

## ARTICLE ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Paramètres dérivés du CO<sub>2</sub> pour évaluer l'état hémodynamique chez le malade de réanimation

## CO<sub>2</sub>-derived parameters to assess hemodynamics in critical-ill patients

F. Bagate<sup>1,2</sup> • F. Boissier<sup>3,4</sup> • A. Mekontso Dessap<sup>1,2\*</sup>

Reçu le 6 janvier 2020 ; accepté le 27 juillet 2020.

© SRLF 2020.

### Résumé

Le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) constitue le produit de dégradation final du métabolisme cellulaire. Plusieurs gradients de CO<sub>2</sub>, obtenus grâce à la mesure de la pression partielle de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) dans différents compartiments, sont utilisés afin d'évaluer l'état circulatoire des patients de réanimation. Au cours d'un état de choc, l'augmentation de la PCO<sub>2</sub> veineuse et tissulaire est principalement la conséquence d'une hypoperfusion tissulaire et non d'une hypoxémie, reflétant ainsi une anomalie macro et/ou microcirculatoire. Un gradient veino-artériel de PCO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub>) ≥ 6 mmHg peut suggérer une inadéquation du débit cardiaque. À l'échelle locale, un gradient tissu-artériel en PCO<sub>2</sub> (Pt-aCO<sub>2</sub>) élevé malgré un Pv-aCO<sub>2</sub> normal (< 6 mmHg) peut faire évoquer une atteinte de la microcirculation locale. Enfin, un indice combiné des paramètres dérivés du CO<sub>2</sub> et de l'O<sub>2</sub>, comme le rapport entre le Pv-aCO<sub>2</sub> et la différence des contenus artériel et veineux en oxygène (Pv-aCO<sub>2</sub> / CaO<sub>2</sub> - CvO<sub>2</sub>), suggère une hypoxie tissulaire lorsqu'il dépasse 1,4. Chez les patients de réanimation en insuffisance circulatoire, les paramètres dérivés du CO<sub>2</sub> doivent toutefois s'intégrer dans une approche multiparamétrique (examen clinique, marqueurs biologiques, échocardiographie et autres outils hémodynamiques).

**Mots-clés :** insuffisance circulatoire, gradients de PCO<sub>2</sub>, perfusion tissulaire, atteinte micro et macrocirculatoire

### Abstract

Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) is an end product of cell metabolism. Several CO<sub>2</sub> gradients, obtained by measuring the partial pressure of CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) in different compartments, are used to assess the circulatory status of critically-ill patients. During shock, the increase in venous and tissue PCO<sub>2</sub> is mainly the result of tissue hypoperfusion and not of hypoxemia, thus reflecting an alteration of macro and / or microcirculation. A PCO<sub>2</sub> veno-arterial gradient (Pv-aCO<sub>2</sub>) ≥ 6 mmHg may suggest an inadequate cardiac output. At the local scale, a high tissue-arterial PCO<sub>2</sub> gradient (Pt-aCO<sub>2</sub>) despite a normal Pv-aCO<sub>2</sub> (<6 mmHg) may suggest an alteration in the local microcirculation. Finally, a combination of oxygen and CO<sub>2</sub> derived parameters, such as the ratio between Pv-aCO<sub>2</sub> and the difference in arterial and venous oxygen contents (Pv-aCO<sub>2</sub> / CaO<sub>2</sub> - CvO<sub>2</sub>) may suggest tissue hypoxia when it exceeds 1.4. In critically-ill patients with circulatory failure, the use of these parameters derived from CO<sub>2</sub> must however be integrated into a multi-parameter approach including clinical examination, biological markers, echocardiography and other hemodynamic tools.

**Keywords:** circulatory insufficiency, PCO<sub>2</sub> gradients, tissue perfusion, micro and macrocirculation

### Introduction

Les paramètres dérivés du gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) sont des paramètres biologiques déduits de la pression partielle en

CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>). Ils permettent d'évaluer l'état ventilatoire des patients mais peuvent aussi être utilisés pour apprécier l'état hémodynamique au cours de l'insuffisance circulatoire aiguë, notamment pour détecter l'adéquation entre

\* Armand Mekontso Dessap, M.D, Ph.D

Service de Réanimation Médicale

Centre Hospitalo-Universitaire Henri Mondor

armand.dessap@aphp.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



les besoins et les apports en oxygène. La  $PCO_2$  peut être mesurée dans différents compartiments tels que les secteurs vasculaires artériels et veineux, le secteur tissulaire et l'air expiré. L'évaluation de la différence entre ces mesures permet d'obtenir des gradients, reflétant en partie la perfusion tissulaire. Le but de cette revue est de comprendre la physiologie des indices dérivés du  $CO_2$  (Figure 1) et d'esquisser leur place actuelle en réanimation dans la prise en charge des patients en insuffisance circulatoire aiguë.

## Métabolisme du $CO_2$

### Production du $CO_2$

Le  $CO_2$  est le produit final du métabolisme cellulaire, à la fois généré par une voie aérobie et une voie anaérobie. En condition aérobie, le  $CO_2$  est produit par le cycle de Krebs. En condition normoxique, la production de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) est proportionnelle à la consommation en oxygène ( $VO_2$ ). Le quotient respiratoire ( $QR = VCO_2/VO_2$ ) varie selon le substrat énergétique ( $QR$  avoisine 0,7 pour les lipides et 1 pour les glucides). En condition anaérobie, la  $VCO_2$  provient du tamponnement des protons, issus de la formation d'acide lactique en excès, de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate/diphosphate et de la décarboxylation anaérobie. En cas d'hypoxie tissulaire, la  $VCO_2$  totale est cependant réduite, car la production anaérobie de  $CO_2$  ne compense pas intégralement la baisse de production aérobie.

### Transport du $CO_2$

Le transport du  $CO_2$  au sein de l'organisme s'effectue sous 3 formes : majoritairement, des ions bicarbonates (environ 60 %) ; une partie sous une forme liée aux protéines plasmatiques, comme l'hémoglobine (environ 30 %) ; et enfin, une forme dissoute (environ 10 %).

### Relation entre le contenu sanguin et la pression partielle en $CO_2$

La  $PCO_2$  dépend principalement du  $CO_2$  dissout dans le sang. La relation entre le contenu total en  $CO_2$  ( $CCO_2$ ) et la  $PCO_2$  est complexe et influencée par plusieurs phénomènes dont l'effet Haldane [1]. La capacité de fixation du  $CO_2$  à l'hémoglobine augmente lorsque la saturation en oxygène diminue. Ainsi, lorsque la libération de l'oxygène est accentuée au sein des capillaires périphériques, la capacité de fixation du  $CO_2$  à l'hémoglobine (et donc son transport dans le sang veineux) est accrue. Le phénomène inverse, l'effet Bohr, est lui caractérisé par la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène lorsque la  $PCO_2$  augmente. Le

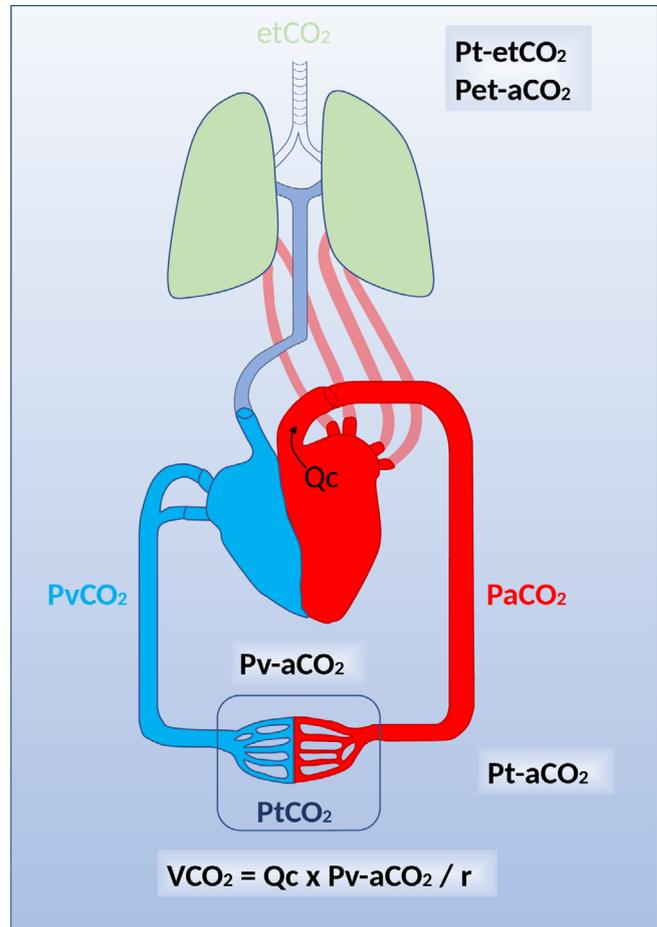


Figure 1 - Les différents gradients de  $PCO_2$

Pt-et $CO_2$  : gradient tissu-expiré de  $CO_2$

Pet-a $CO_2$  : gradient expiré-artériel de  $CO_2$

Pv-a $CO_2$  : gradient veino-artériel de  $PCO_2$

Pt-a $CO_2$  : gradient tissu-artériel de  $PCO_2$

$Qc$  : débit cardiaque

$VCO_2$  : production de  $CO_2$

$r$  : valeur fixe influencée par le pH, l'hématocrite et la saturation artérielle en oxygène

calcul du  $CCO_2$  est donc très complexe et non réalisable en routine pour la pratique clinique. La relation entre le  $CCO_2$  et la  $PCO_2$  est curvilinéaire et dépend de plusieurs paramètres, tels que : la température, le pH, l'hématocrite ou la saturation artérielle en oxygène. Cependant, à l'échelle physiologique, elle avoisine une relation linéaire [2], expliquant donc l'utilisation, en routine, des gradients de  $PCO_2$  comme une estimation du gradient de  $CCO_2$  [3].

## Élimination du CO<sub>2</sub>

Toutes les formes du CO<sub>2</sub> produites par le métabolisme cellulaire sont acheminées jusqu'à l'appareil ventilatoire afin d'être éliminées. Au niveau du capillaire pulmonaire, le CO<sub>2</sub> diffuse à travers la barrière alvéolo-capillaire pour atteindre l'alvéole et être expiré par l'appareil ventilatoire en dehors de l'organisme.

## Différents paramètres dérivés du CO<sub>2</sub>

### Gradient veino-artériel de PCO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub>)

Le gradient veino-artériel de PCO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub>) est défini par la différence entre la PvCO<sub>2</sub> et la PaCO<sub>2</sub>. Théoriquement, il faudrait utiliser pour son calcul la pression partielle en CO<sub>2</sub> du sang veineux mêlé (PmvCO<sub>2</sub>), recueillie grâce à un cathéter artériel pulmonaire. Cependant, l'utilisation du cathéter artériel pulmonaire n'étant plus courante dans la plupart des réanimations, l'usage de la pression partielle veineuse centrale en CO<sub>2</sub> (PcvCO<sub>2</sub>), via un cathéter veineux central au niveau du territoire cave supérieur, s'est révélée être un substitut acceptable à la PmvCO<sub>2</sub> [4, 5]. À visée de simplification, nous assimilons donc, durant le reste de cette revue, la PvCO<sub>2</sub> à la PcvCO<sub>2</sub> pour l'estimation du Pv-aCO<sub>2</sub>. Dans des conditions de stabilité hémodynamique, la valeur normale de Pv-aCO<sub>2</sub> est comprise entre 2 et 5 mmHg environ [6].

### Les déterminants du Pv-aCO<sub>2</sub>

Selon l'équation de Fick appliquée au CO<sub>2</sub>, la VCO<sub>2</sub> est égale au produit du débit cardiaque (Qc) et de la différence des contenus veineux et artériels en CO<sub>2</sub> (Cv-aCO<sub>2</sub>), soit :  $VCO_2 = Qc \times Cv-aCO_2$  [7]. Si l'on applique l'approximation du CCO<sub>2</sub> par la PCO<sub>2</sub>, nous obtenons l'équation suivante :  $VCO_2 = Qc \times Pv-aCO_2 / r$  ; puis  $Pv-aCO_2 = VCO_2 \times r / Qc$ . La Pv-aCO<sub>2</sub> est donc proportionnelle à la VCO<sub>2</sub> et inversement proportionnelle au Qc.

### Pv-aCO<sub>2</sub> comme marqueur de perfusion tissulaire

Des études cliniques ont suggéré que les patients avec un bas Qc avaient des Pv-aCO<sub>2</sub> plus élevés que ceux avec un Qc adapté [8, 9]. De plus, dans une étude expérimentale de Vallet *et al* [10], les auteurs ont démontré que l'augmentation de Pv-aCO<sub>2</sub> était plus liée à la baisse de la perfusion tissulaire qu'à une hypoxémie isolée (baisse de la PaO<sub>2</sub> sans baisse du débit de perfusion). De fait, l'augmentation du Pv-aCO<sub>2</sub> est secondaire à l'augmentation plus importante de la PvCO<sub>2</sub> (et de la pression tissulaire en CO<sub>2</sub> : PtCO<sub>2</sub>), comparée à celle de la PaCO<sub>2</sub>, avec une stagnation veineuse du CO<sub>2</sub>. Par conséquent, la Pv-aCO<sub>2</sub> n'est

pas un marqueur d'hypoxie tissulaire en soi, mais plutôt un marqueur d'hypoperfusion tissulaire, ou en d'autres termes, d'adéquation entre le débit de perfusion et le métabolisme.

### Pv-aCO<sub>2</sub> / Ca-vO<sub>2</sub> comme marqueur du métabolisme anaérobie

Comme vu précédemment, le Pv-aCO<sub>2</sub> manque de sensibilité pour détecter l'hypoxie tissulaire. Les paramètres dérivés de l'oxygène, pris isolément, sont eux aussi peu corrélés au métabolisme anaérobie [11, 12]. En situation d'hypoxie tissulaire, la forte diminution de VO<sub>2</sub> est associée à une baisse parallèle de VCO<sub>2</sub> aérobie, mais avec une production anaérobie de CO<sub>2</sub>. Cela conduit à une moindre baisse de VCO<sub>2</sub> globale que de VO<sub>2</sub>, avec augmentation du QR. L'équation de Fick stipule que VCO<sub>2</sub> est le produit du débit cardiaque et de la différence des contenus veino-artériels en CO<sub>2</sub>; de manière similaire, VO<sub>2</sub> est le produit du débit cardiaque et de la différence des contenus artério-veineux en O<sub>2</sub>. Par conséquent, le QR peut être envisagé comme  $QR = Cv-aCO_2 / Ca-vO_2 \approx Pv-aCO_2 / Ca-vO_2$ . Ce dernier paramètre a été proposé comme un marqueur d'hypoxie tissulaire et donc de métabolisme anaérobie au cours des états de choc [13-15], avec notamment un seuil > 1,4 mmHg/ml proposé [16]. Cependant d'autres études sur des cohortes de patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque ont révélé des résultats discordants [17-19].

## Autres paramètres dérivés du CO<sub>2</sub>

### Gradient tissu-artériel de PCO<sub>2</sub> (Pt-aCO<sub>2</sub>)

La pression tissulaire en PCO<sub>2</sub> (PtCO<sub>2</sub>) permet d'évaluer la PCO<sub>2</sub> au niveau régional. Elle peut être mesurée par exemple par tonométrie gastrique, par un capteur fluorescent sublingual, par capnométrie au niveau du lobe de l'oreille ou plus récemment via une technique urinaire en cours de développement [20]. La valeur normale du Pt-aCO<sub>2</sub>, chez un patient ventilé normo-capnique, est d'environ 8 mmHg [21]. Pt-aCO<sub>2</sub> a la même signification que le Pv-aCO<sub>2</sub>, concernant le défaut de perfusion tissulaire avec stagnation du CO<sub>2</sub> tissulaire à l'échelle régionale [22-24]. Ce gradient peut donc être interprété comme un reflet d'une anomalie de la microcirculation avec une hétérogénéité de la perfusion tissulaire, notamment lorsqu'il est élevé et que son homologue systémique (Pv-aCO<sub>2</sub>) est normal (< 6 mmHg) [25-27]. De plus, un Pt-aCO<sub>2</sub> élevé a été retrouvé comme facteur pronostique au cours du choc septique, au niveau gastrique [28], sublingual [29] et du lobe de l'oreille [21]. La précision de la mesure de la PtCO<sub>2</sub> peut être impactée par une vasoconstriction ou un œdème cutané important.

### *Pression en CO<sub>2</sub> dans l'air expiré*

La concentration télé-expiratoire de CO<sub>2</sub> dans l'air expiré (*end tidal* CO<sub>2</sub>, etCO<sub>2</sub>) peut se mesurer facilement au lit du malade de manière non invasive grâce à un capnographe. L'etCO<sub>2</sub> peut être utilisé de façon isolée ; sa valeur est associée à trois grandes fonctions de l'organisme : la ventilation, le métabolisme et la circulation. Si les deux premières fonctions restent stables, alors la valeur d'etCO<sub>2</sub> peut potentiellement être corrélée à l'état circulatoire [30]. En effet, la baisse de l'etCO<sub>2</sub> est un reflet de la réduction du débit cardiaque (qui assure la clairance pulmonaire du CO<sub>2</sub>). L'etCO<sub>2</sub> a donc été proposée comme un marqueur pouvant détecter la réponse au remplissage vasculaire, puisque son augmentation induite par un test de levée de jambe passif estimait correctement la réponse sur le débit cardiaque [31-33], notamment en cas d'extraction en oxygène élevée (ScvO<sub>2</sub> basse) [34]. L'etCO<sub>2</sub> a été beaucoup évalué au cours de la prise en charge précoce de l'arrêt cardiaque ; son intérêt comme marqueur pronostique dans cette indication est probablement limité en raison de plusieurs facteurs de confusion [35], tels que l'hypo/hyperventilation, le délai depuis le retour à une activité circulatoire spontanée, le trouble du rythme initial ou l'administration d'adrénaline [36].

### *Gradient tissu-expiré de PCO<sub>2</sub> (Pt-etCO<sub>2</sub>)*

La différence entre la PtCO<sub>2</sub> et l'etCO<sub>2</sub> (Pt-etCO<sub>2</sub>) peut être monitorée de façon continue [37]. À l'instar du Pt-aCO<sub>2</sub>, le Pt-etCO<sub>2</sub> permettrait de détecter une anomalie de la perfusion tissulaire. Cependant, son interprétation doit tenir compte de l'éventualité d'une baisse de l'etCO<sub>2</sub> secondaire à une hypoperfusion pulmonaire, conduisant à une augmentation de l'espace mort [38]. De plus, chez le patient ventilé, l'objectivation de l'augmentation de cet espace mort via un Pt-aCO<sub>2</sub> plus élargi peut orienter le clinicien vers le diagnostic d'embolie pulmonaire [39] mais la précision de cet indice n'est pas suffisante pour se passer de confirmation radiologique [40].

### *Mesure de la VCO<sub>2</sub> par calorimétrie indirecte*

La calorimétrie indirecte permet de mesurer la VO<sub>2</sub> et la VCO<sub>2</sub> chez les patients sous ventilation mécanique grâce aux équations de Haldane liant la consommation d'oxygène aux débits de gaz expirés et aux fractions inspirées et expirées d'oxygène et de CO<sub>2</sub>. Cet outil a surtout été utilisé pour évaluer le métabolisme et la dépense énergétique afin de guider le support nutritionnel du patient critique sous ventilation mécanique [41, 42]. La mesure continue de la VO<sub>2</sub> permet théoriquement d'évaluer directement l'adéquation entre les apports et la consommation en oxygène [43, 44]. Cependant, la concordance entre les variations de VO<sub>2</sub> par calorimétrie indirecte et celles obtenues par méthode de Fick grâce à

un cathéter vasculaire n'est pas bonne [45-47]. De plus, la précision de la calorimétrie indirecte est mauvaise chez des patients avec fraction inspirée en oxygène élevée (situation fréquente chez malades les plus graves) [48, 49] et invalide en cas de fuite de gaz (trachéotomie, drain thoracique, etc.). La calorimétrie indirecte peut avoir un intérêt hémodynamique grâce aux mesures répétées du QR, permettant éventuellement d'évaluer l'état d'hypoxie tissulaire, comme lors de la titration d'un support inotrope [50]. Il s'agit donc d'une piste de recherche intéressante pour les patients en état de choc s'ils sont bien adaptés sous ventilation mécanique avec une fonction métabolique et ventilatoire stable.

## Utilisation clinique des indices dérivés du CO<sub>2</sub>

### Utilisation comme marqueur pronostique

Le Pv-aCO<sub>2</sub> élevé a été démontré comme un facteur de risque de mortalité dans de nombreuses situations d'insuffisance circulatoire aiguë, notamment au cours du choc septique [5, 9,51-53], ou cardiogénique [54]. L'élévation du gradient de Pv-aCO<sub>2</sub> a été associée à plus de complications post-opératoires dans un contexte de chirurgie non-cardiaque [55-57]. Les résultats sont discordants au cours de la chirurgie cardiaque [17, 18], probablement en raison d'une altération des paramètres qui influencent la relation entre le contenu et la pression en CO<sub>2</sub>, notamment les variations brutales de température, de volémie ou d'hémoglobine pouvant engendrer des modifications de la perfusion tissulaire. De plus, le Pv-aCO<sub>2</sub> est influencé par l'hémodilution [58], et l'hyperventilation qui peut l'augmenter possiblement via l'augmentation de la VO<sub>2</sub> et donc de la VCO<sub>2</sub> [59].

### Utilisation comme cible thérapeutique

Du fait de son lien avec le débit cardiaque et la perfusion tissulaire, le Pv-aCO<sub>2</sub> s'est révélé un bon marqueur d'insuffisance circulatoire aiguë [8] et un outil utile pour détecter les patients répondeurs au remplissage vasculaire [60]. D'autre part, le Pv-aCO<sub>2</sub> a été proposé pour évaluer l'apport en oxygène en fonction de la demande, au cours de la titration de la dobutamine [61] chez des patients en insuffisance cardiaque aiguë ou en choc septique [62]. De plus, un Pv-aCO<sub>2</sub> augmenté peut aider le clinicien à objectiver une anomalie microcirculatoire au cours de l'insuffisance circulatoire malgré un débit cardiaque et une pression artérielle moyenne restaurés [63].

À la phase précoce d'une insuffisance circulatoire, après correction d'une éventuelle hypovolémie par remplissage vasculaire et maintien d'une pression artérielle moyenne adéquate grâce à un support en vasopresseur, l'association d'une Pv-aCO<sub>2</sub> élevée et d'une ScvO<sub>2</sub>

basse peut suggérer qu'un support en inotrope est nécessaire [64]. Toutefois, au cours du choc septique, le Pv-aCO<sub>2</sub> élevé peut refléter un bas-débit cardiaque « relatif » [65] et/ou une anomalie de la microcirculation. Un Pt-aCO<sub>2</sub> > 20 mmHg [9, 28] associé à un Pv-aCO<sub>2</sub> < 6 mmHg peut traduire une anomalie de la microcirculation locale avec une hétérogénéité de perfusion [25].

Au total, la combinaison ScvO<sub>2</sub> / PvaCO<sub>2</sub> pourrait aider à évaluer la macrocirculation, le Pt-aCO<sub>2</sub> la microcirculation et le rapport Pv-aCO<sub>2</sub>/ CaO<sub>2</sub>-CvO<sub>2</sub> l'hypoxie tissulaire [13]. L'impact de l'association de ces différents marqueurs hémodynamiques reste à définir, mais on peut raisonnablement suggérer leur utilisation pour la prise en charge des patients en état de choc (Figure 2). Une telle approche doit être complétée par l'utilisation de l'échocardiographie ou d'autres techniques de monitoring pour explorer au mieux les désordres hémodynamiques complexes des états de choc.

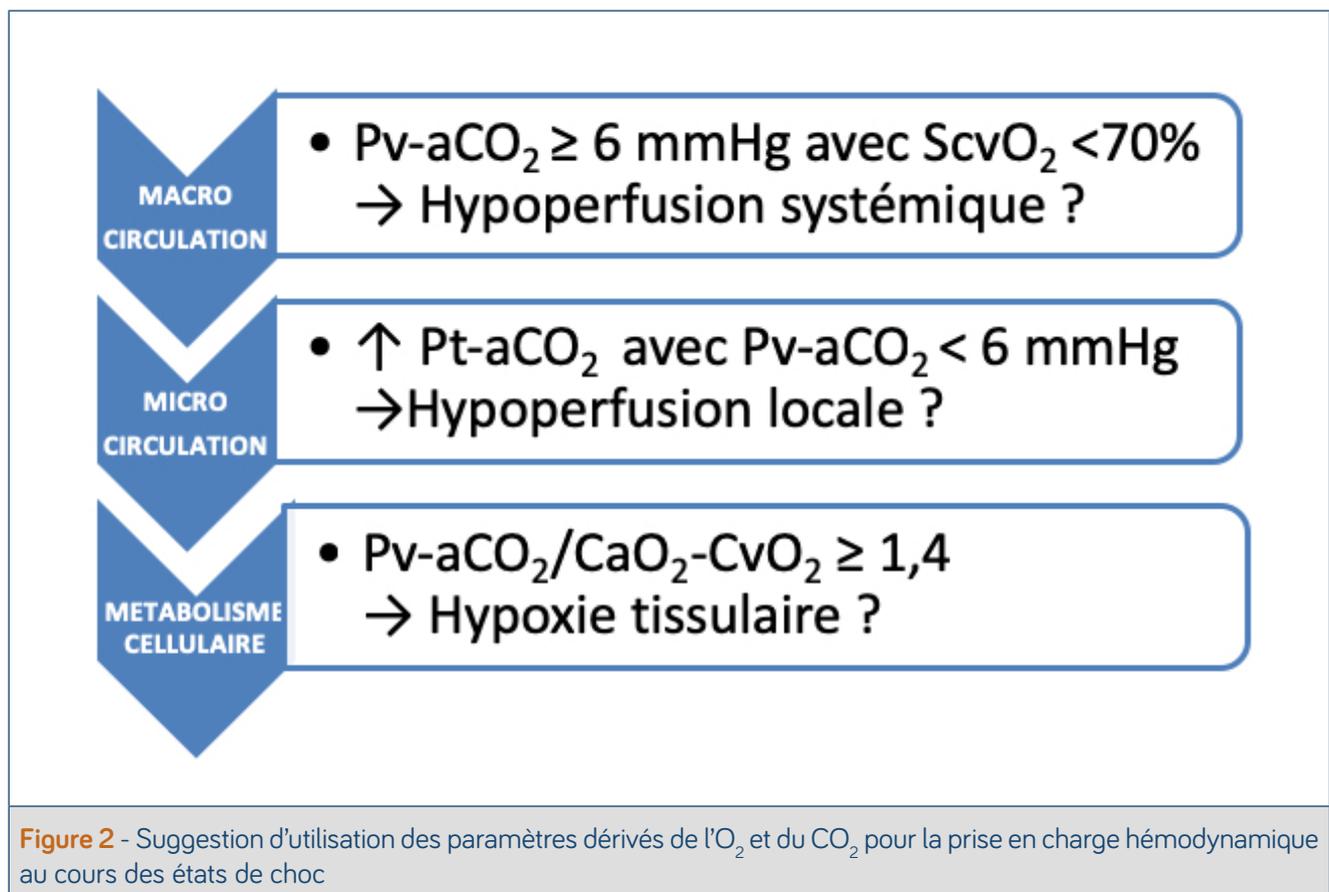
### Pièges et limites des marqueurs dérivés du CO<sub>2</sub>

Plusieurs raisons peuvent expliquer des erreurs de mesure des gradients de PCO<sub>2</sub> parmi lesquelles : temps d'acheminement prolongé, contamination par du sang du

mauvais secteur ou une bulle d'air, quantité insuffisante du tube de prélèvement. Au-delà de ces éventuelles erreurs pré-analytiques, la limite des gradients de PCO<sub>2</sub> est liée à l'imprécision des mesures des automates. Cette possible erreur de mesure a été évaluée à environ 1,4 mmHg pour le Pv-aCO<sub>2</sub> [66], ce qui est relativement important comparé au seuil de 6 mmHg. De plus, comme vu précédemment, la PtCO<sub>2</sub> peut être biaisée par des facteurs locaux dépendant du site de mesure (vasoconstriction, œdème et lésion tissulaire). Enfin, comme exposé plus haut, l'interprétation des paramètres dérivés du CO<sub>2</sub> est souvent complexe.

### Conclusion

Les paramètres dérivés du CO<sub>2</sub> peuvent aider le clinicien dans la prise en charge hémodynamique des patients en insuffisance circulatoire afin d'apprécier la macrocirculation, la perfusion tissulaire, et le métabolisme cellulaire. Ces paramètres, notamment le Pv-aCO<sub>2</sub>, doivent toutefois s'intégrer dans une prise en charge globale avec une approche multiparamétrique (examen clinique, marqueurs biologiques, échocardiographie et autres outils hémodynamiques).



### Conflits d'intérêts

François Bagate, Florence Boissier et Armand Mekontso Dessap déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

### Affiliations

<sup>1</sup>AP-HP, Hôpital Henri Mondor

Service de Médecine Intensive Réanimation  
F-94010, Créteil, France

<sup>2</sup>UPEC (Université Paris Est Créteil), Faculté de Médecine de Créteil  
Groupe de Recherche Clinique CARMAS  
F-94010, Créteil, France

<sup>3</sup>CHU de Poitiers, Service de Réanimation médicale  
Poitiers, France.

<sup>4</sup>INSERM CIC 1402 (ALIVE group), Université de Poitiers  
Poitiers, France.

### Références

1. Teboul J-L, Scheeren T (2017) Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med* 43:91–93. DOI : 10.1007/s00134-016-4261-3
2. West JB, (2012) Gas transport by the blood-How gases are moved to and from the peripheral tissues. In: *Respir. Physiol. Essent.*, 9th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 77–94
3. McHardy GJ (1967) The relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood. *Clin Sci* 32:299–309
4. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, et al (2005) Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* 31:818–822. DOI : 10.1007/s00134-005-2602-8
5. van Beest PA, Lont MC, Holman ND, et al (2013) Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med* 39:1034–1039. DOI : 10.1007/s00134-013-2888-x
6. Groeneveld AB (1998) Interpreting the venous-arterial PCO<sub>2</sub> difference. *Crit Care Med* 26:979–980. DOI : 10.1097/00003246-199806000-00002
7. Hall JE, (2016) Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Elsevier, Philadelphia, PA, 1145 p
8. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH (1990) Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 18:585–589. DOI : 10.1097/00003246-199006000-00001
9. Bakker J, Vincent JL, Gris P, et al (1992) Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 101:509–515. DOI : 10.1378/chest.101.2.509
10. Vallet B, Teboul J, Cain S, Curtis S (2000) Venous-arterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 89:1317–21. DOI : 10.1152/jappl.2000.89.4.1317
11. Kasnitz P, Druger GL, Yorra F, Simmons DH (1976) Mixed Venous Oxygen Tension and Hyperlactatemia: Survival in Severe Cardiopulmonary Disease. *JAMA* 236:570–574. DOI : 10.1001/jama.1976.03270060020020
12. Silverman HJ (1991) Lack of a Relationship between Induced Changes in Oxygen Consumption and Changes in Lactate Levels. *Chest* 100:1012–1015. DOI : 10.1378/chest.100.4.1012
13. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al (2002) Combination of venous-arterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 28:272–277. DOI : 10.1007/s00134-002-1215-8
14. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, et al (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. DOI : 10.1186/s13054-015-0858-0
15. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M (2016) Understanding the venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Med* 42:1801–1804. DOI : 10.1007/s00134-016-4233-7
16. Jakob SM, Groeneveld ABJ, Teboul J-L (2015) Venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> difference ratio as a resuscitation target in shock states? *Intensive Care Med* 41:936–938. DOI : 10.1007/s00134-015-3778-1
17. Morel J, Grand N, Axiotis G, et al (2016) High venous-arterial carbon dioxide gradient is not predictive of worst outcome after an elective cardiac surgery: a retrospective cohort study. *J Clin Monit Comput* 30:783–789. DOI : 10.1007/s10877-016-9855-3
18. Guinot P-G, Badoux L, Bernard E, et al (2017) Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference in Patients Undergoing Cardiac Surgery is Not Related to Postoperative Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 31:1190–1196. DOI : 10.1053/jjvca.2017.02.015
19. Abou-Arab O, Braik R, Huette P, et al (2018) The ratios of central venous to arterial carbon dioxide content and tension to arteriovenous oxygen content are not associated with overall anaerobic metabolism in postoperative cardiac surgery patients. *PLoS ONE* 13:e0205950. DOI : 10.1371/journal.pone.0205950
20. Bar S, Fischer M-O (2019) Regional capnometry to evaluate the adequacy of tissue perfusion. *Journal of Thoracic Disease* 11:S1568–S1573. DOI : 10.21037/jtd.2019.01.80
21. Vallée F, Mateo J, Dubreuil G, et al (2010) Cutaneous ear lobe Pco<sub>2</sub> at 37°C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest* 138:1062–1070. DOI : 10.1378/chest.09-2690
22. Nevière R, Chagnon J-L, Teboul J-L, et al (2002) Small intestine intramucosal PCO<sub>2</sub> and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 30:379–384. DOI : 10.1097/00003246-200202000-00019
23. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, et al (2002) Intramucosal-arterial PCO<sub>2</sub> gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care* 6:514–520. DOI : 10.1186/cc1813
24. Dubin A, Estenssoro E, Murias G, et al (2005) Intramucosal-Arterial Pco<sub>2</sub> Gradient Does Not Reflect Intestinal Dysoxia in Anemic Hypoxia. *The Journal of trauma* 57:1211–7. DOI : 10.1097/01.TA.0000107182.43213.4B
25. Gutierrez G (2004) A mathematical model of tissue-blood carbon dioxide exchange during hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 169:525–533. DOI : 10.1164/rccm.200305-702OC
26. Marik PE (2005) Regional carbon dioxide monitoring to assess the adequacy of tissue perfusion. *Current Opinion in Critical Care* 11:245–251. DOI : 10.1097/01.ccx.0000158091.57172.f
27. Dubin A, Estenssoro E (2008) Mechanisms of tissue hypercarbia in sepsis. *Front Biosci* 13:1340–1351. DOI : 10.2741/2766
28. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, et al (2003) Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit*

- Care Med 31:474–480. DOI : [10.1097/01.CCM.0000050445.48656.28](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050445.48656.28)
29. Marik PE, Bankov A (2003) Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 31:818–822. DOI : [10.1097/01.CCM.0000054862.74829.EA](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000054862.74829.EA)
30. Trillò G, von Planta M, Kette F (1994) ET<sub>CO2</sub> monitoring during low flow states: clinical aims and limits. *Resuscitation* 27:1–8. DOI : [10.1016/0300-9572\(94\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0300-9572(94)90014-0)
31. Monnet X, Bataille A, Magalhaes E, et al (2013) End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive Care Med* 39:93–100. DOI : [10.1007/s00134-012-2693-y](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2693-y)
32. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M, et al (2012) Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO<sub>2</sub> pressure during a passive leg-raising maneuver. *Ann Intensive Care* 2:9. DOI : [10.1186/2110-5820-2-9](https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-9)
33. Xiao-ting W, Hua Z, Da-wei L, et al (2015) Changes in end-tidal CO<sub>2</sub> could predict fluid responsiveness in the passive leg raising test but not in the mini-fluid challenge test: A prospective and observational study. *J Crit Care* 30:1061–1066. DOI : [10.1016/j.jccr.2015.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jccr.2015.05.019)
34. Guinot P-G, Guilbart M, Hchikat AH, et al (2016) Association Between End-Tidal Carbon Dioxide Pressure and Cardiac Output During Fluid Expansion in Operative Patients Depend on the Change of Oxygen Extraction. *Medicine (Baltimore)* 95:e3287. DOI : [10.1097/MD.00000000000003287](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003287)
35. Paiva EF, Paxton JH, O'Neil BJ (2018) The use of end-tidal carbon dioxide (ET<sub>CO2</sub>) measurement to guide management of cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation* 123:1–7. DOI : [10.1016/j.resuscitation.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.12.003)
36. Callaham M, Barton C, Matthay M (1992) Effect of epinephrine on the ability of end-tidal carbon dioxide readings to predict initial resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 20:337–343. DOI : [10.1097/00003246-199203000-00008](https://doi.org/10.1097/00003246-199203000-00008)
37. Lebuffe G, Onimus T, Vallet B (2003) Gastric mucosal-to-end-tidal PCO<sub>2</sub> difference during major abdominal surgery: influence of the arterial-to-end-tidal PCO<sub>2</sub> difference? *Eur J Anaesthesiol* 20:147–152. DOI : [10.1017/s0265021503000279](https://doi.org/10.1017/s0265021503000279)
38. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, et al (2000) End-tidal CO<sub>2</sub> pressure determinants during hemorrhagic shock. *Intensive Care Med* 26:1619–1623. DOI : [10.1007/s001340000669](https://doi.org/10.1007/s001340000669)
39. Robin ED, Julian DG, Travis DM, Crump CH (1959) A Physiologic Approach to the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 260:586–591. DOI : [10.1056/NEJM195903192601204](https://doi.org/10.1056/NEJM195903192601204)
40. Verschuren F, Perrier A (2010) Splendors and miseries of expired CO<sub>2</sub> measurement in the suspicion of pulmonary embolism. *Crit Care* 14:110. DOI : [10.1186/cc8838](https://doi.org/10.1186/cc8838)
41. Kopp Lugli A, de Watteville A, Hollinger A, et al (2019) Medical Nutrition Therapy in Critically Ill Patients Treated on Intensive and Intermediate Care Units: A Literature Review. *J Clin Med* 8. DOI : [10.3390/jcm8091395](https://doi.org/10.3390/jcm8091395)
42. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C (2019) Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med* 8. DOI : [10.3390/jcm8091387](https://doi.org/10.3390/jcm8091387)
43. Danek SJ, Lynch JP, Weg JG, Dantzker DR (1980) The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 122:387–395. DOI : [10.1164/arrd.1980.122.3.387](https://doi.org/10.1164/arrd.1980.122.3.387)
44. Kaufman BS, Rackow EC, Falk JL (1984) The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock. *Chest* 85:336–340. DOI : [10.1378/chest.85.3.336](https://doi.org/10.1378/chest.85.3.336)
45. Walsh TS, Hopton P, Lee A (1998) A comparison between the Fick method and indirect calorimetry for determining oxygen consumption in patients with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 26:1200–1207. DOI : [10.1097/00003246-199807000-00020](https://doi.org/10.1097/00003246-199807000-00020)
46. Peyton PJ, Robinson GJB (2005) Measured pulmonary oxygen consumption: difference between systemic oxygen uptake measured by the reverse Fick method and indirect calorimetry in cardiac surgery. *Anaesthesia* 60:146–150. DOI : [10.1111/j.1365-2044.2004.04044.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.04044.x)
47. Soussi S, Vallée F, Roquet F, et al (2017) Measurement of Oxygen Consumption Variations in Critically Ill Burns Patients: Are the Fick Method and Indirect Calorimetry Interchangeable? *Shock* 48:532–538. DOI : [10.1097/SHK.0000000000000885](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000885)
48. S M, Dr W, Ba H (1985) Measured and predicted caloric expenditure in the acutely ill. *Crit Care Med* 13:173–177. DOI : [10.1097/00003246-198503000-00006](https://doi.org/10.1097/00003246-198503000-00006)
49. Poulsen MK, Thomsen LP, Kjærgaard S, et al (2019) Reliability of, and Agreement Between, two Breath-by-Breath Indirect Calorimeters at Varying Levels of Inspiratory Oxygen. *Nutrition in Clinical Practice* 34:767–774. DOI : [10.1002/ncp.10250](https://doi.org/10.1002/ncp.10250)
50. Schaffartzik W, Sanft C, Schaefer JH, Spies C (2000) Different dosages of dobutamine in septic shock patients: determining oxygen consumption with a metabolic monitor integrated in a ventilator. *Intensive Care Med* 26:1740–1746. DOI : [10.1007/s001340000635](https://doi.org/10.1007/s001340000635)
51. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, et al (2013) Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* 17:R294. DOI : [10.1186/cc13160](https://doi.org/10.1186/cc13160)
52. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, et al (2014) Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 31:371–380. DOI : [10.1097/EJA.000000000000064](https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000064)
53. Muller G, Mercier E, Vignon P, et al (2017) Prognostic significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference during the first 24 hours of septic shock in patients with and without impaired cardiac function. *Br J Anaesth* 119:239–248. DOI : [10.1093/bja/aex131](https://doi.org/10.1093/bja/aex131)
54. Markota A, Sinkovic A (2012) Central venous to arterial pCO<sub>2</sub> difference in cardiogenic shock. *Wiener klinische Wochenschrift* 124:500–503. DOI : [10.1007/s00508-012-0213-2](https://doi.org/10.1007/s00508-012-0213-2)
55. Futier E, Robin E, Jabaudon M, et al (2010) Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care* 14:R193. DOI : [10.1186/cc9310](https://doi.org/10.1186/cc9310)
56. Silva JM, Oliveira AMRR, Segura JL, et al (2011) A large Venous-Arterial PCO<sub>2</sub> Is Associated with Poor Outcomes in Surgical Patients. *Anesthesiol Res Pract* 2011. DOI : [10.1155/2011/759792](https://doi.org/10.1155/2011/759792)
57. Robin E, Futier E, Pires O, et al (2015) Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. *Critical Care* 19:227. DOI : [10.1186/s13054-015-0917-6](https://doi.org/10.1186/s13054-015-0917-6)
58. Dubin A, Ferrara G, Kanoore Edul VS, et al (2017) Venous-to-arterial PCO<sub>2</sub>-to-arteriovenous oxygen content difference ratio is a poor surrogate

- for anaerobic metabolism in hemodilution: an experimental study. *Ann Intensive Care* 7. DOI : [10.1186/s13613-017-0288-z](https://doi.org/10.1186/s13613-017-0288-z)
59. Mallat J, Mohammad U, Lemyze M, et al (2017) Acute hyperventilation increases the central venous-to-arterial PCO<sub>2</sub> difference in stable septic shock patients. *Ann Intensive Care* 7. DOI : [10.1186/s13613-017-0258-5](https://doi.org/10.1186/s13613-017-0258-5)
60. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, et al (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* 41:1412–1420. DOI : [10.1097/CCM.0b013e318275cece](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318275cece)
61. Nassar B, Mallat J (2019) Usefulness of venous-to-arterial partial pressure of CO<sub>2</sub> difference to assess oxygen supply to demand adequacy: effects of dobutamine. *J Thorac Dis* 11:S1574–S1578. DOI : [10.21037/jtd.2019.04.85](https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.85)
62. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, et al (2014) Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive Care Med* 40:404–411. DOI : [10.1007/s00134-013-3170-y](https://doi.org/10.1007/s00134-013-3170-y)
63. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, et al (2016) Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 42:211–221. DOI : [10.1007/s00134-015-4133-2](https://doi.org/10.1007/s00134-015-4133-2)
64. De Backer D (2017) Detailing the cardiovascular profile in shock patients. *Crit Care* 21. DOI : [10.1186/s13054-017-1908-6](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1908-6)
65. Vallée F, Vallet B, Mathe O, et al (2008) Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 34:2218–2225. DOI : [10.1007/s00134-008-1199-0](https://doi.org/10.1007/s00134-008-1199-0)
66. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, et al (2015) Repeatability of blood gas parameters, PCO<sub>2</sub> gap, and PCO<sub>2</sub> gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore)* 94:e415. DOI : [10.1097/MD.0000000000000415](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000415)