

Gradients de PCO₂ : un reflet fiable de la perfusion macro- et microcirculatoire

PCO₂ gradients: a reliable marker of macro- and microcirculatory perfusion

F. Vallée · J. Mateo · B. Vallet · D. Payen

Reçu le 14 décembre 2010 ; accepté le 11 janvier 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'augmentation des gradients veinoartériel et tissu-artériel en CO₂ (Pv-aCO₂ et Pt-aCO₂) est un phénomène régulièrement retrouvé dans des travaux expérimentaux ou des études cliniques sur les défaillances circulatoires. Les valeurs de ces deux gradients dépendent essentiellement de la perfusion tissulaire. Au cours des états de choc, une production de CO₂ « anaérobie » survient par tamponnement des ions H⁺ produit en excès, mais cette production ne contrebalance pas la diminution simultanée de la production du CO₂ « aérobie ». L'augmentation du CO₂ tissulaire et veineux ne s'explique donc pas par une augmentation de la production de CO₂ mais par une diminution de la perfusion avec accumulation du CO₂ dans les tissus et le réseau veineux. Dans les états de choc septique, la physiopathologie peut associer un débit cardiaque élevé et une hétérogénéité des perfusions tissulaires par altération de la microcirculation. Dans cette situation, un gradient de Pv-aCO₂ < 6 mmHg (en complément d'une saturation veineuse en oxygène [SvO₂] > 70 %) témoigne d'une hémodynamique centrale restaurée et constitue un objectif thérapeutique, mais la persistance d'un gradient de Pt-aCO₂ élevé reflète une anomalie de la microcirculation avec hypoperfusion tissulaire résiduelle. L'ensemble de ces points est très largement illustré dans la littérature par de nombreux travaux expérimentaux ou cliniques confirmant que les gradients de PCO₂ reflètent l'état de la perfusion macro- et microcirculatoire au

cours des états de choc. Leur facilité d'acquisition à partir de prélèvements sanguins usuels et/ou à l'aide d'appareils de monitoring de moins en moins invasifs devrait promouvoir leur popularisation et leur utilisation dans la pratique clinique quotidienne. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés PCO₂ tissulaire · PCO₂ veineux · Gradients de CO₂ · Défaillance circulatoire · Microcirculation

Abstract The increase in venous to arterial and tissue to arterial PCO₂ differences (Pv-aCO₂ and Pt-aCO₂) is a constant result found in experimental and clinical studies on circulatory failure. The value of these two gradients depends on the tissue perfusion. In patients with cardiovascular failure, an “anaerobic” CO₂ production occurs by buffering H⁺ ions produced in excess; however, this production cannot offset the simultaneous decrease in “aerobic” CO₂ production. The increase in venous and tissue CO₂ can no longer be explained by an increase in CO₂ production but rather by hypoperfusion, with lower CO₂ clearance creating an accumulation of CO₂ in the tissues and the venous system. In septic shock, the pathophysiology could associate high cardiac output after initial resuscitation and tissue perfusion heterogeneity by alteration of the microcirculation. In this situation, aPv-aCO₂ gradient < 6 mmHg (together with a SvO₂ > 70%) represents a therapeutic goal to restore the macrocirculation; however, the persistence of a high Pt-aCO₂ gradient reflects an abnormality in microcirculation with residual tissue hypoperfusion. All these points are well illustrated in the literature by several experimental and clinical studies, confirming that PCO₂ gradients reflect the macro- and microcirculatory perfusion in shock states. As easily measured in blood samples or using less and less invasive monitoring devices, their use should be promoted and popularized for daily clinical practice. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

Keywords Tissue PCO₂ · Venous PCO₂ · PCO₂ gradients · Cardiovascular failure · Microcirculation

F. Vallée (✉) · J. Mateo · D. Payen
Réanimation chirurgicale et laboratoire de recherche
du département d'anesthésie-réanimation,
Smur (équipe d'accueil EA 3509,
université Paris-VII-Denis-Diderot),
hôpital Lariboisière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
F-75010 Paris, France
e-mail : vallee.fabrice@gmail.com

B. Vallet
Fédération d'anesthésie et de réanimation,
hôpital universitaire de Lille,
F-59037 Lille cedex, France

Introduction

La pression partielle de CO₂ (PCO₂) est un paramètre accessible en routine en pratique de réanimation. En effet, nous pouvons mesurer la PCO₂ de quatre origines : artérielle (PaCO₂), veineuse (PvCO₂), expiré (etCO₂) et tissulaire (PtCO₂). Ces paramètres sont physiologiquement et constamment intriqués les uns avec les autres et renseignent sur l'état ventilatoire mais également et surtout sur la perfusion du patient [1,2]. En pratique, le système étant ouvert et dépendant de la ventilation, la reproductibilité et l'interprétation des mesures imposent de rapporter la valeur de PvCO₂ ou de PtCO₂ à la valeur de la PaCO₂ ou d'etCO₂ et donc de calculer des gradients de PCO₂. Trois gradients peuvent ainsi être calculés et utilisés en pratique clinique pour évaluer la perfusion tissulaire des patients : la différence tissu-artère (Pt-aCO₂), la différence veine-artère (Pv-aCO₂) et la différence tissu-expiré (Pt-etCO₂).

Cette revue vise à analyser les différents déterminants respectifs de ces gradients de PCO₂ au cours de trois situations cliniques rencontrées en réanimation :

- état normal sans défaillance circulatoire ;
- état de choc avec bas débit cardiaque ;
- état de choc avec débit cardiaque restauré après réanimation initiale mais hypoperfusion tissulaire persistante en raison d'une altération de la distribution microcirculatoire.

La seconde partie de cette revue revient sur l'historique de la mesure du CO₂ tissulaire par tonométrie gastrique ou la capnométrie sublinguale ainsi que sur les nouvelles applications de mesure du CO₂ cutané comme reflet de la perfusion tissulaire.

Rappels physiologiques et valeurs normales des gradients de CO₂

Production du CO₂

Le CO₂ est produit dans la cellule, lors du cycle de Krebs comme produit final du métabolisme aérobie. La production de CO₂ (VCO₂) est donc directement reliée à la consommation d'oxygène (VO₂) par la relation : $VCO_2 = R \times VO_2$. R est le quotient respiratoire qui peut varier suivant les différentes conditions métaboliques. Lorsque la source énergétique est essentiellement lipidique, R est proche de 0,7, mais il devient proche de 1 lors d'un apport de glucose. Ainsi, pour une même VO₂, la VCO₂ peut donc augmenter de 30 % lors d'un apport préférentiel de glucose [3].

Transport du CO₂

Le CO₂ est présent sous trois formes dans l'organisme : sous forme dissoute, sous forme d'ion bicarbonate et lié aux

protéines plasmatiques dont l'hémoglobine (Hb). Le CO₂ est à peu près 20 à 30 fois plus soluble que l'O₂. La forme dissoute (PCO₂) joue donc un rôle plus important dans la quantité de CO₂ transporté comparativement à la PO₂ dans la formule du transport en oxygène. Cependant, le CO₂ reste principalement transporté sous forme d'ions bicarbonates formés à partir de la réaction suivante : $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$. L'anhydrase carbonique de l'hématie joue un rôle majeur en catalysant la première phase de cette réaction, ce qui permet à des quantités considérables de gaz carbonique de se combiner à l'eau du globule rouge avant que le sang n'ait quitté les capillaires tissulaires. L'acide carbonique (H₂CO₃) ainsi formé se dissocie en ions bicarbonate (HCO₃⁻) et en protons (H⁺).

Le gaz carbonique se combine également avec les radicaux aminés de l'Hb pour donner la carbaminohémoglobine. La capacité de l'Hb à se combiner avec le CO₂ dépend de son état d'oxydation : le CO₂ a une grande affinité avec l'Hb réduite mais très faible avec l'Hb portant de l'O₂ : c'est l'effet Haldane. Ces propriétés permettent d'éliminer plus de CO₂ en chargeant les hématies en CO₂ dans les capillaires tissulaires quand la quantité d'O₂ diminue, et de le libérer dans les capillaires pulmonaires quand la concentration d'O₂ augmente [4] (Fig. 1).

Relation entre contenu de CO₂ et CO₂ dissous

Beaucoup de paramètres influencent la relation entre le contenu en CO₂ (cCO₂) et le CO₂ dissous, comme l'hématocrite, la SaO₂, la température et le pH. Cette relation est curvilinéaire, mais cependant beaucoup plus linéaire pour les valeurs physiologiques de cCO₂ que la relation sigmoïdienne qui relie la PO₂ avec la saturation de l'Hb en O₂ [5] (Fig. 1). Cette propriété permet d'utiliser la valeur du CO₂ dissous comme approximation du contenu en CO₂ pour le calcul des différents gradients.

Élimination du CO₂

Le CO₂ produit par le métabolisme cellulaire est apporté aux alvéoles pulmonaires par l'appareil circulatoire puis éliminé par la ventilation alvéolaire. Les échanges gazeux se déroulent au niveau de la membrane alvéolocapillaire, selon des mécanismes diffusifs entre la phase liquidienne du capillaire pulmonaire et la phase gazeuse des alvéoles. Le flux net de gaz dépend des différences de pressions partielles en gaz de ces deux phases. Ainsi, pour le CO₂, la diffusion nette aura lieu du capillaire pulmonaire vers l'alvéole en expiration. La mesure du CO₂ expiré est réalisée en pratique clinique courante grâce à un capnomètre (etCO₂). Sa mesure reflète l'équilibre entre la production de CO₂, le débit cardiaque ramenant le CO₂ au poumon et la relation entre la ventilation alvéolaire et la perfusion pulmonaire (VA/Q) [6].

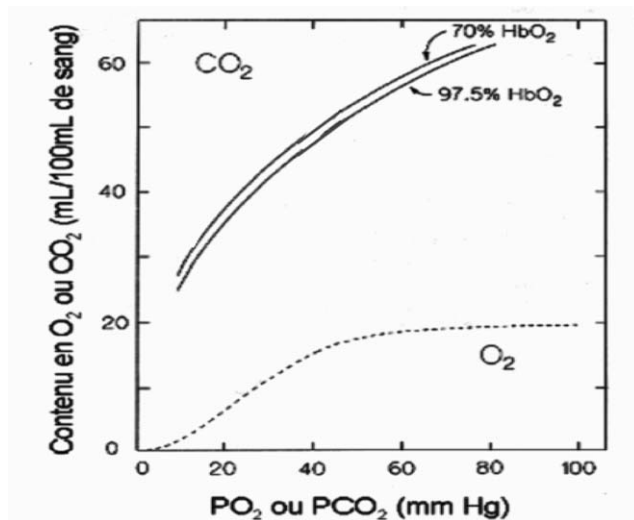


Fig. 1 Relation entre le CO₂ dissous et le contenu en CO₂. Le contenu en CO₂ (cCO₂) pour une même pression partielle de CO₂ (PCO₂) est d'autant plus élevé que l'hémoglobine (Hb) est moins saturée en O₂ (effet Haldane). La relation entre le cCO₂ et la PCO₂ est curvilinéaire mais cependant beaucoup plus linéaire, pour les valeurs physiologiques de cCO₂, que la relation sigmoïdienne qui relie la PO₂ avec le contenu sanguin en oxygène [4]. Cette propriété permet d'utiliser la valeur du CO₂ dissous comme approximation du contenu en CO₂ pour le calcul des différents gradients

Valeurs normales du Pv-aCO₂, du Pt-aCO₂ et du Pt-etCO₂

Chez un patient hémodynamiquement stable, ventilé pour avoir une PaCO₂ de 40 mmHg, la PvCO₂ est aux alentours de 44 mmHg, la PtCO₂ de 48 mmHg et l'etCO₂ de 38 mmHg (Fig. 2A). Cela donne des valeurs de gradients suivantes : Pv-aCO₂ à 4 mmHg, Pt-aCO₂ à 8 mmHg et du Pt-etCO₂ à 10 mmHg. Ces valeurs sont données à titre indicatif à partir d'une série récente [7] et sont habituellement retrouvées dans la littérature.

Gradients de CO₂ et état de choc avec bas débit cardiaque

Production du CO₂ et états de choc

De nombreux travaux retrouvent une augmentation du CO₂ tissulaire dans les états de choc. Un état de choc peut se définir comme un déséquilibre entre le transport en oxygène (DO₂) et la consommation en oxygène (VO₂), dépassant le seuil critique d'extraction d'oxygène (ERO₂). Une baisse de la VO₂ est donc accompagnée par une baisse concomitante de la production de CO₂ (VCO₂). Pour expliquer l'augmentation de la PCO₂ tissulaire lors des états de choc, deux mécanismes peuvent être évoqués [8] :

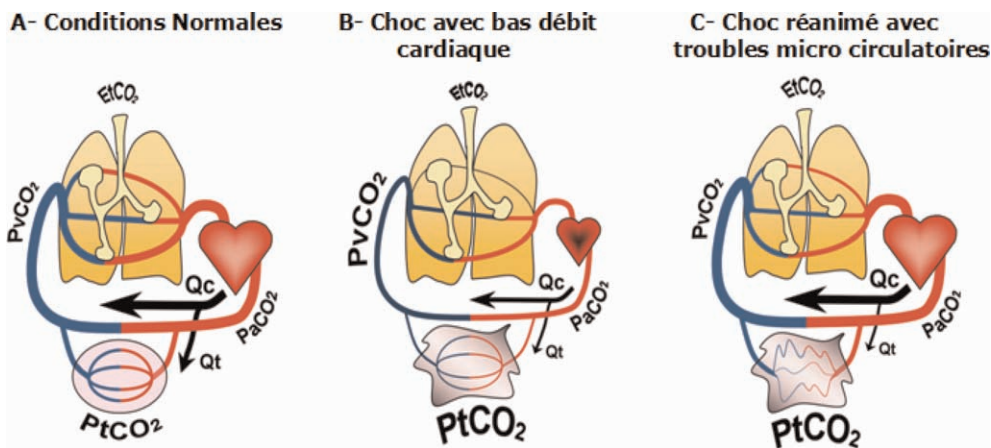


Fig. 2 Valeurs des gradients de PCO₂ au cours des différentes situations cliniques. A. *Conditions normales* : Pv-aCO₂ < 6 mmHg, Pt-aCO₂ < 8 mmHg et Pt-etCO₂ < 15 mmHg [7]. B. *Choc avec bas débit cardiaque* : augmentation du CO₂ tissulaire et veineux par stagnation et hypoperfusion globale + diminution de l'etCO₂ par augmentation de l'espace mort alvéolaire. Au total : augmentation de Pv-aCO₂, Pt-aCO₂ et Pt-etCO₂. C. *Choc réanimé avec troubles micro circulatoires* : augmentation de Qc après réanimation initiale entraînant une clairance du CO₂ veineux et baisse de PvCO₂ + hétérogénéité de la perfusion avec hypoperfusion tissulaire persistante avec Qt bas et troubles microcirculatoires entraînant une stagnation du CO₂ au niveau tissulaire. Au total : Pv-aCO₂ < 6 mmHg mais augmentation de Pt-aCO₂ et Pt-etCO₂ PtCO₂ : PCO₂ tissulaire ; PvCO₂ : PCO₂ veineuse ; PaCO₂ : PCO₂ artérielle ; etCO₂ : EndTidal PCO₂ , Pv-aCO₂ : différence veinoartérielle de PCO₂ ; Pt-aCO₂ : différence tissu-artère en PCO₂ ; Pt-etCO₂ : différence tissu-expiré en PCO₂ ; Qc : débit cardiaque ; Qt : débit tissulaire

- le premier mécanisme met en jeu une augmentation de la production cellulaire de CO_2 par une production « anaérobie » de CO_2 due au tamponnement des ions H^+ par les bicarbonates venant de l'hydrolyse de l'ATP ou de la production de lactates. Cette source anaérobie de CO_2 a été suggérée par plusieurs études qui retrouvent une baisse de la VCO_2 moins importante que la baisse de la VO_2 au cours des états de choc [9]. Cependant, cette production supplémentaire de CO_2 reste faible et ne compense pas la baisse de la production de CO_2 aérobie [10]. L'élévation du CO_2 tissulaire ne peut donc pas s'expliquer par l'augmentation de la production de CO_2 ;
- au cours des dernières années, de nombreux travaux ont clairement établi que le mécanisme responsable de l'augmentation du CO_2 tissulaire résultait d'une baisse de la perfusion tissulaire entraînant une accumulation et une « stagnation » de CO_2 dans les tissus. Le rôle du débit cardiaque et des débits régionaux est donc le moteur et le principal déterminant de la valeur du CO_2 tissulaire et veineux.

Rôle du débit cardiaque (Qc) et régional (Qt)

Pour démontrer que l'augmentation du CO_2 tissulaire et veineux était directement reliée à une hypoperfusion et non à une augmentation du métabolisme anaérobie, Vallet et al. ont mesuré expérimentalement la PCO_2 veineuse dans une jambe de chien isolée et perfusée au travers d'un oxygénateur de membrane, et dont la DO_2 a été diminuée par deux mécanismes différents. Dans un groupe, le débit de perfusion était diminué progressivement (hypoxie ischémique), et dans l'autre groupe, la perfusion restait constante et la PaO_2 était diminuée par baisse de la concentration en O_2 (hypoxie hypoxique) [11]. Dans les deux groupes, la DO_2 dépassait le seuil critique et la diminution de la VO_2 était similaire. Les résultats montraient que le gradient veinoartériel de CO_2 (Pv-aCO_2) mesuré au niveau de la jambe restait stable dans le groupe d'hypoxie hypoxique mais augmentait de façon importante dans le groupe hypoxie ischémique (Fig. 3). Les auteurs concluent que la perfusion tissulaire, et non l'hypoxie tissulaire, est le déterminant principal du gradient Pv-aCO_2 . L'étude simultanée de la perfusion microcirculatoire par laser doppler couplé à la mesure directe du CO_2 tissulaire démontre également que la différence tissu-artère de PCO_2 (Pt-aCO_2) est élevée en cas d'hypoxie ischémique comparativement à l'hypoxie hypoxique [12]. L'ensemble de ces résultats ont été corroborés par un modèle mathématique modélisant les échanges de CO_2 entre le tissu et le compartiment vasculaire [10] et également très récemment par les travaux expérimentaux de Dubin et al. [13,14].

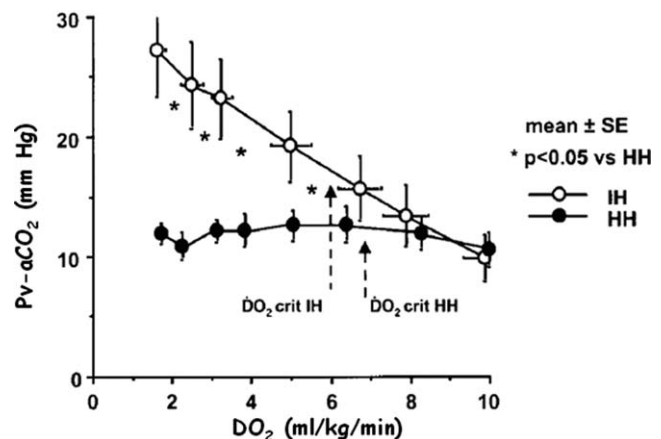


Fig. 3 Influence de la perfusion sur la valeur de la différence veinoartérielle en PCO_2 . Variations de la différence veinoartérielle de PCO_2 (Pv-aCO_2) mesurée dans une jambe de chien isolée et perfusée au travers d'un oxygénateur de membrane et dont la DO_2 a été diminuée selon deux mécanismes différents. L'augmentation du gradient Pv-aCO_2 est présente lors de la baisse de la DO_2 par baisse de la perfusion (hypoxie ischémique : IH) contrairement aux hypoxies induites par la baisse de la PaO_2 (hypoxie hypoxique : HH) [[11] avec permission]

Variations des gradients chez le patient choqué avec bas débit cardiaque

Dans un état de choc avec bas débit cardiaque, il y a par définition une diminution de la perfusion tissulaire (diminutions de Qc et Qt plus ou moins proportionnelles en fonction des différents organes [15]). Nous retrouvons donc une augmentation de Pv-aCO_2 , de Pt-aCO_2 et de Pt-etCO_2 (Fig. 2B). L'augmentation de Pt-etCO_2 peut être majorée par la baisse de l' etCO_2 due à la baisse de la perfusion pulmonaire entraînant une augmentation de l'espace mort alvéolaire [16,17].

Gradients de CO_2 et état de choc avec débit cardiaque maintenu

Hétérogénéité entre Qc et Qt dans le sepsis

En prenant en compte les arguments du chapitre précédent, il peut paraître paradoxal de retrouver une augmentation du CO_2 tissulaire dans des conditions où le débit cardiaque est élevé comme dans le choc septique après réanimation initiale. L'explication en est fournie par la présence au cours du sepsis d'altérations précoces de la microcirculation [18], entraînant une hétérogénéité importante de la perfusion et un shunt fonctionnel avec diffusion limitée de l' O_2 [19]. L'hétérogénéité de la perfusion régionale entraîne donc une stagnation du CO_2 au niveau tissulaire [20]. Une

augmentation concomitante de Q_c améliore l'hémodynamique centrale et tend à normaliser le gradient veinoartériel de CO_2 par augmentation de la clairance du CO_2 veineux. Ces éléments physiopathologiques ont été retrouvés dans des modèles expérimentaux de choc endotoxique, où l'augmentation localisée du CO_2 de la muqueuse digestive a été rapportée à une hypoperfusion tissulaire objectivée par laser doppler, le débit portal global restant normal [21]. Dubin et al. objectivent également l'hétérogénéité des perfusions tissulaires par l'étude des gradients de PCO_2 au cours du sepsis entre les différents tissus et au sein d'un même tissu. Dans un modèle de choc endotoxique, le remplissage vasculaire normalisait la perfusion tissulaire et les gradients de PCO_2 au niveau sublingual et au niveau de la séreuse intestinale ; cependant, une hypoperfusion au niveau des villosités intestinales persistait, associée à une augmentation du CO_2 à ce niveau [22,23]. Ces résultats confirment des observations obtenues dès 1994 sur un modèle expérimental [24].

Pv-aCO₂ et Pt-aCO₂ chez le patient septique réanimé avec troubles microcircatoires

La persistance d'une hétérogénéité de la perfusion tissulaire malgré une réanimation initiale associant remplissage vasculaire et vasoconstricteur peut entraîner une discordance entre les paramètres macro- et microcircatoires. Il peut ainsi coexister une stagnation de CO_2 au niveau tissulaire par altération de la microcirculation, avec augmentation du gradient Pt-aCO₂, et un gradient Pv-aCO₂ abaissé du fait de l'augmentation du débit cardiaque et de la clairance du CO_2 veineux [10,20] (Fig. 2C).

Application des gradients de CO₂ en pratique clinique

La réanimation circulatoire guidée par des paramètres liée à l'oxygène (type SvO₂ ou ScvO₂) place l'objectif thérapeutique du côté du « combustible ». Grossièrement, la relation entre transport en oxygène (DO₂) et consommation en oxygène (VO₂) guide la thérapeutique pour obtenir une DO₂ supérieure à la VO₂. Le but est d'obtenir une SvO₂ centrale supérieure à 70 % qui garantisse un apport d'oxygène minimal aux tissus afin de limiter l'hypoxie tissulaire. Considérer le CO_2 , c'est se placer du côté des produits de la « combustion », c'est-à-dire des produits du métabolisme. La réanimation circulatoire est alors guidée pour assurer une élimination adéquate du CO_2 . Comme vu plus haut, l'élimination du CO_2 des tissus est principalement liée à la qualité de la perfusion tissulaire. L'O₂ et le CO_2 apparaissent donc comme deux paramètres complémentaires : une SvO₂ supérieure à 70 % pour garantir globalement un apport de « combustible » suffisant aux tissus et une oxygénation

tissulaire minimale, et les gradients de CO_2 pour adapter la perfusion tissulaire à l'élimination des produits du métabolisme dont le CO_2 représente un indicateur cardinal.

De récentes publications confirment l'intérêt d'une analyse conjointe de la SvO₂ et des gradients de CO_2 pour guider la thérapeutique chez les patients septiques [25]. Dans une population de patients en état de choc septique réanimés pour un objectif de ScvO₂ > 70 %, le gradient Pcv-aCO₂ < 6 mmHg (gazométrie veineuse réalisée sur voie veineuse centrale haute) constituait un facteur de meilleur pronostic comparé à la persistance d'un gradient Pcv-aCO₂ > 6 mmHg malgré un objectif de SvO₂ > 70 % atteint. Cette étude a été récemment confirmée chez des patients à haut risque chirurgical [26]. Ces publications suggèrent qu'une différence veinoartérielle de PCO_2 élevée est reliée avec la persistance d'une hypoperfusion, alors que la SvO₂ s'est « normalisée ». La SvO₂ centrale (ScvO₂) peut en effet être artificiellement élevée quand des shunts périphériques viennent enrichir en oxygène le sang veineux dans le compartiment central. Un certain degré d'hypoperfusion résiduel serait donc détectable chez les patients ayant un gradient Pcv-aCO₂ élevé malgré une ScvO₂ > 70 %. En effet, on retrouve un débit cardiaque plus bas et un ERO₂ plus élevé dans le groupe Pcv-aCO₂ > 6 mmHg [25]. Pour cette raison, il serait licite, en présence d'un gradient Pcv-aCO₂ élevé, alors que la SvO₂ est > 70 %, de tenter d'augmenter le débit cardiaque et de suivre le résultat de cette thérapeutique sur l'évolution de ce gradient. En résumé, une ScvO₂ > 70 % et un Pcv-aCO₂ < 6 mmHg représentent des objectifs thérapeutiques macrocircatoires complémentaires reflétant de manière globale l'oxygénation et la perfusion tissulaire des patients en défaillance circulatoire.

L'analyse du gradient tissu-artère en CO_2 (Pt-aCO₂) et sa traduction en pratique clinique semblent plus complexe. En effet, le gradient Pt-aCO₂ dépend de la perfusion globale mais également et directement de la perfusion tissulaire et donc de l'état de la microcirculation. Après restauration de l'hémodynamique systémique (ScvO₂ > 70 % et Pv-aCO₂ < 6 mmHg), la présence d'un gradient Pt-aCO₂ élevé signe une hétérogénéité perfusionnelle, avec stagnation du CO_2 au niveau tissulaire. Du fait d'une plus grande diffusibilité du CO_2 [27], l'augmentation de la PCO_2 tissulaire est significativement plus importante que celle de la PCO_2 veineuse au cours des défaillances circulatoires (par exemple : valeurs pathologiques de Pv-aCO₂ > 6 mmHg pour des valeurs de Pt-aCO₂ > 20 mmHg [28,29]). Dès lors, il est donc possible que la normalisation du gradient Pt-aCO₂ soit retardée par rapport à celle du gradient Pv-aCO₂ après restauration d'une perfusion tissulaire adéquate. En fait, seule une discordance persistante entre un gradient Pt-aCO₂ élevé et un gradient Pv-aCO₂ bas reflètera une stagnation du CO_2 dans le tissu siège de la mesure par altération de la microcirculation qui freine le transfert du CO_2 du compartiment tissulaire vers le

compartiment vasculaire [10] (Fig. 2C). Les conditions microcirculatoires sont ainsi accessibles à partir des gradients de PCO_2 , et leur optimisation pourrait constituer un objectif thérapeutique supplémentaire. De nombreuses thérapeutiques ont été testées pour leurs effets propres sur la microcirculation : le remplissage vasculaire [30], les faibles doses d'inotropes que ce soit la dobutamine ou le levosimendan [31,32], les vasodilatateurs [33,34] ou la protéine C activée [35,36]. Cependant, même si les effets de ces thérapeutiques semblent mieux compris avec des résultats prometteurs, il n'existe actuellement pas de recommandations ni d'indication à visée spécifique d'action « microcirculatoire ».

Mesures du CO_2 tissulaire

Tonométrie gastrique

Le principe de la tonométrie en physiologie est fondé sur l'équilibration de la pression partielle d'un gaz de part et d'autre d'une membrane perméable séparant deux compartiments de compositions différentes. La tonométrie gastrique repose sur la haute diffusibilité du CO_2 , autorisant la mesure de la pression partielle en CO_2 dans la lumière du tube digestif qui est en équilibre avec la PCO_2 de la muqueuse digestive. Dès lors, la différence gastroartérielle exprimée sous la forme du gradient $Pg-aCO_2$ est analysée. L'équation d'Henderson-Hasselbalch permet de calculer le pH intramuqueux (pH_{im}). Ces deux valeurs ont été utilisées comme facteur pronostique dans différentes populations de patients de réanimation [37]. Dans des conditions physiologiques stables, le gradient $Pg-aCO_2$ est < 8 mmHg. Dans une population de patients de réanimation, Levy et al. ont montré qu'un gradient $Pg-aCO_2 > 20$ mmHg à 24 heures après l'admission, était un facteur indépendant associé à la mortalité [29]. L'amélioration de ce gradient devenait alors une cible thérapeutique potentiellement bénéfique. En utilisant le pH_{im} comme objectif thérapeutique, Gutierrez et al. ont comparé l'efficacité d'une stratégie thérapeutique guidée par le pH_{im} à une prise en charge conventionnelle. Une différence de mortalité a été mise en évidence uniquement dans le sous-groupe des patients les moins graves admis avec un pH_{im} supérieur à 7,35 [38]. L'enthousiasme initial a cependant été tempéré par les problèmes techniques rencontrés (interférence avec les protecteurs gastriques et la nutrition entérale), un impact sur la mortalité controversé et les difficultés de confirmer l'utilité de la tonométrie gastrique pour guider la thérapeutique.

CO_2 sublinguale

La mesure sublinguale de la PCO_2 ($PslCO_2$) est une autre localisation de mesure du CO_2 tissulaire reposant sur le même principe. L'appareil est composé d'une fibre optique

se terminant par une membrane en silicone contenant un colorant fluorescent sensible au CO_2 . Le CO_2 passant à travers la membrane entre en contact avec le colorant fluorescent qui émet une lumière proportionnelle à la quantité de CO_2 présent [39]. En 2006, Creteur et al. ont montré que le gradient de PCO_2 sublingual-artère ($Psl-aCO_2$) reflétait la perfusion tissulaire de la région sublinguale authentifiée par la technique d'imagerie OPS (*orthogonal polarization spectral imaging*) [40]. Cette technique de mesure de CO_2 tissulaire est prometteuse en raison de son caractère moins invasif, et semble confirmer les résultats acquis avec la tonométrie gastrique comme valeur pronostique dans les états de choc [41]. Cependant, aucune étude actuellement ne permet de conclure à un bénéfice d'une thérapeutique ciblée sur ce paramètre.

Capnométrie cutanée au lobe de l'oreille

La mesure localisée de la PCO_2 tissulaire au lobe de l'oreille est une autre localisation prometteuse pour plusieurs raisons. Depuis une vingtaine d'années, en particulier en pédiatrie où les prélèvements itératifs sont proscrits, la mesure de la pression transcutanée en CO_2 a été développée pour surveiller l'adéquation de la ventilation. Cette technique repose sur le réchauffement de la peau par une électrode dite de *Severinghaus* afin d'« artérialiser » le sang capillaire. Dès lors, la PCO_2 transcutanée mesurée représente la $PaCO_2$ [42]. Dans la pratique, le capteur est chauffé entre 42 et 44 °C, et jusqu'à 45 °C au cours de son application sur la peau [43]. Cette mesure est appelée la pression transcutanée en CO_2 ou $PtcCO_2$, puisqu'elle reflète la PCO_2 artérielle par diffusion du CO_2 de l'artère au capteur tissulaire. Une production supplémentaire de CO_2 induite par le chauffage, estimée à 4–6 mmHg est systématiquement soustraite à la valeur mesurée, au titre de constante métabolique [44]. Très récemment, nous avons décrit une nouvelle utilisation avec une mesure du CO_2 cutané mesurée au lobe de l'oreille à 37 °C et non pas à 42 °C, comme un paramètre d'intérêt non pas pour l'adéquation de la ventilation mais comme reflet de la perfusion tissulaire [7]. Le but était de voir si la PCO_2 cutanée ($PcCO_2$) au lobe de l'oreille à 37 °C, en retirant la constante métabolique, pouvait renseigner sur la perfusion tissulaire, au même titre que les autres mesures de CO_2 tissulaire. Les résultats sont comparables aux données précédentes :

- une valeur du gradient $Pc-aCO_2 > 9$ mmHg permettait de classer les patients de réanimation choqués et en hypoperfusion tissulaire, par rapport aux patients non choqués ;
- la persistance d'un gradient $Pc-aCO_2 > 16$ mmHg à h24 de la prise en charge des patients en choc septique était associée à un mauvais pronostic ;
- les variations de $Pc-aCO_2$ au cours d'une épreuve de remplissage étaient inversement corrélées aux variations du

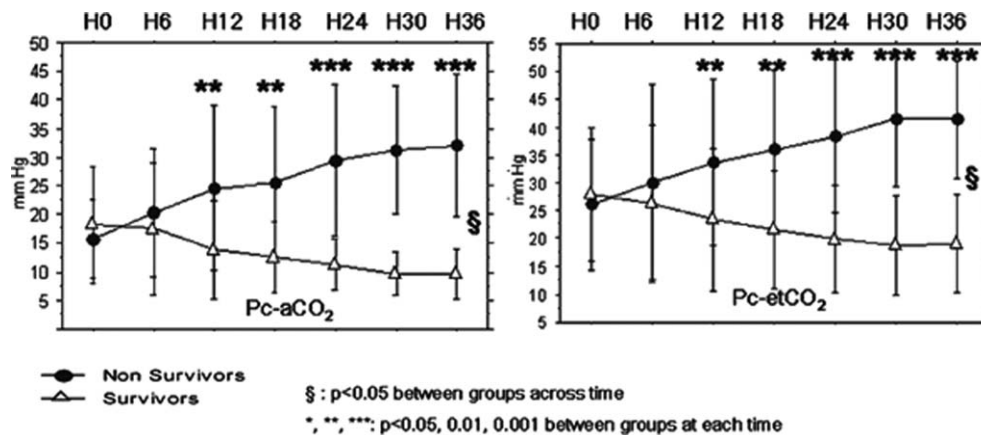


Fig. 4 Évolution des gradients cutanés de PCO_2 (Pc-aCO_2 et Pc-etCO_2) mesurés à 37°C au lobe de l'oreille au cours des 36 premières heures de prise en charge de patients en choc septique. L'évolution des Pc-aCO_2 et Pc-etCO_2 est significativement différente entre les survivants et les non-survivants ([7] avec permission)

débit sanguin microcirculatoire cutané du lobe de l'oreille mesuré par laser doppler ;

- de façon très pragmatique, pour une utilisation large en clinique sans pratiquer de gaz du sang, les mêmes résultats ont été obtenus en utilisant la différence PCO_2 cutanée- PCO_2 de fin d'expiration (Pc-etCO_2) permettant une mesure non invasive et continue (Fig. 4) [45]. Le développement de ce paramètre devra évaluer le rôle de la température du capteur à 37°C sur la température cutanée et vérifier que le lobe de l'oreille est une bonne localisation avec une bonne sensibilité lors de manœuvres thérapeutiques spécifiques.

Conclusion

Les gradients veinoartériel et tissu-artériel en CO_2 dépendent essentiellement de la perfusion tissulaire. Au cours des états de choc avec bas débit cardiaque et diminution de la VO_2 , la production totale de CO_2 tissulaire diminue. L'augmentation observée du CO_2 tissulaire et veineux s'explique par une stagnation et une accumulation du CO_2 secondaire à une diminution de la perfusion tissulaire. Il en résulte une augmentation des gradients Pv-aCO_2 et Pt-aCO_2 . Dans le choc septique, la physiopathologie reposant sur la notion de choc distributif peut associer un débit cardiaque élevé après réanimation volémique mais hétérogénéité de perfusion avec persistance d'hypoperfusion tissulaire au sein d'un tissu donné. Un gradient $\text{Pv-aCO}_2 < 6$ mmHg (en complément d'une $\text{SvO}_2 > 70\%$) témoigne d'une hémodynamique macrocirculatoire restaurée avec un débit cardiaque permettant un rinçage suffisant du CO_2 veineux. À l'inverse, l'augmentation ou la persistance d'un gradient Pt-aCO_2 élevé reflète une anomalie de la perfusion microcirculatoire avec

stagnation du CO_2 au niveau tissulaire. Les gradients de PCO_2 reflètent donc l'état de la perfusion macro- et microcirculatoire au cours des états de choc. Leur facilité d'acquisition et d'interprétation à partir de prélèvements sanguins usuels et/ou à l'aide d'appareils de monitoring de moins en moins invasifs devrait promouvoir leur utilisation dans la pratique clinique quotidienne.

Remerciements Au Dr Cyril Dupas pour son aide dans la réalisation de la Figure 2 et au Dr Guillaume Dubreuil pour son aide à la rédaction du manuscrit.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt potentiel en rapport avec cette publication. Les Drs Vallée, Mateo et le Pr Payen sont co-inventeurs d'un brevet AP-HP sur l'utilisation de la PCO_2 cutanée en normothermie au lobe de l'oreille : brevet PCT/IB2009/006903.

Références

1. Weil MH (2000) Tissue PCO_2 as universal marker of tissue hypoxia. *Minerva Anesthesiol* 66:343-7
2. Marik PE (2005) Regional carbon dioxide monitoring to assess the adequacy of tissue perfusion. *Curr Opin Crit Care* 11:245-51
3. Herve P, Simonneau G, Girard P, et al (1985) Hypercapnic acidosis induced by nutrition in mechanically ventilated patients: glucose versus fat. *Crit Care Med* 13:537-40
4. Jensen FB (2004) Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O_2 and CO_2 transport. *Acta Physiol Scand* 182:215-27
5. Lamia B, Monnet X, Teboul JL (2006) Meaning of arteriovenous PCO_2 difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol* 72:597-604
6. Trillo G, von Planta M, Kette F (1994) ETCO_2 monitoring during low flow states: clinical aims and limits. *Resuscitation* 27:1-8

7. Vallée F, Mateo J, Dubreuil G, et al (2010) Cutaneous ear lobe PCO at 37 degrees C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest* 138:1062–70
8. Schlichtig R, Bowles SA (1994) Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO₂ in intestine during low flow. *J Appl Physiol* 76:2443–51
9. Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, et al (1995) Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med* 23:545–52
10. Gutierrez G (2004) A mathematical model of tissue-blood carbon dioxide exchange during hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 169:525–33
11. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S (2000) Venous-arterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 89:1317–21
12. Neviere R, Chagnon JL, Teboul JL, et al (2002) Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 30:379–84
13. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, et al (2002) Intramucosal-arterial PCO₂ gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care* 6:514–20
14. Dubin A, Estenssoro E, Murias G, et al (2004) Intramucosal-arterial PCO₂ gradient does not reflect intestinal dysoxia in anemic hypoxia. *J Trauma* 57:1211–7
15. Payen DM (2005) Determining effectiveness of regional perfusion. In: Pinsky MR, Payen DM (eds) *Update in intensive care and emergency medicine, functional hemodynamic monitoring*. Springer, Berlin, pp 33–46
16. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, et al (2000) End-tidal CO₂ pressure determinants during hemorrhagic shock. *Intensive Care Med* 26:1619–23
17. Weil MH (2008) Partial pressure of end-tidal carbon dioxide predicts successful cardiopulmonary resuscitation in the field. *Crit Care* 12:90
18. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98–104
19. Ince C, Sinaasappel M (1999) Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 27:1369–77
20. Dubin A, Estenssoro E (2008) Mechanisms of tissue hypercarbia in sepsis. *Front Biosci* 13:1340–51
21. Tugtekin IF, Radermacher P, Theisen M, et al (2001) Increased ileal-mucosal-arterial PCO₂ gap is associated with impaired villus microcirculation in endotoxic pigs. *Intensive Care Med* 27:757–66
22. Dubin A, Edul VS, Pozo MO, et al (2008) Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Crit Care Med* 36:535–42
23. Dubin A, Murias G, Maskin B, et al (2005) Increased blood flow prevents intramucosal acidosis in sheep endotoxemia: a controlled study. *Crit Care* 9:R66–R73
24. Vallet B, Lund N, Curtis SE, et al (1994) Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 76:793–800
25. 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* 34:2218–25
26. Futier E, Robin E, Jabaudon M, et al (2010) Central venous O saturation and venous-to-arterial CO difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care* 14:R193
27. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al (1996) Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 153:191–5
28. Bakker J, Vincent JL, Gris P, et al (1992) Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 101:509–15
29. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, et al (2003) Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 31:474–80
30. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–55
31. Dubin A, Murias G, Sottile JP, et al (2007) Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study. *Intensive Care Med* 33:485–94
32. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al (2010) Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 14:R232
33. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al (2002) Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 360:1395–6
34. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, et al (2010) Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 38:93–100
35. Lehmann C, Meissner K, Knock A, et al (2006) Activated protein C improves intestinal microcirculation in experimental endotoxaemia in the rat. *Crit Care* 10:R157
36. Bartolome S, Wood JG, Casillan AJ, et al (2008) Activated protein C attenuates microvascular injury during systemic hypoxia. *Shock* 29:384–7
37. Dantzer DR (1993) The gastrointestinal tract. The canary of the body? *JAMA* 270:1247–8
38. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al (1992) Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 339:195–9
39. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, et al (1999) Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 27:1225–9
40. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, et al (2006) Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med* 32:516–23
41. Marik PE, Bankov A (2003) Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 31:818–22
42. Eberhard P (2007) The design, use, and results of transcutaneous carbon dioxide analysis: current and future directions. *Anesth Analg* 105:S48–S52
43. Kagawa S, Otani N, Kamide M, et al (2004) Initial transcutaneous PCO₂ overshoot with ear probe at 42 degrees C. *J Clin Monit Comput* 18:343–5
44. Severinghaus JW, Bradley AF (1958) Electrodes for blood PO₂ and PCO₂ determination. *J Appl Physiol* 13:515–20
45. Lebuffe G, Onimus T, Vallet B (2003) Gastric mucosal-to-end-tidal PCO₂ difference during major abdominal surgery: influence of the arterial-to-end-tidal PCO₂ difference? *Eur J Anaesthesiol* 20:147–52