'associer à la $SvcO_2$.

ΔPCO_2 combiné aux paramètres d'oxygénation

En situation d'hypoxie tissulaire, la VO_2 diminue et la VCO_2 aérobie diminue également. La VCO_2 globale est alors dépendante de la génération anaérobie du CO_2 , pouvant dépasser la VO_2 . Dès lors, un quotient respiratoire supérieur à 1 peut être observé lors du métabolisme anaérobie, témoin donc de l'état d'hypoxie tissulaire et indiquant que la production de CO_2 supplante la consommation d' O_2 , indépendamment de la diminution des deux paramètres [29]. En utilisant l'équation originelle de Fick, on sait que :

$$VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2)$$

De plus, en rappelant l'équation modifiée de Fick, nous établissons :

$$VCO_2 = DC \times k \times \Delta PCO_2$$

En modifiant les équations, on trouve alors que le rapport gradient de $PCO_2/(CaO_2 - CvO_2)$ — ou gradient de $PCO_2/C(a-v)O_2$ — peut être pris comme le reflet du quotient respiratoire et est par conséquent un potentiel marqueur d'hypoxie tissulaire.

En 2002, Mekontso-Dessap et al. [30], dans une étude rétrospective, ont testé cette hypothèse chez des patients dont le DC et le TO_2 avaient été normalisés par une réanimation adaptée. Ils ont retrouvé une bonne corrélation entre le rapport $gapCO_2/C(a-v)O_2$ ($vm =$ veineux mêlé), substitué du quotient respiratoire, et la lactatémie artérielle. En

revanche, pris isolément, chaque élément de ce rapport n'était significativement pas corrélé à la lactatémie. En parallèle, un rapport supérieur à 1,4 prédisait de manière fiable la présence d'une hyperlactatémie. Monnet et al. [31] ont également étudié l'intérêt pronostique de ce ratio, mais avec un échantillon de sang veineux central. Dans une étude prospective, observationnelle, chez des patients de réanimation, ce rapport $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$ a permis de prédire une augmentation de la VO_2 après une augmentation du TO_2 (dépendance VO_2/TO_2) liée à un remplissage vasculaire de 500 ml de cristalloïdes. Les auteurs ont donc conclu que le rapport $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$ était un bon marqueur d'hypoxie tissulaire au même titre que la lactatémie, contrairement à la $SvcO_2$. Plus récemment, chez 35 patients en choc septique avec une pression artérielle moyenne et une $SvcO_2$ normalisée, Mesquida et al. [32] ont montré que la présence d'un rapport $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$ augmenté au début de la prise en charge était associée à une clairance du lactate effondrée dans les heures suivantes et à une augmentation de la mortalité. Ospina-Tascón et al [33] ont retrouvé que les valeurs du ratio $C(vm-a)CO_2/C(a-v)O_2$ à h0 et à h6 de prise en charge d'un choc septique étaient des facteurs pronostiques indépendants de mortalité à j28 de séjour en réanimation. Cette valeur pronostique existait également pour la lactatémie, mais pas pour le rapport $gapPCO_2/C(a-v)O_2$. En effet, un rapport $C(vm-a)CO_2/C(a-v)O_2$ supérieur à 1 était le reflet d'un métabolisme anaérobie, au même titre qu'une hyperlactatémie. La différence de résultats entre les deux ratios était expliquée par le caractère curviligne, et non strictement linéaire, de la courbe CCO_2-PCO_2 , dont on sait qu'elle peut changer selon les variations du pH plasmatique, de l'hématocrite et de la saturation en O_2 . Enfin, Mallat et al. [34] ont démontré que le rapport $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$ avait les mêmes performances diagnostiques d'un métabolisme anaérobie que le rapport $C(vc-a)CO_2/C(a-v)O_2$ chez 51 patients en choc septique répondeurs à 500 ml de remplissage vasculaire. Les deux paramètres avaient statistiquement des performances supérieures à la lactatémie et la $SvcO_2$ pour prédire une hypoxie tissulaire (définie par une dépendance VO_2/TO_2 après remplissage vasculaire). Il était retenu un rapport $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$ supérieur à 1,68 mmHg/ml comme meilleur seuil pour prédire une anaérobiose avec une excellente aire sous la courbe ROC (0,962).

Au vu de ces données, l'utilisation de tels paramètres pour détecter un métabolisme anaérobie pourrait être avantageuse. Néanmoins, il faut clairement connaître les limites de chaque calcul, les erreurs de mesure possibles, et l'utilisation en routine clinique doit être faite avec précaution. En effet, des études multicentriques sur de plus larges cohortes de patients sont nécessaires pour confirmer la valeur pronostique et diagnostique du rapport $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$ dans la réanimation du choc septique.

ΔPCO_2 et SvcO_2 dans la prise en charge hémodynamique du choc septique (Fig. 4)

Au cours du choc septique, l'instabilité hémodynamique et l'existence d'une hyperlactatémie doivent déclencher une prise en charge thérapeutique rapide. À la suite de l'étude de Rivers et al. [35], la prise en charge du choc septique a, jusqu'à récemment, impliqué l'utilisation de la SvcO_2 : une valeur inférieure à 70 % indiquait une inadéquation du TO_2 . La mise en route de l'*early goal-directed therapy* (EGDT) avait pour objectif de ramener la SvcO_2 à plus de 70 %, permettant alors une réduction de la mortalité. Néanmoins, l'impact de l'utilisation de la SvcO_2 comme cible thérapeutique n'a pas été confirmé par trois grands essais randomisés multicentriques [36–38]. De plus, il subsiste une zone d'ombre dans le pouvoir diagnostique de la SvcO_2 lorsqu'elle est supérieure à 70 % et qu'il persiste une hyperlactatémie [1]. Dans cette situation d'apparente adéquation du TO_2 , l'hyperlactatémie peut être liée à une hypoxie tissulaire en raison d'une hypoperfusion tissulaire persistante, ou simplement due à la glycolyse accélérée qui caractérise les états de stress, en particulier le sepsis [39–42]. Dans ces circonstances, le ΔPCO_2 , dont on sait qu'il permet de juger du caractère insuffisant ou non du DC et de la perfusion tissulaire, apporte des informations complémentaires. Les anomalies de la microcirculation qui caractérisent le choc septique accentuent l'hétérogénéité de perfusion tissulaire. En conséquence, au sein d'un même organe ou tissu, certaines zones microcirculatoires voient leur flux sanguin augmenter au détriment d'autres zones dans lesquelles l' O_2 diffuse en moins grande

quantité. Ces shunts microcirculatoires expliquent en grande partie l'altération apparente de l'extraction d' O_2 . En revanche, le CO_2 , du fait de son fort pouvoir diffusif (20 fois plus que l' O_2), peut s'accumuler dans le système veineux efférent et démasquer l'hypoperfusion tissulaire. Après appréciation du ΔPCO_2 , il sera alors possible pour le clinicien de déceler la situation de baisse de la perfusion microcirculatoire, masquée par la baisse de l'extraction de l' O_2 . Grâce à ces considérations, Vallet et al. [43] ont suggéré un protocole de prise en charge hémodynamique du choc septique fondé sur l'utilisation de la SvcO_2 combinée au ΔPCO_2 .

Il faut retenir qu'un patient ayant un ΔPCO_2 supérieur ou égal à 6 mmHg a probablement toujours un débit circulaire insuffisant par rapport à la demande, quels que soient les paramètres cliniques de la macrocirculation, y compris la SvcO_2 . Un ΔPCO_2 augmenté doit faire administrer une thérapeutique afin d'augmenter le DC et in fine la perfusion tissulaire. Cependant, on veillera à ne tenter d'augmenter le DC qu'en situation d'hypoxie tissulaire probable, car une augmentation dite supranormale n'a jamais fait la preuve de son efficacité et peut même être délétère [44].

À l'inverse, un ΔPCO_2 inférieur à 6 mmHg suggère que le DC est suffisamment élevé pour éliminer le CO_2 accumulé dans le secteur veineux. Ainsi, l'augmentation du DC n'est pas prioritaire, même en cas d'hypoxie tissulaire. Enfin, il faut rappeler qu'un ΔPCO_2 normal avec un DC élevé n'empêchera pas l'existence d'une possible inadéquation de perfusion régionale dans un contexte d'anaérobiose persistante.

La mise en route d'un traitement inotrope peut être décidée devant une augmentation du ΔPCO_2 , en plus d'une SvcO_2 basse, en situation de métabolisme aérobie. La dobutamine a pour effet d'augmenter le DC. Cependant, elle peut également augmenter la thermogénèse, donc la VO_2 ainsi que la VCO_2 [45]. Dans un travail récent, l'augmentation par palier de la dobutamine de 0 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute a entraîné une diminution progressive du ΔPCO_2 parallèlement à une augmentation du DC. Le fait de passer à 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute ne faisait plus diminuer le ΔPCO_2 malgré une augmentation du DC. Cela est probablement dû à l'augmentation de l'effet thermogénique de la dobutamine à cette dose, augmentant alors de manière trop importante la VCO_2 [46]. Il apparaît donc que les variations de ΔPCO_2 aident à faire la différence entre effets métaboliques et hémodynamiques de l'administration de dobutamine, cela étant également décrit dans une population de patients insuffisants cardiaques chroniques stables [47].

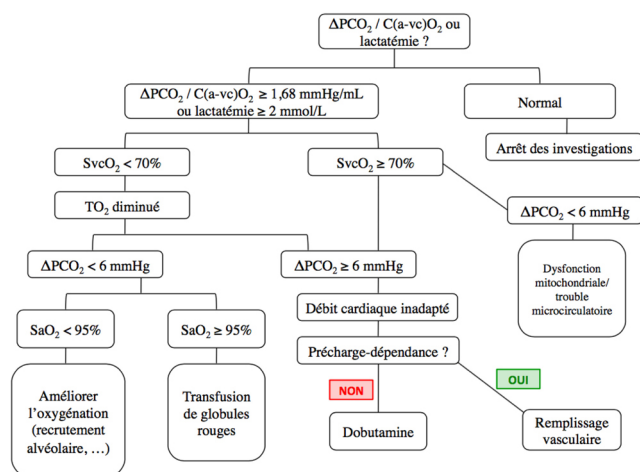


Fig. 4 Diagramme d'utilisation du ΔPCO_2 et de la SvcO_2 dans la réanimation hémodynamique du patient en choc septique. ΔPCO_2 : gradient veinoartériel de PCO_2 avec sang veineux central ; $\text{C(a-v)}\text{O}_2$: différence artérioveineuse centrale en contenu en O_2 ; TO_2 : transport en O_2 ; SvcO_2 : saturation veineuse centrale en O_2 ; SaO_2 : saturation artérielle en O_2

Quelles limites pour l'utilisation du ΔPCO_2 ?

Historiquement, le gapPCO_2 a été employé chez des patients porteurs d'un cathéter artériel pulmonaire. Il paraît clair qu'en 2016 il reste beaucoup moins de place à cette modalité

de monitoring du fait de l'expansion importante de l'échographie cardiaque ainsi que de la thermodilution transpulmonaire. Néanmoins, la principale limite d'utilisation du ΔPCO_2 avec échantillon de sang veineux central reste que la mesure de la PvcCO_2 est aveugle vis-à-vis d'une éventuelle hypoperfusion régionale dans le territoire splanchnique.

La simple mesure de la PCO_2 sur nos automates de gaz du sang est une potentielle source d'erreur dans le calcul du ΔPCO_2 : volume de l'échantillon insuffisant, ponction contenant du sang mixte veineux et artériel... La correction de ces erreurs préanalytiques est le prérequis indispensable avant toute manipulation des chiffres. Ensuite, l'interprétation des variations du ΔPCO_2 doit tenir compte de la plus petite variation significative décelable pour que l'implication thérapeutique soit valable et fiable. Une étude prospective a montré que l'erreur de mesure pour le ΔPCO_2 était de $\pm 1,4$ mmHg et que la plus petite différence détectable, c'est-à-dire la plus petite différence ayant une relevance clinique, était de ± 2 mmHg. Il faut donc bien comprendre qu'un changement du ΔPCO_2 devra être supérieur à ± 2 mmHg pour être reconnu comme n'étant pas lié à une variation naturelle de la mesure [48].

La mesure du CCO_2 repose sur une formule complexe et inapplicable en pratique clinique quotidienne. De fait, l'utilisation du ΔPCO_2 plutôt que du ΔCCO_2 s'est imposée dans les différents travaux de recherche clinique. Néanmoins, comme déjà cité dans le chapitre centré sur la physiologie, il faut rester vigilant sur les conditions d'applicabilité de la relation entre les deux paramètres en contexte pathologique associant une acidose, une anémie et une hypoxémie extrême, situation régulièrement observée chez un patient en état de choc septique associé à une défaillance multiviscérale.

Conclusion

Le ΔPCO_2 est un paramètre qui permet d'évaluer l'adéquation du débit sanguin circulant à la demande métabolique. Son utilisation doit s'intégrer dans une approche multimodale de la prise en charge hémodynamique des malades en choc septique. Il peut se combiner avec des paramètres d'oxygénation pour déterminer le rapport $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-vc)O}_2$ et ainsi mettre en évidence l'existence d'un métabolisme anaérobie global. Auquel cas, l'existence d'une $\text{SvcO}_2 < 70\%$ nécessitera de faire augmenter le TO_2 et, si le ΔPCO_2 demeure supérieur à 6 mmHg, l'augmentation du DC est la cible thérapeutique de choix. Lorsque la SvcO_2 est normale/augmentée et le ΔPCO_2 augmenté, l'amélioration du DC est aussi un traitement utile afin d'espérer réduire l'hypoxie tissulaire globale. Enfin, en répétant sa mesure, l'utilisation du ΔPCO_2 permet de guider nos traitements pour adapter le DC au profil métabolique. Des études multicentriques paraissent nécessaires pour légitimer les applications du ΔPCO_2 en réanimation.

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

Références

- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A, (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force on the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40: 1795–815
- Mizock BA, Falk JL, (1992) Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 20: 80–93
- West JB, (1990) Gas transport to the periphery: how gases are moved to the peripheral tissues? In: West JB (ed) *Respiratory physiology. The essential*. 4th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 69–85
- Supuran CT, (2008) Carbonic anhydrases — an overview. *Curr Pharm Des* 14: 603–14
- Teboul JL, Scheeren T, (2016) Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med* [in press]
- Durkin R, Gergits MA, Reed JF 3rd, Fitzgibbons J, (1993) The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care* 8: 217–21
- Lamia B, Monnet X, Teboul JL, (2006) Meaning of arteriovenous PCO_2 difference in circulatory shock. *Minerva Anestesiol* 72: 597–604
- Groeneveld AB, (1998) Interpreting the venous-arterial PCO_2 difference. *Crit Care Med* 26 :979–80
- Gutierrez G, (2004) A mathematical model of tissue-blood carbon dioxide exchange during hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 525–33
- Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, Weil MH, (1994) Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 22: 121–5
- Benjamin E, (1994) Venous hypercarbia: a nonspecific marker of hypoperfusion. *Crit Care Med* 22: 9–10
- Steedman DJ, Robertson CE, (1992) Acid base changes in arterial and central venous blood during cardiopulmonary resuscitation. *Arch Emerg Med* 9: 169–76
- Zhang H, Vincent JL, (1993) Arteriovenous differences in PCO_2 and pH are good indicators of critical hypoperfusion. *Am Rev Respir Dis* 148: 867–71
- Van der Linden P, Rausin I, Deltell A, Bekrar Y, Gilbert E, Bakker J, Vincent JL, (1995) Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO_2 and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. *Anesth Analg* 80: 269–75
- Bowles SA, Schlichtig R, Kramer DJ, Klions HA, (1992) Arteriovenous pH and partial pressure of carbon dioxide detect critical oxygen delivery during progressive hemorrhage in dogs. *J Crit Care* 7: 95–205
- Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S, (1998) Venous-arterial CO_2 difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 89: 1317–21
- Nevière R, Chagnon JL, Teboul JL, Vallet B, Wattel F, (2002) Small intestine intramucosal PCO_2 and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 30: 379–84
- Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH, (1990) Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 18: 585–9
- Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffermils M, Kahn RJ, (1992) Venous-arterial dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 101: 509–15

20. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL, (2006) Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med* 32: 516–23
21. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, Bermúdez W, Granados M, Arango-Dávila C, Hernández G, (2013) Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* 17: R294
22. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, Hernandez G, Bruhn A, Arango-Dávila C, De Backer D, (2016) Can venous-to-arterial carbon dioxide difference reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 42: 211–21
23. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup, (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39: 165–228
24. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, Pamukov N, Horst HM, (2005) Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* 31: 818–22
25. van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loeff B, Kuiper MA, Boerma EC, (2013) Central venous-arterial PCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med* 39: 1034–9
26. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, Samii K, Fourcade O, Genestal M, (2008) Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 34: 2218–25
27. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D, (2014) Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 31: 371–80
28. Du W, Liu DW, Wang XT, Long Y, Chai WZ, Zhou X, Rui X, (2013) Combining venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care* 28: 1110.e1–5
29. Jakob SM, Broeneveld AB, Teboul JL, (2015) Venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ difference ratio as a resuscitation target in shock states? *Intensive Care Med* 41: 936–8
30. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauliege F, Richard C, Teboul JL, (2002) Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 28: 272–7
31. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, Persichini R, Anguel N, Richard C, Teboul JL, (2013) 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* 41: 1412–20
32. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, Artigas A, (2015) Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care* 19: 126
33. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, Granados M, Salazar B, Arango-Dávila C, De Backer D, (2015) Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterio-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 41: 796–805
34. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, Durville E, Temime J, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D, (2016) 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* 6: 10
35. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group, (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–77
36. ProCESS Investigators; Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC, (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370: 1683–93
37. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group; Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P, (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371: 1496–506
38. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMiSe Trial Investigators, (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372: 1301–11
39. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE, (1999) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 354: 505–8
40. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, EJ DeMaria, (1996) Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 224: 97–102
41. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H, (1986) Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 250: E634–40
42. Curtis SE, Cain SM, (1992) Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 145: 348–54
43. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M, (2013) Resuscitation of patients with septic shock: please « mind the gap » ! *Intensive Care Med* 39: 1653–5
44. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R, (1995) A trial of goal-directed hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 333: 1025–32
45. Ruffolo RR Jr, (1987) The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci* 294: 244–8
46. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Pepy F, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D, (2014) Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive Care Med* 40: 404–11
47. Teboul JL, Mercat A, Lenique F, Berton C, Richard C, (1998) Value of the venous-arterial PCO₂ gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Crit Care Med* 26: 1007–10
48. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, Temime J, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, Thevenin D, (2015) Repeatability of blood gas parameters, PCO₂ gap, and PCO₂ gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore)* 94: e415