



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

ANNÉE 2017 – N° 193

*INTÉRÊT PRONOSTIQUE DES ANIONS FORTS INDOSES
DÉTERMINÉS PAR LE MODÈLE DE STEWART
DANS LE CHOC SEPTIQUE
(ÉTUDE IPAFICS)*

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 11 septembre 2017
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

ROUKHOMOVSKY-MORETTI Mathilde

Née le 31 mai 1986 à Paris (8^{ème})

Sous la direction du Docteur Thomas UBERTI

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de	Pierre COCHAT
Coordination des Etudes Médicales	
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieux	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière Roy	Olivier Pascal	Radiologie et imagerie médicale Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rymlin Saoud Schaeffer Scheiber Schott-Pethelaz Tilikete Truy Turjman Vallée Vanhems Vukusic	Philippe Mohamed Laurent Christian Anne-Marie Caroline Eric Francis Bernard Philippe Sandra	Neurologie Psychiatrie d'adultes Biologie cellulaire Biophysique et médecine nucléaire Epidémiologie, économie de la santé et prévention Physiologie Oto-rhino-laryngologie Radiologie et imagerie médicale Anatomie Epidémiologie, économie de la santé et prévention Neurologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe**

Ader Aubrun Boussel Calender Chapurlat Charbotel Chêne Cotton Crouzet Dargaud David Di Rocco Dubernard Ducray Dumortier Fanton Fellahi Ferry Fourneret Gillet Girard Gleizal Henaine Hot Huissoud Jacquin-Courtois Janier Lesurtel Michel Million Monneuse Nataf Peretti Pignat Poncet Raverot Ray-Coquard	Florence Frédéric Loïc Alain Roland Barbara Gautier François Sébastien Yesim Jean-Stéphane Federico Gil François Jérôme Laurent Jean-Luc Tristan Pierre Yves Nicolas Arnaud Roland Arnaud Cyril Sophie Marc Mickaël Philippe Antoine Olivier Serge Noël Jean-Christian Gilles Gérald Isabelle	Maladies infectieuses ; maladies tropicales Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Radiologie et imagerie médicale Génétique Rhumatologie Médecine et santé au travail Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Radiologie et imagerie médicale Urologie Hématologie ; transfusion Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Neurochirurgie Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Neurologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Médecine légale Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Maladie infectieuses ; maladies tropicales Pédopsychiatrie ; addictologie Pédiatrie Pneumologie Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Chirurgie thoracique et cardiovasculaire Médecine interne Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Médecine physique et de réadaptation Biophysique et médecine nucléaire Chirurgie générale Epidémiologie, économie de la santé et prévention Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Chirurgie générale Cytologie et histologie Nutrition Oto-rhino-laryngologie Chirurgie générale Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale Cancérologie ; radiothérapie
--	---	--

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchab	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe**

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Durant ces années, j'ai pu constater que la thèse, loin d'être un travail solitaire, ne peut être menée à bien sans le précieux soutien de mes maîtres, de mon entourage, de mes proches, et de mes amis. C'est une incroyable leçon de courage et d'humilité, faite de rencontres, de sacrifices et d'échanges.

Vous avez tous, d'une façon ou d'une autre, participé à l'élaboration de ce travail, et je tenais de tout cœur à vous en remercier.

Aux membres du jury

Au Professeur Thomas Rimmelé,

Tu me fais l'immense honneur de présider ce jury et je t'en remercie. Tes qualités professionnelles, ta disponibilité et ta rigueur sont pour moi exemplaires. Tu as été à l'initiative de ce travail, qui n'aurait pas existé sans ton appui.

Au Professeur Dominique Chassard,

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de mon jury. Vous avez toujours été disponible et à l'écoute. Votre rigueur, votre justesse et vos qualités professionnelles sont un modèle à suivre.

Au Professeur Laurent Argaud

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous suis très reconnaissante pour l'intérêt que vous y avez porté. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements, et de mon profond respect.

Au Docteur Guillaume Marcotte

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Tu es un exemple pour moi, et je pense pour beaucoup d'autres. Ton calme, tes compétences et ta rigueur sont admirables.

À mon directeur de thèse, le Docteur Thomas Uberti

Je te suis extrêmement reconnaissante pour ton aide, ton implication et tes précieux conseils. Tu m'as permis de réaliser ce travail en me guidant consciencieusement.

À mes maîtres, à mes chefs

Au Dr Bernard Floccard,

Que j'admire pour sa rigueur et ses compétences professionnelles, et qui sait nous transmettre son savoir et sa précieuse et immense expérience, toujours avec une touche d'humour.

À l'équipe médicale de G-réanimation (aux Docteurs Sophie Debord, Benjamin Delwarde, Baptiste Hengy, Maëva Durand, Claire Delsuc, Alexandre Faure, Amélie Mazaud),

J'ai énormément appris à vos côtés, et pas seulement à la biblio du vendredi. Merci pour ce semestre intense mais passionnant.

Merci à l'équipe paramédicale de G-réanimation, on en a passé, du temps, ensemble.

À l'équipe médicale de P-réanimation (aux Docteurs Jullien Crozon-Clauzel, Charles Ber, Arnaud Grégoire, Thomas Geffriaud),

Avec qui j'ai passé un semestre intense et riche en enseignements.

Merci également à l'équipe paramédicale de P-réanimation, avec qui c'est toujours un plaisir de travailler.

Merci au Dr Frédérique BAYLE, qui a gentiment mis ses compétences à ma disposition pour créer le groupe de prescriptions IPAFICS.

À l'équipe du DAR d'Édouard Herriot (notamment les Docteurs Anne Bertin-Maghit, Abbès Zaddam, Julien Davidson, Catherine Jadaud, Éric Cesareo, Liana Caruso, Pascal Meuret, Robert Deléat, Marie-Luce Parrouffe, Cyrille Truc, François Malavieille, Bruno Thouverez, Charlotte Le Goff, Bertrand Devigne, Martin Bonnassieux, Farida Benatir, Caroline Augris, Florent Moriceau) :je vous remercie pour tous les enseignements, attentions, conseils, encadrements... dont j'ai pu bénéficier pendant mes 3 semestres à HEH. Je suis très honorée d'intégrer votre équipe.

Une mention particulière pour le Docteur Bernard Rousselet, que j'ai accompagné dans ses derniers mois d'exercice, un homme passionné, toujours intéressé, toujours curieux d'apprendre, même à quelques mois de la retraite, qui m'a énormément appris, tant sur le plan professionnel que sur le plan humain.

À l'équipe de neuroréanimation et d'anesthésie au bloc de neurochirurgie : les Docteurs Frédéric Dailler, Claudio Di Roio, Romain Carrillon, Anne Terrier, Carole Bodonian, Roxane Silve (toujours pleine de ressources), Florent Gobert, Thomas Ritzenthaler, Anne-Claire Lukaszewicz, Gilda Pardey-Bracho et le Professeur Jean-Jacques Lehot,

Qui m'a fait découvrir cet aspect passionnant de l'anesthésie-réanimation, que j'ai toujours plaisir à retrouver.

À l'équipe médicale et paramédicale du CLB, notamment Amandine, Céline, Candice, Julien, Nicolas, Jean-Luc. Ce stage a été riche en enseignements, tant sur le plan humain que médical. Et pas seulement parce que l'on y mange bien.

À Davy Hayi-Slayman, tu as été mon tout premier maître, et te suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as inculqué.

À l'équipe médicale de la réanimation de Bourgoin-Jallieu (Nya, Philippe, Hamid, Frédéric, Djaafar, Raphaël) et à l'équipe paramédicale, auprès desquelles j'ai fait mes premiers pas d'interne en réa, lors d'un tout premier semestre riche en enseignements et dans la bonne humeur.

À l'équipe de l'HFME : Pierrick, Bérengère, Nathalie, Amandine, Anne, Pierre, Marc, Sylvie, Mathilde, Khalid, Anne-Charlotte, Federica, Marius, Caroline, Lionel, Sylvain, Brigitte, Christine : vous formez une super équipe, et de surcroît toujours motivée pour faire partager son intérêt et sa passion pour l'anesthésie pédiatrique et obstétricale.

À l'équipe médicale et paramédicale du CH de Villefranche-sur-Saône, qui a fait de mon premier semestre d'anesthésie une belle expérience.

À l'équipe médicale et paramédicale de Saint-Joseph-Saint-Luc, si dynamique, pédagogue et agréable.

À l'équipe du cardio où je suis actuellement, et qui me soutient quotidiennement : aux chefs Virginie, Flavie, Isabelle, Rémi, Philippe, Catherine B. notamment qui ont souvent un mot pour remonter le moral des troupes dans cette dernière ligne droite. Au Professeur Jean-Luc Fellahi, Matthias, William, Giovanni, Laure, Sabine, Dominique, Pascal et Pascal, Pierre, Claire, Sylvie, Catherine, Laurent.

Et à tous les autres que je n'ai pas cités et que j'ai pu côtoyer tout au long de mon internat.

Aux statisticiens, ARC, et autres aides précieuses

Au Docteur Joris GIAI, qui entre 3 congrès et 6 thèses m'a gentiment accordé son temps et son aide. Je sais maintenant que tu préfères le rouge.

Au Docteur Antoine DUCLOS, pour son aide.

Valérie CERRO, merci pour ton aide, ton efficacité, pour m'avoir supportée comme voisine de bureau de longues journées et pour tous les cafés.

Sylvie DE LA SALLE, merci pour votre aide précieuse.

Au technicien de laboratoire anonyme, dont je n'ai pas eu la présence d'esprit de demander le nom, qui a eu la gentillesse et le courage de me communiquer « quelques » résultats de calcémie ionisée.

À ma famille

À mes parents, aucun mot ne peut être à la hauteur de la reconnaissance que j'ai pour vous. *Papa*, je te remercie pour ton aide et ton soutien sans faille en toutes circonstances. Tu as fini 2016 en apothéose avec ton HDR, et nous sommes tous si fiers.

Maman, merci de m'avoir soutenue, dès ma rentrée au CP où j'arborais fièrement mon petit kilt rouge. Merci d'avoir colorié mes schémas d'anat' en P1. J'espère que tu écriras encore beaucoup de nouvelles, et (surtout) que tu les partageras.

À mon frère, Guillaume, il n'y a pas de page 127, ne la cherche pas. Je vais penser très fort à tu-sais-quoi. Malgré la distance, je suis contente que tu t'épanouisses au-delà des frontières, avec *Fanny*, dont je ne désespère pas de goûter les créations culinaires et pâtisseries.

Grand-Père, je sais que tu aurais aimé venir. Je viendrai bientôt avec un exemplaire et un album, car je crois qu'on a quelques photos à te montrer.

Mamirène, toujours au travail ou aux quatre coins du monde, et capable de manger les os jusqu'à la dernière miette.

Guy et Simone, même si vous n'êtes pas « officiellement » mes grands-parents, je vous considère tout comme. *Florence et Frank*, tant de souvenirs communs que vous avez su me rappeler.

Mout, je sais que tu aurais été heureuse et fière de savoir que ton arrière-petite-fille serait médecin, alors même que ton mari n'a pu continuer à exercer ce métier, parce qu'il était Juif.

Grand-Maman, il me semble entendre encore tes petits pas précautionneux venant à notre rencontre rue Xaintrailles. Tu étais la douceur et la gentillesse incarnées.

Moumie, ton caractère bien trempé, ton embrayage détonnant, ton Whisky-Perrier « léger, mais pas trop », ton appareil qui sifflait. Tout cela nous manque, mine de rien.

Justine, avec qui j'ai passé 3 super heures à rattraper le temps ; promis, on vient bientôt vous voir.

Lauréline, impressionnante jusqu'au bout de la nuit ; j'ai hâte de découvrir ma petite cousine. *Delphine et Camille*, que j'ai redécouvertes avec plaisir, avec un petit *Raphaël* qui semble déjà aimer les bonnes choses.

Julie et Rémi, avec qui je partage bien des souvenirs.

A mes oncles et tantes, Laurent, Véronique, Wilfrid et Florence, Hélène, Alexandre.

À Douce.

À ma belle-famille, qui est devenue ma famille également :

À Sarah, ma belle-mère si attentionnée.

À Manuel, mon beau-père, toujours le dernier couché, et *Fadela*.

À Santé, votre joie de vivre, votre bonne humeur et vos belles moustaches vous vont si bien.

À Carla et Giuliano.

À Marcel et Marie, et « Aux Tantes », que je n'ai pas connues à quelques années près, mais dont j'entends tellement parler.

À mes amis, ± collègues

Dorothee, comme tu l'avais calculé, 14 ans qu'on se connaît. Il s'est passé bien des choses depuis les années de lycée, on s'est parfois perdues de vue, mais toujours retrouvées. Avec *Laurent et Alice*, vous formez une belle petite famille, que l'on souhaite continuer à côtoyer et voir évoluer.

À *Eva*, heureusement qu'il y a eu cette D4 (!), qui nous a rapprochées, et permis de partager tant de choses : la fédération internationale de sieste sur table, les ~~caillés~~ tablettes de chocolat, les humeurs de ton chat, l'embrayage cassé sur les routes antillaises, et le sable noir qui nous brûlait les pieds en sont des exemples.

À *Juliette*, ton courage, ta joie de vivre, le don que tu as pour trouver des colocataires louches... Tu es incroyablement courageuse, dévouée, toujours souriante, et... une amie en or.

À *Sarah*, une belle amitié qui a commencé sur le dos des poneys et qui s'est poursuivie plus tard, en médecine. Contentée que tu t'épanouisses au pays du cassoulet.

À *Borbala*, ton sens de l'organisation (!), ton acharnement au travail, ta fascination soudaine pour certaines peintures desquelles on n'arrive pas à te décrocher... et toujours un grand sourire aux lèvres. Tu dois être la seule personne que je connaisse qui va au musée armée d'un couteau.

À *Hina*, que de souvenir également ! Quand on me dit « Hina », je pense tout de suite à ta bonne humeur, tes pieds plats, et surtout... ta voix ! Sans oublier Travail bien sûr.

À *Alex*, tant de chemin parcouru depuis ces premières soirées. Dire que quelques années plus tard tu étais mon témoin. Merci pour ton amitié, les parties de tennis même si je ne sais pas jouer, les footings à Saint-Bruno, les ravitaillements de vodka lituanienne ou ukrainienne, la super journée des résultats de l'ECN, qui s'est terminée en haut des arènes de Nîmes, à écouter Radiohead, les hot-dogs et la bière tiède au concert de Parabellum.

À *Suzanne*, une amie précieuse, (un peu) tête-en-l'air, et dont j'espère tous les projets à deux vont se concrétiser, car tu le mérites tant.

À *Anaïs*, ton franc-parler, ton esprit parfois (sacrément) mal tourné, ton humour, ta passion pour Comptoir des Cotonniers, me manquent un peu quand-même depuis que j'ai quitté Grenoble.

À *Laure-Anne*, contente que tu sois revenue à tes premières attaches. J'espère que l'on se verra plus souvent.

À *Amélie et Kévin*, fraîchement mariés, je vous souhaite tout le bonheur du monde. On dit que les amitiés de la trentaine sont des amitiés pour la vie.

À *Guillaume*, on est très contents (mais un peu tristes aussi) que tu quittes Lyon. Mais c'est pour la bonne cause ! Et puis, on mettra peut-être moins de temps pour faire le trajet que pour venir à Villeurbanne.

À *Florian C*, amateur et connaisseur des bonnes choses et peut-être futur prof de golf avec *Lucile*. Un mec qui sait reconnaître une appellation à l'aveugle ne peut qu'avoir mon respect.

À Florian R, à qui je souhaite une année pleine de bonnes nouvelles.

À Alanna, qui est retournée à l'autre bout de la Terre, pour le meilleur il me semble.

À Manon, qui est partie loin, très loin, et a priori pour très longtemps ! Qui sait, peut-être qu'un jour nous dégusterons à nouveau une salade de cafards ensemble ?

À mes co-internes / amis, avec qui j'ai partagé un semestre, ou deux, ou 3, ou juste une bière :

Marion, toujours pleine d'énergie et motivée pour aller se faire une bouffe ou boire un verre.

Sabrina, neurologue mais quand-même trop sympa.

Cyril, mon futur co-assistant spécial, et j'en suis ravie. Ces deux ans s'annoncent bien. Mention spéciale pour ton efficacité de recrutement, à n'importe quelle heure du jour et de la nuit.

Christelle, je ne m'en remets pas pour Huguette. Elle traînait un peu la patte mais c'était un bon prétexte pour avoir de longues discussions philosophiques sur le trajet de l'hôpital. Combien de fois on a refait le monde ?

Sejad, le co-interne au taquet sur la biblio « Placo® », « peinture » et « carrelage ». 3 semestres en commun, c'est pas rien !

Célia, on était censées faire 4 semestres ensemble, mon record ! Le « sort » en a décidé autrement, mais pour le meilleur !

Léa, Caly, deux super coéquipières à G-réa.

Violette, Aline, Lucille, Guérin ; Thibaut et Philippe, collègues de préparation entre autres, Clémence et Walid, les cardiologues de choc, JM, Thomas J, Pierre, Hugo, Thomas L, Rodolphe, Stephen, Émilie L. ...

Et tous les autres.

À Ophélie, l'assistante sociale la plus top du monde (et la mieux coiffée).

À Lucas,

Ma moitié, mon compagnon de route pour la vie.

Je ne te remercierai jamais assez pour ton écoute, ta patience, ton aide, et ton soutien dans mes nombreux moments de doute et de découragement.

Maintenant, nous allons pouvoir écrire de belles pages, à deux.

Je t'aime.

*Life is a struggle, not against sin, not against the Money Power,
not against malicious animal magnetism,
but against hydrogen ions.*

H.L. Mencken

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AcétylcoA	Acétyl-coenzyme A
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine
AG	Anion Gap ou Trou Anionique
AG _{corr}	Anion Gap ou Trou Anionique corrigé
AKI	Acute Kidney Injury
APACHE	Acute Physiologie and Chronic Health Status
AUC	Area Under Curve
BMI	Body Mass Index (= Poids / Taille ² (kg/m ²))
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration
EER	Épuration ExtraRénale
IC ₉₅	Intervalle de confiance à 95 %
IGS	Index de Gravité Simplifié
KDIGO	Kidney Disease Improval Global Outcomes
LDH	Lactate DésHydrogénase
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
OR	Odd-ratio
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PDH	Pyruvate DésHydrogénase
PEP	Phospho-Énol Pyruvate
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Risque Relatif
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SBE	Standard Base-Excess
SID	Strong Ion Difference (Différence des Ions Forts)
SIDa	Strong Ion Difference apparent
SIDe	Strong Ion Difference effectif
SIG	Strong Ion Gap
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TP	Taux de Prothrombine

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION.....	22
A. LE CHOC SEPTIQUE.....	22
1. <i>Historique et définition</i>	22
2. <i>Les facteurs pronostiques du choc septique</i>	23
a) Facteurs liés au terrain.....	23
b) Facteurs infectieux.....	23
(1) Le germe en cause.....	23
(2) Le site de l'infection.....	24
(3) Le caractère nosocomial.....	24
(4) La résistance aux antibiotiques.....	24
c) Facteurs liés à la prise en charge.....	24
d) Facteurs cliniques.....	25
e) Facteurs biologiques.....	25
(1) Le lactate.....	25
(2) Le NT-pro-BNP.....	27
f) Les scores pronostiques.....	27
(1) Le score SOFA.....	27
(2) Autres scores.....	28
B. LES ANIONS INDOSÉS.....	28
1. <i>Historique et nature des anions indosés</i>	28
2. <i>Classification clinique des principaux anions indosés</i>	30
a) Endogènes.....	30
(1) Accumulation par défaut d'élimination rénale et hépatique.....	30
(2) Le lactate.....	31
(3) Intermédiaires du cycle de Krebs et d'autres voies métaboliques.....	32
(4) Iatrogénie.....	33
b) Anions exogènes.....	36
(1) Intoxications.....	36
(2) Iatrogénie.....	36
3. <i>Méthodes de mesure des anions indosés</i>	36
a) L'approche d'Henderson-Hasselbalch et le trou anionique.....	36
b) Le Base-Excess de Siggaard-Andersen.....	37
c) Le modèle de Stewart et le Strong Ion Gap.....	38
4. <i>Intérêt clinique des anions indosés en réanimation</i>	42
a) Effets métaboliques des anions indosés.....	42
b) Intérêt pronostique des anions indosés.....	42
c) Anions indosés dans le choc septique.....	44
(1) Mise en évidence et nature.....	44
(2) Intérêt pronostique des anions indosés dans le choc septique.....	45
II. OBJECTIF DE L'ÉTUDE.....	47
III. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	48
A. TYPE D'ÉTUDE.....	48
B. PATIENTS.....	48
1. <i>Critères d'inclusion</i>	48
2. <i>Critères d'exclusion</i>	48
3. <i>Objectif principal</i>	48
4. <i>Objectifs secondaires</i>	48
C. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	49
D. ANALYSE STATISTIQUE.....	50
E. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES.....	51
IV. RÉSULTATS.....	52
A. PATIENTS.....	52
B. SIG À L'ADMISSION ET MORTALITÉ À 28 JOURS.....	53
C. AUTRES PARAMÈTRES À L'ADMISSION ET MORTALITÉ À 28 JOURS.....	53
D. AUTRES RÉSULTATS RELATIFS AU SIG À L'ADMISSION.....	55
E. COURBES ROC DU SIG.....	56

F.	VARIATION DU SIG ET MORTALITÉ À 28 JOURS	57
G.	AUTRES RÉSULTATS	61
V.	DISCUSSION	64
VI.	CONCLUSIONS	71
VII.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	72
VIII.	DOCUMENTS ANNEXES	84
A.	ÉTHIQUE	84
1.	<i>Avis du CPP Sud-Est III</i>	<i>84</i>
2.	<i>Avis du Comité d'Éthique du CHU de Lyon.....</i>	<i>85</i>
3.	<i>Inscription de l'Étude au Registre CNIL des HCL.....</i>	<i>86</i>
B.	MÉTHODOLOGIE	88
1.	<i>Données recueillies</i>	<i>88</i>
2.	<i>Notes d'information à destination du patient ou de la personne de confiance.....</i>	<i>89</i>
C.	CLASSIFICATIONS ET SCORES UTILISÉS	93
1.	<i>Score SOFA et qSOFA.....</i>	<i>93</i>
2.	<i>Score de Glasgow.....</i>	<i>94</i>
3.	<i>Score IGS 2 (Index de Gravité Simplifié 2).....</i>	<i>95</i>
4.	<i>Score APACHE 2.....</i>	<i>95</i>
5.	<i>Stades KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).....</i>	<i>96</i>

I. INTRODUCTION

A. LE CHOC SEPTIQUE

Le choc septique est une cause fréquente d'admission en réanimation. Il représentait 15 % des admissions en France en 2010 ¹, tandis que le sepsis représente 25 % des admissions en réanimation en Europe ². L'enjeu de la prise en charge du choc septique est grand puisque sa mortalité en réanimation, bien qu'ayant diminué ces vingt dernières années, reste élevée (autour de 40 %) ¹. Son coût est important : en France, plus de 11 % des patients ayant présenté un sepsis sévère ou un choc septique sont encore hospitalisés à 2 mois ³. Le cadre nosologique du sepsis a été récemment mis à jour ^{4,5}.

1. Historique et définition

La définition du sepsis et du choc septique a peu changé durant les dernières décennies. La conférence de consensus ACCP / SCCM de 1991 ⁶ considérait le sepsis comme une réponse inflammatoire systémique de l'hôte (SIRS) à une infection. Cependant, le SIRS comportait des critères non spécifiques au sepsis, puisqu'il était observé chez 47 % des patients hospitalisés, y compris ceux qui ne développaient pas de sepsis ⁷. Le sepsis sévère était un sepsis accompagné par une dysfonction d'organe, tandis que le choc septique était défini par une hypotension artérielle persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat. La mise à jour de 2001 ⁸ n'a que peu modifié ces définitions, étendant la liste des critères diagnostiques définissant le sepsis et le choc septique.

Actuellement, suite à la 3^{ème} conférence internationale sur le sepsis en 2016 ⁵, la définition du sepsis est la suivante: le sepsis est une dysfonction d'organes grave causée par une réponse dérégulée de l'hôte à l'agent infectieux, impliquant des mécanismes pro et anti-inflammatoires, avec augmentation du risque de mortalité ^{5,9}. La dysfonction d'organes du sepsis peut être identifiée comme une augmentation aiguë du score SOFA (Voir documents annexes) d'au moins 2 points, en lien avec une infection.

Le choc septique se définit à présent comme un sepsis accompagné d'anomalies circulatoires et du métabolisme cellulaire susceptibles d'augmenter la mortalité ⁵. En pratique, les critères permettant d'identifier un choc septique sont constitués par la suspicion d'une infection, accompagnée d'une augmentation du SOFA score ≥ 2 , d'une hypotension

artérielle nécessitant des vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mm Hg, et ayant une lactatémie > 2 mmol/l malgré un remplissage vasculaire adéquat.

2. Les facteurs pronostiques du choc septique

Malgré les progrès et la large diffusion des recommandations quant à sa prise en charge, le choc septique demeure une cause majeure de mortalité en réanimation¹⁻⁵. De ce fait, l'existence de facteurs pronostiques, permettant de dépister précocement les formes les plus graves, est capitale en pratique clinique.

a) *Facteurs liés au terrain*

L'âge est apparu comme facteur associé à une mortalité accrue dans certaines études^{4,10}, de même que le sexe féminin^{4,10}. L'existence d'une cirrhose^{4,10}, ou d'une autre dysfonction chronique préalable, qu'elle soit cardiaque, rénale ou hématologique, a été également mise en évidence comme facteur pronostique du choc septique¹⁰.

b) *Facteurs infectieux*

(1) *Le germe en cause*

Dans l'étude SOAP², en analyse multivariée, seule l'infection à *Pseudomonas* était associée à une augmentation de mortalité en réanimation (Odd-Ratio = 1.6). Une autre étude de cohorte prospective retrouvait une association entre les infections à bacilles Gram-négatif aérobies, entérobactéries, et *Staphylococcus aureus*, et la mortalité hospitalière¹⁰.

Dans une revue de 510 études concernant 55854 événements infectieux, la mortalité liée au germe dépendait de l'origine de l'infection. Ainsi, les bactériémies à bactéries Gram-négatif étaient associées à une mortalité plus importante que les bactériémies à germes Gram-positif. Les septicémies à *Candida* et à *Acinetobacter* étaient associées à une mortalité plus élevée (respectivement 43 et 40%) que celles à staphylocoque coagulase-négative (20%) et *Escherichia coli* (19%). Parmi les pneumopathies, les bactéries Gram-négatif étaient associées à une mortalité plus importante ; parmi les infections à germes Gram-positif, le *Staphylococcus aureus* était associé à la plus grande mortalité (13%). *Pseudomonas aeruginosa* était le germe associé à la mortalité la plus élevée dans les pneumopathies (77%). Les péritonites étaient difficiles à étudier, car il est rarement identifié

un seul germe ; cependant, le staphylocoque coagulase-négative avait rarement une signification clinique ¹¹.

(2) *Le site de l'infection*

Dans l'étude SOAP ², seule la bactériémie apparaissait comme un facteur associé à la mortalité en réanimation en analyse multivariée. L'étude de Alberti *et al.* ¹⁰ retrouvait l'origine abdominale et l'étiologie inconnue du sepsis comme facteurs pronostiques de celui-ci. Pour Leedahl *et al.*, l'origine intra-abdominale du choc septique était également associée à une mortalité accrue chez des patients bactériémiques ¹².

(3) *Le caractère nosocomial*

Le caractère nosocomial du sepsis semble associé à une augmentation de la mortalité (43,9% de mortalité hospitalière pour les infections communautaires *versus* 53,6% pour les infections nosocomiales) ¹³. En outre, dans l'étude de Labelle *et al.*, la notion d'infection acquise en réanimation était indépendamment associée à la mortalité hospitalière ¹⁴.

(4) *La résistance aux antibiotiques*

Si l'apparition de germes résistants semble augmenter la durée de séjour en réanimation, son association à une mortalité accrue n'est pas complètement démontrée ^{15, 16}. Cependant, une étude de cohorte prospective européenne a retrouvé une mortalité à 30 jours augmentée d'un facteur 2.5 chez des patients présentant une bactériémie à *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération par rapport aux patients présentant une bactériémie à *E. coli* sensible ¹⁷. Les mêmes auteurs ont également retrouvé une augmentation de la mortalité à 30 jours (OR = 4.4) chez les patients bactériémiques à *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistant par rapport aux patients bactériémiques à *Staphylococcus aureus* sensible ¹⁸. Enfin, une méta-analyse a suggéré une mortalité accrue des bactériémies à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (Risque Relatif, RR = 1.85) par rapport aux non productrices de bêta-lactamase à spectre étendu ¹⁹.

c) *Facteurs liés à la prise en charge*

Des études ont montré que le remplissage vasculaire total reçu depuis la prise en charge du sepsis serait un facteur indépendamment prédictif de mortalité en réanimation : ainsi l'OR

pour la mortalité était de 1.1 par litre de remplissage supplémentaire dans l'étude SOAP². Une étude prospective a montré que, dans le choc septique, une balance liquidienne positive persistante après la phase de stabilisation hémodynamique était un facteur indépendamment associé à la mortalité en réanimation²⁰.

Il a été montré que la nécessité de recourir à une épuration extrarénale (EER) dans les 48 premières heures de prise en charge d'un choc septique était associée à une mortalité hospitalière accrue¹².

Le retard à l'initiation d'une antibiothérapie adaptée apparaissait également comme associé à une augmentation de mortalité, notamment chez les patients développant une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique²¹. L'administration de l'antibiothérapie après le développement de l'état de choc serait également associée à une mortalité accrue²², ainsi que l'administration d'une antibiothérapie initiale non adaptée au germe qui sera identifié²³.

d) Facteurs cliniques

L'admission pour motif médical serait également associée à une augmentation de la mortalité hospitalière^{2,10}.

Alberti *et al.*¹⁰ ont montré dans une étude de cohorte multicentrique prospective que la gravité du sepsis était associée à la mortalité hospitalière. Si la mortalité associée du SIRS et du sepsis était semblable, le Hazard Ratio pour la mortalité hospitalière du sepsis sévère et du choc septique était respectivement de 1.53 et de 2.6. Ces résultats ont été corroborés par l'étude EPISEPSIS³.

e) Facteurs biologiques

(1) Le lactate

Son rôle pronostique dans l'insuffisance circulatoire a été évoqué dès les années 1960²⁴ et a été décrit en réanimation et chez le patient polytraumatisé^{25,26}.

Des études ont montré que l'élévation du lactate artériel à l'admission était indépendamment associée à une augmentation de mortalité. L'analyse rétrospective des 28150 patients de la *Surviving Sepsis Database* a montré qu'une augmentation initiale de la lactatémie > 4 mmol/l avec hypotension artérielle était significativement associée à une augmentation de mortalité intra-hospitalière (44.5 % *versus* 29 % pour les patients présentant

une lactatémie < 2 mmol/l sans hypotension artérielle)²⁷. D'autres études ont confirmé ces résultats²⁸. Mikkelsen *et al.*²⁹, dans une étude prospective monocentrique, ont montré que la lactatémie à l'admission d'un patient en sepsis sévère était indépendamment associée à la mortalité à 28 jours. Dans les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign*, dès 2004, l'importance de l'élévation du lactate plasmatique comme marqueur d'hypoperfusion tissulaire guidant la réanimation a été évoquée^{30,31}.

La clairance du lactate est également prédictive de mortalité. Dès 1993, JL Vincent *et al.*³² évoquaient l'importance pronostique de la baisse du lactate dans des chocs non cardiogéniques. Cela a été corroboré ultérieurement dans le choc septique et le sepsis sévère, avec une étude prospective impliquant 111 patients, dans laquelle la clairance du lactate dans les 6 premières heures de prise en charge (soit le pourcentage de diminution du lactate sanguin entre l'admission aux urgences et la sixième heure = [(lactate à l'admission) – (lactate à H+6)] * 100 / (lactate à l'admission)) était significativement plus élevée chez les survivants par rapport aux non survivants, et chaque augmentation de 10% de la clairance du lactate était associée à une baisse de 11% de la mortalité hospitalière³³. Pour plusieurs auteurs^{34,35}, la clairance du lactate à 24 heures de prise en charge du sepsis sévère ou du choc septique était également associée à la mortalité à 28 jours^{34,35}. Ces résultats semblaient confirmés chez des patients, en sepsis sévère ou en choc septique, atteints de défaillance hépatique³⁶.

Cependant, une étude prospective de cohorte analysant 186 patients admis en réanimation pour choc septique avec AKI (*Acute Kidney Injury*) et nécessité d'EER montrait certes une association entre le lactate à 24 heures et la mortalité à 48 heures et à 28 jours, et entre la clairance du lactate après 48 heures d'EER et la mortalité, mais ne mettait en évidence aucune association entre le lactate à l'admission et la mortalité³⁷. La clairance du lactate serait plus importante sur le plan pronostique que la valeur initiale du lactate. Dans l'étude de Bakker *et al.*³⁸, impliquant 87 patients en choc septique, bien que la lactatémie à l'admission n'était pas significativement différente entre les survivants à 24 heures de prise en charge et les patients décédés, la *lactime* (durée pendant laquelle la lactatémie était supérieure à 2 mmol/l) était le meilleur facteur prédictif de mortalité, et était également prédictif de survenue de défaillances d'organes.

Certains auteurs ont proposé une prise en charge du sepsis guidée par la clairance précoce du lactate plasmatique (*early lactate-guided therapy*). Ainsi, Jansen *et al.*³⁹ ont montré, dans un essai randomisé contrôlé multicentrique incluant 348 patients, qu'un traitement par remplissage et vasopresseurs guidé par un objectif de décroissance du lactate plasmatique

d'au moins 20 % toutes les deux heures pendant les huit premières heures de prise en charge du choc septique diminuait significativement la mortalité hospitalière par rapport à un traitement où seule la lactatémie d'entrée était connue ; la mortalité du choc septique diminuerait chez les patients pris en charge selon la stratégie d'*early lactate-guided therapy* par rapport à ceux pris en charge selon les principes de l'*early goal-directed therapy*³⁹, proposée par Rivers en 2001⁴⁰ (mais déjà remise en question par plusieurs études multicentriques⁴¹). Cependant, dans une étude randomisée contrôlée de Jones *et al.* publiée en 2010, le monitoring additionnel de la clairance du lactate n'améliorait pas le pronostic de patients en choc septique dont le traitement était guidé par monitoring de la saturation veineuse centrale en oxygène⁴².

(2) *Le NT-pro-BNP*

Le *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* pourrait être associé à la mortalité dans le sepsis sévère et le choc septique. Cependant, l'AKI, le volume de remplissage vasculaire administré et l'événement myocardique comme facteurs confondants ne peuvent être écartés⁴³.

f) *Les scores pronostiques*

(1) *Le score SOFA*

Ce score a été mis au point pour évaluer l'importance des défaillances d'organe(s)⁴⁴ (voir Documents annexes). Un SOFA score ≥ 2 correspond à une dysfonction d'organe(s) et est associé à un risque de décès toute cause d'environ 10 % en cas de suspicion d'infection⁵. Un score SOFA élevé est associé à une mortalité accrue en réanimation : dans une étude prospective multicentrique incluant 1449 patients tout-venant de réanimation, JL Vincent *et al.* trouvaient un taux de mortalité de 9 % en l'absence de défaillance d'organe à l'admission, 22 % en présence d'une défaillance d'organe, 38 % en présence de 2 défaillances, 69 % en présence de 3 défaillances, et 83 % si 4 organes ou plus sont défaillants⁴⁵. Les études SOAP et EPISEPSIS retrouvaient des résultats concordants dans le choc septique^{2,3}.

Le SOFA score est cependant un score complexe et difficile à effectuer au lit du patient. Une alternative est le Quick SOFA (qSOFA, voir Documents annexes) comprenant 3 critères simples : confusion, fréquence respiratoire ≥ 22 cycles / minute et pression artérielle

systolique ≤ 100 mm Hg. La présence d'au moins 2 de ces critères identifie les patients suspects d'infection à risque accru (10 %) de mortalité ⁵.

Dans le sepsis, le qSOFA aurait un pouvoir prédictif de mortalité hospitalière significativement moindre que le SOFA (*Area Under Curve* = 0.66 pour le qSOFA, contre 0.74 pour le SOFA) ⁴⁶. Cependant, si le qSOFA est moins robuste qu'un SOFA score ≥ 2 en réanimation, il est d'utilisation plus rapide, ne nécessite pas d'examen biologiques et peut être facilement utilisé, notamment en pré-hospitalier ou en service d'accueil des urgences ⁵.

(2) *Autres scores*

Le score SAPS II, décrit et validé en 1993 chez des patients tout-venant de réanimation médicale et chirurgicale pour prédire la mortalité, comprend 17 variables : 12 variables physiologiques, l'âge, le type d'admission (chirurgicale programmée, chirurgicale non programmée, médicale), et 3 variables concernant les maladies chroniques sous-jacentes (SIDA, cancer métastatique, hémopathie maligne) ⁴⁷. Dans plusieurs études, ce score effectué à l'admission et mêlant des critères de gravité aigus et des critères de terrain sous-jacent apparaît comme associé à la mortalité hospitalière ^{3,4,9}.

En France, il correspond à l'IGS2 (voir Documents annexes). Il est plus simple d'utilisation que le score APACHE (voir Documents annexes). Le score APACHE II (puis III) comprenant 12 variables physiologiques, associées à l'âge et à certaines maladies préexistantes grevant le pronostic, est complexe et difficile d'utilisation au lit du malade ⁴⁸. Son association à la mortalité a été montrée dans le choc septique ¹⁴.

B. LES ANIONS INDOSÉS

1. Historique et nature des anions indosés

L'acidose métabolique est un trouble fréquent en réanimation. L'étiologie de cette acidose est parfois expliquée par les résultats du bilan biologique, notamment en cas d'hyperchlorémie ⁴⁹ ou d'hyperlactatémie ^{49, 50, 51}. Cependant, fréquemment, le bilan biologique initial n'explique pas, ou incomplètement, l'acidose constatée. Ainsi, Uberti *et al.*, dans une étude s'intéressant à 62 patients de réanimation en hypo-albuminémie profonde (< 20 g/l), retrouvaient une acidose métabolique chez 90 % d'entre eux, expliquée

par la présence d'anions forts indosés plus que par une surcharge en chlore ou une hyperlactatémie ⁵².

En 1963, Walters *et al.* décrivaient, pour la première fois, la présence dans le plasma d'anions « indosés », qui n'étaient pas dosés en pratique courante, et qui étaient responsables d'une élévation de l'*anion gap* et donc d'une acidose métabolique, autres que le lactate ⁴⁶. Ainsi, ils évoquaient l'accumulation d'acides acéto-acétique et β -hydroxybutyrique dans l'acidocétose diabétique, de corps cétoniques et d'acide formique dans les intoxications au méthanol, d'anions organiques comme les corps urémiques et de sulfate dans l'insuffisance rénale ^{54, 55}.

En 1970, Cohen *et al.* mettaient en évidence l'accumulation plasmatique d'acide β -hydroxybutyrique chez un patient en sepsis sévère ⁵⁶. Ce corps cétonique, habituellement non dosé, était augmenté dans les mêmes proportions que le lactate, et expliquait au même rang l'acidose métabolique à trou anionique augmenté qui était observée. Les mêmes auteurs ont mis en évidence également l'accumulation de succinate chez des chiens anesthésiés hypoxiques et chez des patients hypoxiques, expliquant cela par une perturbation de l'oxydation du succinate en oxalo-acétate ⁵⁷. Dans le modèle murin de Rackow *et al.*, la présence d'autres anions indosés expliquant l'acidose métabolique du choc septique a été évoquée ⁵⁸.

Plus récemment, l'étude de Forni *et al.* a permis d'identifier certains de ces anions indosés, par spectrométrie de masse sur chromatographie échangeuse d'ions sur des plasmas de patients présentant des formes diverses d'acidose métabolique. La nature de ces anions indosés variait selon la cause de l'acidose métabolique. Dans l'acidocétose diabétique, étaient observés des pics d'alpha-kétoglutarate, de malate et de D-lactate (forme dextrogyre du lactate) ; dans l'acidose hyperlactatémique, des pics de citrate, d'alpha-kétoglutarate, de succinate, de malate et de D-lactate étaient observés ; enfin, dans les acidoses non expliquées par la seule accumulation du lactate, était mise en évidence une augmentation de la concentration d'isocitrate, d'alpha-kétoglutarate, de succinate, de malate et de D-lactate. Contrairement au lactate, ces anions n'étaient pas tous monobasiques (c'est-à-dire pourvus d'une seule charge négative, donc libérant un seul proton), mais dibasiques (comme l'acide alpha-kétoglutarique, l'acide malique et l'acide succinique) voire tribasiques (comme l'acide citrique ou isocitrique), c'est-à-dire libérant deux ou trois protons, et participaient à une augmentation du trou anionique de 3 à 5 mEq/l ⁵⁹.

Une étude prospective utilisant la chromatographie sur colonne échangeuse d'ions et la spectrométrie de masse a montré que le *Strong Ion Gap* (SIG, qui représente la quantité

d'anions forts indosés) chez des patients en acidose métabolique était constitué à 7.9 % d'acides aminés, urique, et organiques ; le reste des ions demeurerait de nature inconnue ⁶⁰.

En réanimation, la présence d'anions indosés est responsable au moins en partie d'acidoses métaboliques. Leur nature demeurant souvent incertaine, une classification des anions indosés a été proposée.

2. Classification clinique des principaux anions indosés

On distingue les anions indosés endogènes et exogènes. Les principaux anions indosés sont présentés dans le tableau 1.

a) Endogènes

(1) Accumulation par défaut d'élimination rénale et hépatique

Dans l'étude de Dondorp ⁶¹, l'AKI et la dysfonction hépatocellulaire étaient des déterminants de l'augmentation du SIG. Il est admis que l'AKI est responsable de l'accumulation d'anions indosés, tels que le sulfate, l'urate, l'hydroxypropionate, l'hippurate, l'oxalate ou le furanpropionate ⁶². Même si l'accumulation d'anions forts indosés n'est pas systématiquement associée à un AKI ⁶³, Rocktaeschel *et al.* ont montré que les patients de réanimation développant un AKI avaient un SIG supérieur à ceux qui ne développaient pas d'AKI (13.4 mEq/l versus 8.8 mEq/l) ⁶⁴.

Dans l'insuffisance rénale chronique, l'accumulation d'anions indosés semble apparaître dès le stade précoce (débit de filtration glomérulaire 60 à 90 ml/min/1.73m²) et serait associée à la mortalité ⁶⁵. Une étude prospective ultérieure, concernant 249 patients présentant une insuffisance rénale chronique avancée (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1.73m²), 34% des patients présentaient une acidose métabolique avec présence d'anions indosés et hyperchlorémie, tandis que 11% avaient une accumulation d'anions indosés sans acidose métabolique (du fait d'une hypochlorémie). Les anions indosés accumulés dans l'insuffisance rénale chronique seraient en partie des dérivés azotés, comme les corps urémiques ⁶⁶.

Les anions indosés ont été plus délicats à mettre en évidence dans la défaillance hépatique aiguë, car celle-ci s'accompagne souvent d'un AKI qui constitue un facteur confondant. Cependant, Naka *et al.* ont comparé les troubles acide-base de patients présentant un AKI

accompagné d'une défaillance hépatique majeure et de patients en AKI sans défaillance hépatique. Les premiers avaient un SIG supérieur aux seconds (12.6 *versus* 9.3 mEq/l), suggérant le rôle de la défaillance hépatique dans l'accumulation d'anions indosés ⁶⁷.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ont, à l'état basal, une hypoalbuminémie alcalinisante, contrebalancée par une acidose de dilution et hyperchlorémique, résultant en un Base-Excess normal. Lors d'événements critiques, cet équilibre fragile bascule fréquemment vers une acidose métabolique, avec accumulation de lactate, mais également d'anions indosés (corps cétoniques principalement, et corps urémiques liés à l'AKI souvent associé) ⁶⁸.

(2) *Le lactate*

Le lactate est un anion qui a longtemps été indosé, mais dont le dosage est maintenant répandu en pratique courante, notamment en réanimation. Il ne fait donc pas partie, strictement, des anions indosés. Il résulte de la réduction du pyruvate (qui libère 2 molécules d'ATP) essentiellement au niveau du cytosol des cellules fonctionnant normalement en anaérobiose (globules rouges, cerveau, tube digestif, muscles). Son élimination est essentiellement hépatique. À partir du pyruvate, il existe 4 voies métaboliques permettant de produire de l'énergie en situation physiologique ^{50, 51} :

- La voie de l'oxydation : intra mitochondriale, normalement largement majoritaire et la plus rentable, qui fait intervenir le cycle de Krebs ;
- La voie de la carboxylation : intra mitochondriale, accessoire, menant à la production d'oxalo-acétate ;
- La néoglucogenèse : accessoire, que peut alimenter au besoin le pyruvate au niveau hépatique et au niveau rénal ;
- La transamination : aboutissant à la production d'alanine.

Il existe, en situation normale, une production constante mais faible de lactate, qui va être augmentée en situation d'hypoxie tissulaire, mais pas exclusivement ^{69, 70, 71}. La lactatémie peut augmenter du fait d'une hypoperfusion tissulaire, d'un trouble microcirculatoire ⁷², d'une altération des capacités tissulaires d'extraction de l'oxygène et de dysfonctionnements mitochondriaux (particulièrement dans le sepsis) ⁷³, d'une accélération de la glycolyse ⁷³, d'une diminution de son élimination hépatique par diminution du débit sanguin hépatique ou par altération des capacités métaboliques du foie ^{50, 73}, ou de l'activation de la glycolyse membranaire *via* des récepteurs β_2 -adrénergiques notamment au niveau musculaire ^{69, 74, 75, 76}.

Cependant, le lactate n'est pas à considérer exclusivement comme un stigmate de souffrance tissulaire, mais aussi, dans certaines situations, comme un élément d'adaptation métabolique. Il peut servir de substrat énergétique. Par le biais du cycle des Cori et du cycle glucose-lactate-alanine de Felig, il va permettre les échanges énergétiques entre différents organes (par exemple, produit par les globules rouges, cellules anaérobies, à partir du pyruvate produit par les muscles, le lactate va être retransformé en glucose au niveau hépatique par la néoglucogenèse)⁵⁰. Dans des situations d'augmentation de la consommation ou de diminution des apports en oxygène, il peut constituer un substrat énergétique pour le cerveau, ou pour la cellule myocardique (qui normalement utilise la voie de la β -oxydation des acides gras)^{50, 73}. Enfin, le lactate est un moyen d'adaptation et de récupération dans les phénomènes d'ischémie-reperfusion : constituant la première étape de la remise en route énergétique lors de la phase de reperfusion, l'oxydation du lactate en pyruvate va limiter l'accumulation des radicaux libres de l'oxygène^{50, 77}.

(3) Intermédiaires du cycle de Krebs et d'autres voies métaboliques

Dans l'étude de Forni *et al.*, un certain nombre d'anions indosés étaient des intermédiaires du cycle de Krebs, qui constituaient des substrats pour d'autres voies métaboliques qui seraient sollicitées lors, par exemple, de phénomènes d'hypoxémie / ischémie (cataplérose)⁵⁹. Ainsi, pour la synthèse protéique, l'alpha-kétoglutarate et l'oxalo-acétate sont retirés du cycle de Krebs et aminés en aspartate et glutamate. Dans la néoglucogenèse, l'oxalo-acétate est retiré également du cycle de Krebs pour être transformé en phospho-énol pyruvate (PEP). Dans la lipogenèse, le citrate est transféré de la mitochondrie vers le cytosol pour être transformé en Acétyl-Coenzyme A (Acétyl-CoA), pour rentrer dans la chaîne de production des acides gras⁷⁸ (Figure 1).

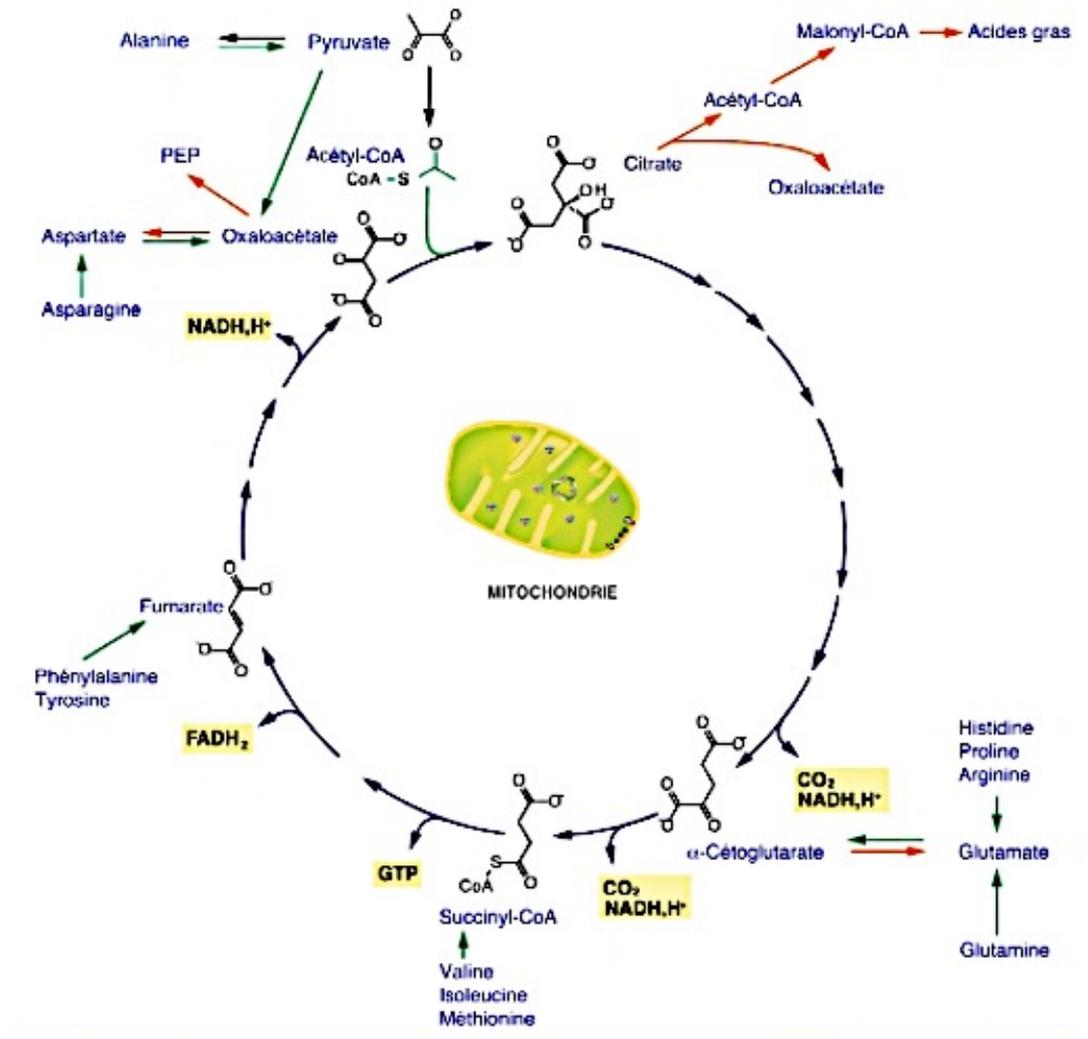
Les corps cétoniques (acéto-acétate, β -hydroxybutyrate et acétone), produits par la céto-genèse au niveau hépatique (par β -oxydation des acides gras), sont également des anions indosés, observés dans l'acidocétose diabétique par exemple^{49, 79}.

L'accumulation d'hydroxybutyrate a été également mise en évidence dans des cas de jeûne important sans acidocétose diabétique⁸⁰.

Le D-lactate, forme dextrogyre du lactate, normalement présent à des concentrations de l'ordre de la nanomole par litre, a été observé dans l'ischémie mésentérique⁵⁹. Par ailleurs, le D-lactate n'est pas métabolisé par la lactate déshydrogénase humaine, serait spécifique de bactéries, et a été également observé dans le liquide cébrospinal⁵⁰.

Toute perturbation métabolique, qu'elle soit congénitale (maladie métabolique héréditaire, déficit de la chaîne respiratoire) ou acquise (sepsis, acidocétose diabétique, jeûne prolongé) peut entraîner une accumulation d'anions endogènes et être responsable d'acidose métabolique.

Figure 1. Le cycle de Krebs, un rôle important dans le métabolisme intermédiaire (Source : Mémo visuel de biochimie, X. Coumoul, F. Dardel, E. Blanc, éd. Dunod 2016)



(4) Iatrogénie

Des médicaments peuvent également entraîner une accumulation d'anions endogènes.

Ainsi, l'acide pyroglutamique (5-oxoproline), issu du cycle du glutathion, peut s'accumuler et entraîner une acidose métabolique en cas d'intoxication ou de surdosage médicamenteux^{81, 82}. Le glutathion est un tripeptide composé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine, et est impliqué dans le maintien du potentiel redox cytosolique,

l'inactivation des radicaux libres de l'oxygène, le transport des acides aminés, la modulation de l'immunité, et la détoxification de nombreux médicaments et poisons. Les déficits en glutathion synthétase et en 5-oxoprolinase sont des déficits héréditaires qui se manifestent par des atteintes neurologiques et hématologiques précoces et sévères en cas de déficit en glutathion synthétase, et par des manifestations rénales dans l'enfance en cas de déficit en 5-oxoprolinase. Cependant, des cas de 5-oxoprolinurie acquise ont été décrits chez l'adulte, chez des patients traités par paracétamol, par certains antibiotiques (flucloxacilline, nétilmicine) ou par vigabatrine (anticonvulsivant). Les facteurs favorisants seraient la grossesse, la malnutrition, ou un régime végétarien strict, un diabète de type 2, un éthylysme chronique, une maladie hépatique ou rénale, un sepsis, un traitement chronique par paracétamol, et seraient responsables d'une diminution de la glycine disponible, entraînant une diminution du glutathion, et une augmentation de production de 5-oxoprolinase. Le foie est l'organe contenant le plus de glutathion ; lors d'une intoxication au paracétamol, l'acidose métabolique par accumulation d'acide pyroglutamique précède parfois l'insuffisance hépatocellulaire^{83, 84}. Cette cause d'acidose métabolique est rare mais probablement sous-diagnostiquée.

Dans le *propofol infusion syndrome*, une acidose métabolique est observée. La physiopathologie exacte est encore méconnue. Un métabolite du propofol serait responsable d'une dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant un déficit en ATP, une hypoxie cellulaire et une acidose métabolique avec hyperlactatémie. Par ailleurs, une atteinte de l'oxydation mitochondriale des acides gras entraînerait une accumulation d'acides gras toxiques au niveau plasmatique, participant à l'acidose métabolique⁸⁵.

La metformine peut être associée à une accumulation de lactate et à une acidose avec hyperlactatémie, qui s'explique par plusieurs mécanismes. La metformine induit une baisse de l'absorption intestinale de glucose, qui est alors métabolisé en lactate au niveau splanchnique. L'inhibition de la néoglucogenèse par blocage de la pyruvate carboxylase, au niveau hépatique, empêche la métabolisation du lactate produit par les muscles. Enfin, l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale favorise la transformation de pyruvate en lactate. Cette acidose hyperlactatémique induite par la metformine est favorisée par un surdosage en celle-ci, et par une dégradation de la fonction rénale^{86, 87}.

D'autres médicaments, comme le linézolide, les antirétroviraux, ou les salicylés, peuvent entraîner une accumulation d'anions endogènes comme le lactate et/ ou les corps cétoniques⁸⁴.

b) Anions exogènes

(1) Intoxications

Des anions exogènes de cause toxicologique peuvent également être observés, comme les métabolites de l'alcool-déshydrogénase induits par une intoxication à l'éthylène-glycol (entraînant l'accumulation d'acide oxalique) ou au méthanol (entraînant l'accumulation d'acide formique)^{49, 82}.

(2) Iatrogénie

Lors d'une EER continue avec anticoagulation régionale au citrate, si ce dernier n'est pas métabolisé, en cas de défaillance hépatique par exemple, son accumulation dans le sang va induire une acidose métabolique⁸⁸.

Une accumulation directe d'anions indosés exogènes peut être observée dans des surdosages médicamenteux, comme dans l'intoxication aux salicylés où l'accumulation de l'ion salicylate participe à l'acidose métabolique⁸⁴.

Des antibiotiques comme les pénicillines agiraient comme des anions non résorbables au niveau urinaire et seraient responsables d'une augmentation de la différence de potentiel transtubulaire, qui entraînerait une sécrétion accrue de potassium et d'ions H⁺, et donc une alcalose métabolique⁸⁴.

3. Méthodes de mesure des anions indosés

a) L'approche d'Henderson-Hasselbalch et le trou anionique

Selon l'approche traditionnelle d'Henderson-Hasselbalch, qui est la méthode la plus ancienne d'analyse des troubles acidobasiques⁸⁹, le potentiel hydrogène (pH), qui mesure la concentration des ions H⁺, et donc l'acidité d'une solution, dépend de la concentration en bicarbonate et de la pression partielle en CO₂^{90, 91}. L'équation d'Henderson-Hasselbalch est la suivante :

$$\text{pH} = 6.10 + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{(0.03 \times \text{PaCO}_2)} \right).$$

On distingue ainsi le caractère respiratoire ou métabolique d'un trouble acidobasique, selon que le paramètre dont la variation prédominante est la PaCO₂ ou le HCO₃⁻.

Du principe d'électroneutralité, selon lequel il existe dans une solution autant de charges positives que de charges négatives, découle le trou anionique (ou Anion Gap, AG, qui correspond à la différence entre les cations, chargés positivement, et les anions chargés négativement). Le calcul de l'AG est effectué à l'aide de la formule suivante ⁹¹ :

$$\text{AG (mEq/l)} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

La valeur normale de l'AG est de 16 ± 2 mEq/l. Cette valeur normale est cependant variable selon les études ^{92, 93}. En cas d'AG > 16 mEq/l, on parle d'acidose métabolique à trou anionique augmenté (organique) ; en cas d'AG normal, on parle d'acidose métabolique à AG normal hyperchlorémique (minérale).

Cette approche présente les limites suivantes : elle ignore la dépendance mathématique existant réellement entre l'ion bicarbonate et la P_aCO_2 , ne prend pas en compte la présence de tampons non volatils non bicarbonates tels que les protéines plasmatiques, et ne considère pas le rôle des acides faiblement dissociés au pH plasmatique que sont l'albuminate et le phosphate. Or, l'albuminate joue un rôle important dans l'équilibre acidobasique, notamment chez les patients de réanimation parmi lesquels la moitié présenteraient une hypo-albuminémie ⁹¹.

Or, l'hypo-albuminémie, fréquente en réanimation, est la cause la plus fréquente de diminution de l'AG : une baisse de 10 g/l de l'albuminémie entraîne une diminution d'environ 2.5 mEq/l de l'AG ⁹¹. C'est pourquoi la notion d'AG corrigé sur l'albuminémie (AG_{corr}) a été proposée par Figge *et al.* ⁹⁴ par la formule suivante :

$$\text{AG}_{\text{corr}} = \text{AG} + 0.25 \times (40 - \text{albuminémie mesurée (g/l)}).$$

b) *Le Base-Excess de Siggaard-Andersen*

Dans les années 1960, O. Siggaard-Andersen, P. Astrup, K. Engel et K. Jorgensen développent un nouvel outil d'interprétation des troubles acidobasiques ⁹⁵. Le Base-Excess (BE) exprime la part métabolique des troubles acidobasiques, et correspond à la quantité d'acides ou de bases permettant de ramener un sang oxygéné, à 37°C, avec une $\text{P}_a\text{CO}_2 = 5.33$ kPa = 40 mm Hg, à un pH = 7.40. Une valeur positive indique un déficit relatif d'acides non carboniques, tandis qu'une valeur négative indique un excès relatif d'acides non carboniques ^{91, 96, 97}. Il s'affranchit de la variation de la P_aCO_2 , et est calculé, à partir de

nomogrammes, en fonction des autres paramètres fournis par la gazométrie artérielle ($[\text{HCO}_3^-]$ et pH). Le Base Excess est nul si le pH est à 7.40 pour une $\text{P}_a\text{CO}_2 = 40$ mm Hg à 37°C, pour toute concentration d'hémoglobine⁹⁵. Il s'agit de mesures *in vitro*, qui ne s'avèrent pas correctes *in vivo* puisque le Base Excess change en réalité légèrement avec les variations de P_aCO_2 . On assiste alors à une surestimation du Base Excess, ignorant les capacités « tampons » du secteur interstitiel⁹⁷.

C'est pourquoi Siggaard-Andersen a proposé par la suite un modèle modifié, prenant en compte les deux secteurs, au moyen d'une standardisation de l'effet de la concentration en hémoglobine sur la P_aCO_2 , augmentant les capacités d'estimation du Base Excess *in vivo*. Le Standard Base Excess (SBE) correspond ainsi à l'expression *in vivo* du Base Excess, prenant en compte le rôle tampon du système interstitiel : il est calculé pour une hémoglobinémie à 5 g/dl (soit la concentration qu'aurait l'hémoglobine si elle se distribuait dans le même volume que le bicarbonate)^{97,98}. Il est souvent considéré, notamment dans les pays nordiques, comme le paramètre métabolique principal pour l'interprétation des troubles acidobasiques⁹⁶.

Si le SBE renseigne sur le caractère métabolique d'une acidose, il ne permet pas une mesure spécifique des anions indosés. De plus, il s'avère instable lors des variations de la P_aCO_2 ⁹⁹.

c) *Le modèle de Stewart et le Strong Ion Gap*

L'approche physicochimique proposée par Peter Stewart à la fin des années 1970 permet une compréhension plus complète de nombreux troubles de l'équilibre acide-base^{100,101}. La concentration plasmatique en protons $[\text{H}^+]$ répond à trois grands principes physicochimiques : l'électroneutralité, la loi de conservation des masses, et l'équilibre de dissociation électrochimique.

Ainsi, le pH dépend de trois variables indépendantes^{91,102} :

- La différence de charges des ions forts (c'est-à-dire les ions présents sous forme complètement dissociée dans le plasma) ou *Strong Ion Difference* (SID). Cette différence est :
 - ✓ Soit estimée à partir du ionogramme sanguin sous forme de SID apparent, ou SIDA ;

- ✓ Soit déterminée sur le principe de l'électroneutralité par le calcul du SID effectif, ou SIdE ;
- La pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) ;
- La quantité totale des acides faibles (A_{TOT}), essentiellement représentés par l'albumine.

Le SID apparent (SIDa) correspond à la différence entre les cations forts et les anions forts dosés sur le ionogramme sanguin (Figure 2) :

$$\text{SIDa (mEq/l)} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2[\text{Calcium ionisé}] + 2[\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{Lactate}^-] \text{ (en mmol/l)}$$

Il est normalement égal à 40 ± 2 mEq/l.

D'après la règle de l'électroneutralité, le SID effectif (ou efficace, SIdE) est donné par (Figure 2) :

$$\text{SIdE (mEq/l)} = \text{HCO}_3^- + [\text{A}^-]$$

où [A⁻] désigne la portion ionisée des acides faibles plasmatiques, correspondant essentiellement à l'albuminate et au phosphate, qui est calculée ainsi :

$$[\text{A}^-] = [\text{albuminate}] + [\text{phosphate}] = [\text{albumine (g/l)}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + [\text{phosphore (mmol/l)}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$$

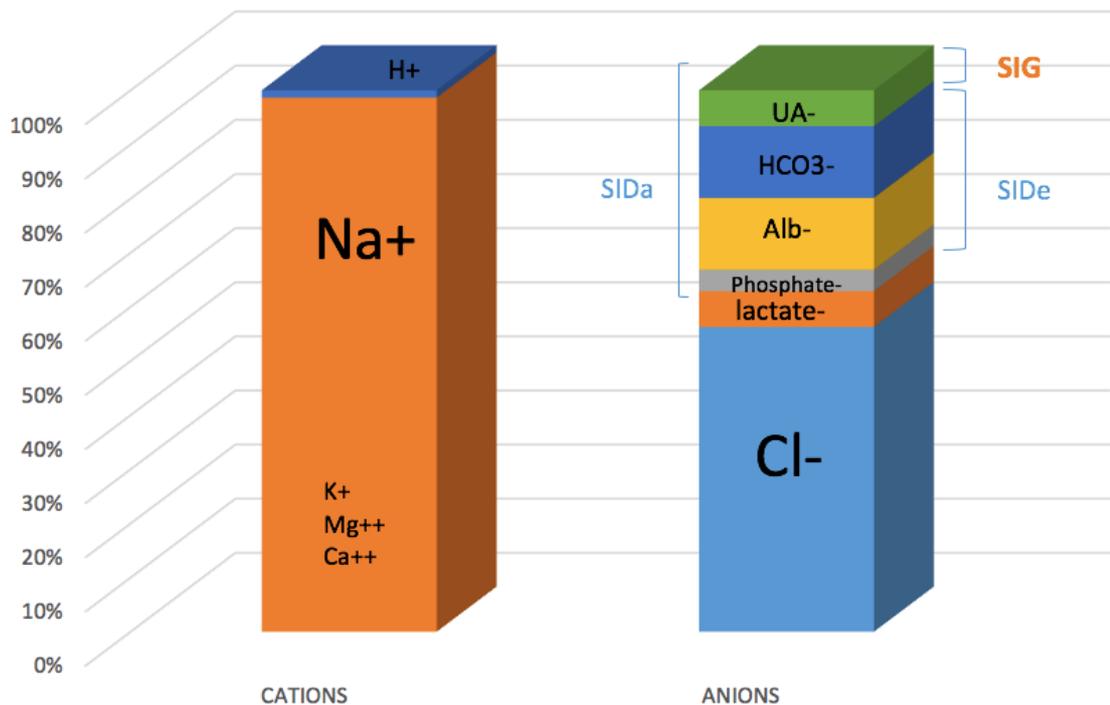


Figure 2. Représentation de la balance des charges positives (cations) et des charges négatives (anions) dans le plasma.

Les variations du pH en fonction des variations des paramètres indépendants sont résumées dans le tableau 2, et la figure 3.

Variables indépendantes	Acidose	Alcalose
PCO_2	↑	↓
[SID]	↓	↑
$[A_{TOT}]$	↑	↓

Tableau 2. Conséquences de la variation des variables indépendantes.

La $PaCO_2$ est régulée par le système respiratoire, tandis que les ions forts sont absorbés ou excrétés par le tube digestif et les reins, et les acides faibles (albuminate et phosphate) sont l'objet de synthèse ou de dégradation par le foie¹⁰¹.

On peut souligner également qu'à la différence du modèle d'Henderson-Hasselbalch, dans l'approche de Stewart, la variation du bicarbonate est une conséquence et non plus une cause de la modification des variables indépendantes⁹⁰.

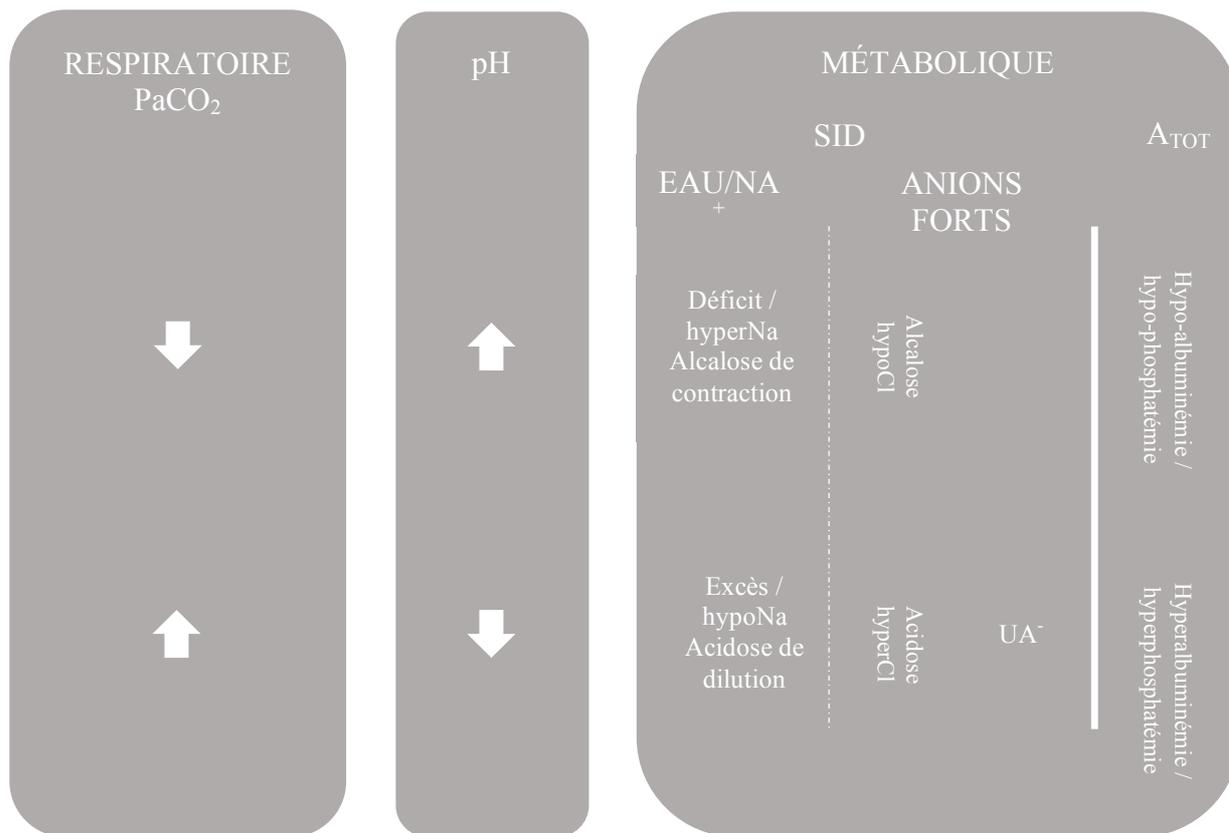


Figure 3. Classification des troubles acidobasiques selon l'approche physicochimique de Stewart d'après Fencl *et al.*¹⁰² (UA⁻ = undosed anions = anions indosés)

Le *Strong Ion Gap* ou SIG correspond à la différence entre le SIDa (SID apparent, mesuré) et le SDe (effectif). Il est normalement nul (0 ± 2 mEq/l). S'il est positif, du fait d'un SIDa supérieur au SDe, il traduit la présence d'anions forts non dosés (Figure 2). Les anions forts sont des anions présents sous forme totalement dissociée dans le plasma, donc ayant libéré tous leurs protons.

Ainsi, comparé à l'approche d'Henderson-Hasselbalch ou au Base-Excess, le modèle de Stewart permet une meilleure détection et une meilleure caractérisation des troubles acidobasiques complexes, qui sont fréquents en réanimation (60 à 65 %) ^{90, 102, 103}. En réanimation, dans une étude prospective intéressant 935 patients, le modèle de Stewart permettait de détecter 1 % de troubles acidobasiques supplémentaires par rapport aux méthodes classiques ¹⁰⁴. Le modèle de Stewart a permis de détecter, grâce à un SDe abaissé, une acidose métabolique chez 27 % de patients chez qui le SBE était normal, dans une étude prospective incluant 30 patients en choc septique ⁵⁰.

Le concept physicochimique de Stewart permet également une détection plus fine des anions indosés. À la différence de l'*anion gap*, le SIG prend en compte la portion ionisée des acides faibles. En effet, Fencl *et al.*¹⁰² ont montré que seuls 31 % des patients avec bicarbonatémie normale et SIG augmenté avaient un *anion gap* augmenté avec la méthode classique d'Henderson-Hasselbalch. Boniatti *et al.* ont montré, quant à eux, dans une étude de cohorte prospective incluant 175 patients de réanimation, que le modèle de Stewart permettait de détecter 33,7 % de troubles métaboliques en plus par rapport aux modèles traditionnels d'Henderson-Hasselbalch et du SBE¹⁰³. Ils ont montré également que le SIG et l'AG_{corr} étaient fortement corrélés, mais le SIG était significativement augmenté chez les décédés en réanimation et à l'hôpital par rapport aux survivants (5.9 ± 4.8 vs 7.8 ± 4.8), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les survivants et les non survivants concernant l'AG_{corr}¹⁰³. Chez des patients en choc septique, le modèle de Stewart détectait 23 % d'anions indosés chez des patients dont le SBE et la bicarbonatémie étaient normaux¹⁰⁵.

Plusieurs études ont montré l'intérêt du SIG par rapport à l'*anion gap* pour la détection des anions indosés en réanimation. D'autres résultats ont cependant montré que la supériorité du SIG était moindre lorsque l'*anion gap* était corrigé sur l'albumine^{104,106}.

4. Intérêt clinique des anions indosés en réanimation

a) Effets métaboliques des anions indosés

Ils sont variables en fonction de la quantité et de la nature des anions indosés. Les anions indosés peuvent entraîner une acidose métabolique qui peut être majeure^{90,102}, des troubles hydro-électrolytiques potentiellement menaçants (comme l'hypocalcémie profonde de l'intoxication à l'éthylène-glycol⁸²) ; une toxicité cellulaire et d'organe (comme l'accumulation de cristaux d'oxalate de l'intoxication à l'éthylène-glycol qui peut entraîner une toxicité hématologique, hépatique, neurologique et/ou rénale⁸²). L'accumulation d'acides gras sériques dans le *propofol infusion syndrome* favoriserait la survenue de troubles du rythme ventriculaire⁸⁵.

b) Intérêt pronostique des anions indosés

L'intérêt pronostique des anions indosés a fait l'objet de nombreuses études.

Ainsi, dans une étude de cohorte prospective chez le patient de réanimation, le SIG était significativement supérieur chez les non survivants (en moyenne, respectivement 7.8 *versus* 5.0 mEq/l) ¹⁰³. Dans l'analyse rétrospective de 851 patients par Gunnerson *et al.*, le lactate et le SIG étaient des facteurs indépendamment prédictifs de mortalité ¹⁰⁷. Une étude de cohorte plus récente et de grande ampleur chez les patients tout-venant de réanimation (n = 6878) a montré que le SIG était significativement abaissé chez les survivants par rapport aux non survivants (2.2 *versus* 2.5 mmol/l). L'AUC de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristics*) du SIG pour prédire la mortalité était alors de 0.521, signifiant une capacité limitée du SIG à prédire la mortalité, toutes pathologies de réanimation confondues ¹⁰⁸. Cependant, Cusack *et al.* en 2002 chez des patients de réanimation médicale et chirurgicale ne montrait pas de différence significative de la valeur initiale du SIG entre les survivants et les non survivants ($p = 0.088$) et l'AUC de la courbe ROC du SIG pour prédire la mortalité était de 0.59 ¹⁰⁹.

Chez le traumatisé grave, LJ Kaplan et JA Kellum ont montré rétrospectivement qu'une élévation du SIG à l'admission était associée à une augmentation de mortalité hospitalière (en moyenne 8.3 chez les survivants *versus* 1.3 mEq/l chez les non survivants), tandis que le pH, l'ion bicarbonate et le lactate n'étaient pas significativement différents chez les survivants et les non survivants ¹¹⁰.

Ces mêmes auteurs ont trouvé, dans une étude rétrospective impliquant des patients atteints de plaie vasculaire majeure, une association forte entre la mortalité et le SIG (AUC 0.991) ; association plus forte qu'entre la mortalité et le lactate (AUC 0.981) et le SBE (AUC 0.989) notamment ; l'*anion gap* avait une AUC de 0.994 ¹¹¹.

En réanimation pédiatrique (Balasubramanyan *et al.*), les anions forts indosés mesurés à l'aide du modèle de Stewart prédisaient mieux la mortalité que le SBE, l'*anion gap* et le lactate, avec une association forte entre anions indosés déterminés par le modèle de Stewart (AUC 0.79), alors que les aires sous la courbe pour le lactate, le Base-Excess de Siggaard-Andersen et l'*anion gap* du modèle d'Henderson-Hasselbalch étaient respectivement : 0.63 ($p = 0.05$) ; 0.53 ($p = 0.32$) ; 0.64 ($p = 0.08$) ¹¹².

Chez les brûlés adultes, en phase aiguë, une étude rétrospective (113 patients) a montré que le SID et le SIG dans les 72 heures suivant l'admission étaient prédictifs de la mortalité, de la durée de séjour hospitalière et de la durée de ventilation mécanique ¹¹³.

En post-arrêt cardiorespiratoire, Funk *et al.* en 2009 montraient dans une étude rétrospective qui reprenait 288 patients ayant bénéficié d'une réanimation cardiopulmonaire avec succès et traités par hypothermie thérapeutique modérée, que le SIG mesuré 12 heures

après la reprise d'une activité cardiaque sinusale était un facteur prédictif indépendant de survie à 6 mois avec performances cérébrales satisfaisantes (Hazard Ratio = 1.102), et qu'un SIG > 8.9 mmol/l était associé à une augmentation du risque de décès à 6 mois. Leur hypothèse était que les anions indosés sont les reflets des dommages tissulaires subis lors de l'arrêt circulatoire. De façon surprenante, le lactate à 12 heures n'était pas un facteur prédictif indépendant de mortalité (Hazard Ratio = 1.019) ¹¹⁴.

Chez les patients porteurs de plaie pénétrante thoracique ou abdominale, l'augmentation du SIG à l'admission était significativement associée à une augmentation de la mortalité à 72 heures. Dans cette étude rétrospective impliquant 79 patients, tous les survivants avaient un SIG à l'admission inférieur à 6.9 mEq/l, et tous les non survivants un SIG supérieur à 7.4 mEq/l ¹¹⁵.

Chez les brûlés pédiatriques, une étude rétrospective (48 patients d'âge moyen 7.9 ans) montrait que le SID apparent était significativement plus bas chez les survivants que chez les non survivants (36.6 contre 59.7 mEq/l), contrairement au SID effectif qui ne différait pas entre les survivants et les non survivants. L'augmentation du SIG était significativement associée à la mortalité (33.91 chez les non survivants versus 14.9 chez les survivants) ¹¹⁶.

Chez 268 patients consécutivement pris en charge en réanimation pour un paludisme grave à *Plasmodium falciparum* au Vietnam (étude prospective monocentrique), le SIG était également prédictif de mortalité indépendamment de la lactatémie, avec une AUC = 0.73 ⁶¹.

Le SIG a donc montré un intérêt pronostique dans de nombreuses pathologies en réanimation.

c) Anions indosés dans le choc septique

(1) Mise en évidence et nature

Le choc septique s'accompagne fréquemment d'une acidose métabolique. Une acidose métabolique avec hyperlactatémie est classiquement observée dans le choc septique. Cependant, l'hyperlactatémie n'explique pas la totalité de l'acidose métabolique observée dans le choc septique : l'accumulation des anions indosés serait également responsable d'une partie de cette acidose.

Dans les années 1990, Rackow *et al.* évoquaient une augmentation possible d'anions indosés dans le choc septique, chez le rat, mettant en évidence une différence statistiquement significative du trou anionique (21.6 ± 1.6 mEq/l chez le rat en choc septique et 13.2 ± 0.5

pour les autres). Chez les rats en choc septique (provoqué par perforation cœcale), cette augmentation du trou anionique n'était qu'en faible partie expliquée par l'hyperlactatémie, suggérant l'accumulation d'anions indosés. Cependant, aucune différence n'a été détectée concernant les concentrations de pyruvate, de β -hydroxybutyrate, d'acéto-acétate ou de citrate entre les rats en choc septique et les rats contrôles ⁵⁸.

Dans un modèle canin de sepsis, Kellum *et al.* ont observé, grâce au calcul du « flux anionique » au niveau de la circulation hépatique, que le foie, qui en situation physiologique élimine des anions indosés, se mettait à en relâcher lors d'une situation d'endotoxémie ⁶⁰. Le « flux anionique » hépatique correspondait à la différence de quantité d'anions indosés mesurée par le SIG en amont et en aval de l'organe (traduisant la consommation ou la production de ces anions par le foie).

Les mêmes auteurs ont comparé le SIG entre 3 groupes : 5 volontaires sains dont la lactatémie était augmentée par un effort musculaire, 30 patients de réanimation en sepsis, et 45 patients de réanimation avec atteinte hépatique sévère. Le SIG était proche de zéro chez les volontaires sains, qui étaient censés n'avoir que le lactate comme anion fort anormalement élevé ; il était plus élevé chez les patients en sepsis et chez ceux en insuffisance hépatique sévère, suggérant la présence d'anions forts indosés chez ces catégories de patients ¹¹⁷.

Mecher *et al.* ont également retrouvé un anion gap élevé dans l'étude prospective de 30 patients en sepsis sévère, évoquant l'importante contribution d'un/de plusieurs anion(s) indosé(s) à l'acidose métabolique ¹¹⁸. Dans une étude de cohorte prospective, Mallat *et al.* retrouvaient la présence d'anions indosés chez 70% des patients en choc septique ¹⁰⁵.

Les anions indosés sont présents soit par défaut d'élimination rénale ou hépatique, soit par excès de production ^{62,63}. Le sepsis va entraîner des altérations mitochondriales – par le biais du monoxyde d'azote (via le peroxy-nitrite) ¹¹⁹, des radicaux libres de l'oxygène et des cytokines pro-inflammatoires – et une activation de l'apoptose cellulaire (via le pore de transition de perméabilité mitochondriale) ¹²⁰.

(2) *Intérêt pronostique des anions indosés dans le choc septique*

De nombreuses études montrent l'intérêt pronostique du SIG dans des situations de stress diverses. Dans le choc septique, où une hypoperfusion périphérique, des phénomènes d'ischémie / hypoxie, et des modifications métaboliques sont observés, il apparaît

vraisemblable que les anions forts indosés puissent avoir également un intérêt pronostique et soient associés à la mortalité.

Cependant, l'intérêt pronostique des anions indosés dans le sepsis a fait l'objet de peu d'études.

Une étude rétrospective de patients ayant présenté une bactériémie à pneumocoque retrouvait un *anion gap* plus élevé à l'admission chez les patients décédés ¹²¹. Une étude récente, incluant 296 patients, admis en réanimation et pour qui un diagnostic de sepsis était réalisé dans les 24 premières heures, a montré que l'*anion gap* corrigé sur l'albumine était un facteur significativement et indépendamment prédictif de mortalité à un an (OR 1.20) ¹²².

Noritomi *et al.* ont évalué prospectivement les troubles acidobasiques selon le modèle de Stewart chez 60 patients de soins intensifs en sepsis sévère ou en choc septique ¹²³. Ces patients présentaient à l'admission une acidose métabolique complexe, principalement causée par une diminution du SID, qui était plus importante chez les non survivants. Même si le SIG au premier jour semblait responsable d'une grande partie de l'acidose, il n'apparaissait pas être un paramètre associé à la mortalité en analyse multivariée. Chez les 48 survivants au-delà de 5 jours, la résolution de l'acidose métabolique semblait principalement liée à la réduction du SIG et de l'hyperlactatémie.

II. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Comme nous l'avons vu précédemment, le choc septique, dont le cadre nosologique a été modifié récemment ^{4, 5}, demeure une cause majeure de mortalité en réanimation ¹⁻⁵ et s'accompagne fréquemment d'une acidose métabolique. Cette acidose métabolique est expliquée en partie par une accumulation d'anions indosés ¹¹⁸, en particulier dans le choc septique ¹⁰⁵, et dont la nature et les conséquences métaboliques restent incertaines.

Si plusieurs méthodes existent pour quantifier les anions indosés, l'estimation la plus précise en réanimation semble être celle fournie par le calcul du SIG du modèle de Stewart ^{102, 104}. Plusieurs études ont mis en évidence le rôle pronostique du SIG à l'admission dans diverses situations de stress en réanimation : chez les brûlés, en pédiatrie, en traumatologie, en post-arrêt cardiorespiratoire ou dans le paludisme grave notamment ^{61, 110, 112, 113, 114, 115}. En revanche, une seule étude a évalué l'intérêt pronostique du SIG dans le sepsis sévère et dans le choc septique ¹²³.

Notre objectif principal était d'étudier si l'élévation du SIG à l'admission en réanimation était indépendamment associée à la mortalité à 28 jours (J_{28}) en analyse multivariée chez le patient pris en charge en réanimation pour choc septique.

III. MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, de cohorte, menée dans 3 services de réanimation médicale et chirurgicale de l'Hôpital Édouard Herriot (Hospices Civils de Lyon, Lyon, France).

B. PATIENTS

1. Critères d'inclusion

- Étaient inclus les patients admis en réanimation pour choc septique, défini par :
 - ✓ Une suspicion d'infection
 - ✓ Une augmentation du score SOFA ≥ 2 points
 - ✓ La nécessité d'amines vasopressives (quelle que soit la dose) pour obtenir une PAM ≥ 65 mm Hg
 - ✓ Une lactatémie > 2 mmol/l.
- Les patients devaient être porteurs d'un cathéter artériel dont la pose était indiquée indépendamment de l'étude.

2. Critères d'exclusion

- Patients mineurs (< 18 ans) et femmes enceintes
- Refus du patient (ou de la personne de confiance si le patient n'était pas en mesure d'être consulté)
- Absence de couverture sociale.

3. Objectif principal

Notre objectif principal était la recherche d'une association entre la valeur du SIG à l'admission en réanimation pour choc septique et la mortalité à 28 jours.

4. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre étude étaient :

- D'établir la courbe ROC du SIG à l'admission en réanimation pour prédire la mortalité à 28 jours
- De déterminer si la valeur du SIG à l'admission était prédictive de morbidité (durée de ventilation mécanique, dose et durée des amines vasopressives, AKI, EER) et de mortalité en réanimation et hospitalière
- De déterminer si la variation du SIG dans les 48 premières heures était associée à la mortalité à 28 jours.

C. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Les patients admis en réanimation pour choc septique étaient inclus, selon les critères d'inclusion et d'exclusion précisés ci-dessus.

Le bilan biologique suivant était prélevé à l'aide du cathéter artériel aussi précocement et simultanément que possible (H_0) :

- Gazométrie artérielle avec lactate artériel, calcémie ionisée,
- Ionogramme sanguin complet avec natrémie, chlorémie, kaliémie, phosphorémie, magnésémie, albuminémie, créatininémie, urémie, bilirubinémie.

Le bilan du deuxième jour (H_{48}), prélevé en même temps que le bilan habituel du service à 6h du matin, était identique à celui de H_0 , et les conditions de réalisation étaient les mêmes. Les patients décédés avant le deuxième jour n'ont eu qu'un seul prélèvement (H_0).

Les gaz du sang étaient prélevés sur des échantillonneurs de sang artériel avec héparine de lithium sec RAPIDLyte® (Siemens Healthineers, Erlangen, Allemagne), les ionogrammes sanguins sur des tubes Vacutainer® (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA) avec héparine de lithium.

L'ionogramme sanguin était techniqué sur un analyseur Architect® (Abbott, Chicago, USA), la gazométrie artérielle sur un analyseur de gaz du sang ABL® (Radiometer Medical, Bronshoj, Danemark).

Le SIDa, le SDe, $[A^-]$ et le SIG étaient calculés dans un second temps à l'aide d'un tableur Excel® (Microsoft, Redmond, USA), avec les formules suivantes :

- $SIDa \text{ (mEq/l)} = [Na^+] + [K^+] + 2[Ca \text{ ionisée}] + 2[Mg^{2+}] - [Cl^-] - [Lactate^-]$
(mmol/l)
- $SDe \text{ (mEq/l)} = HCO_3^- + [A^-] \text{ (mEq/l)}$

- $[A^-] = [\text{albuminate}] + [\text{phosphate}] = [\text{albumine (g/l)}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + [\text{phosphore (mmol/l)}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$
- $\text{SIG} = \text{SIDa} - \text{SIDe}$

La valeur de HCO_3^- choisie pour les calculs était celle fournie par l'analyse des gaz du sang artériels. Le ΔSIG est défini par la variation entre le SIG à l'admission et celui de H_{48} ($= \text{SIG}_{\text{H48}} - \text{SIG}_{\text{H0}}$).

L'ensemble des données sociodémographiques, cliniques et biologiques pertinentes était recueilli dans un fichier Excel® (Microsoft, Redmond, USA), dans lequel les patients étaient rendus anonymes et désignés par leur numéro d'inclusion dans l'étude.

La mortalité à 28 jours était recueillie soit par consultation des dossiers patients informatisés sur les systèmes d'information hospitaliers Cristal-Net® et Easily® (Alma Solutions Santé, Saint-Martin-d'Hères, France), soit par prise de contact téléphonique avec le patient ou avec ses proches.

La mortalité en réanimation, la durée de séjour en réanimation, la durée de nécessité de perfusion d'amines et le recours et la durée de ventilation mécanique étaient recueillis sur IntelliSpace Critical Care and Anesthesia® (Philips Healthcare, Amsterdam, Pays-Bas), logiciel informatique utilisé par les services de réanimation concernés.

La durée de séjour hospitalière était recueillie par consultation des dossiers patients informatisés sur les systèmes d'information hospitaliers Cristal-Net® et Easily®, ou par appel téléphonique du patient si celui-ci était transféré dans un service de soins extérieur aux Hospices Civils de Lyon.

D. ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons prévu un recrutement de 150 patients sur 12 mois consécutifs, soit plus de deux fois l'effectif de la seule étude ayant évalué l'association entre le SIG et la mortalité dans le sepsis ¹²³.

Des tests non paramétriques, qui permettent de s'affranchir de toute hypothèse sur la distribution des données, et qui sont applicables à l'analyse des valeurs de distribution quelconque, ont été utilisés : tests de Wilcoxon pour les variables quantitatives, et probabilités exactes de Fisher pour les variables catégorielles. La corrélation entre les variables quantitatives a été testée par un test de Spearman. Tous les tests statistiques ont été considérés pour un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. Les données

démographiques, cliniques et biologiques quantitatives sont exprimées en médiane (espace interquartile). Les données catégorielles sont exprimées en effectifs par catégorie et en proportion associée.

Les courbes ROC pour la mortalité à J₂₈ ont été effectuées en analyse univariée.

Nous avons effectué une régression logistique par méthode pas-à-pas descendante pour obtenir les courbes ROC en analyse multivariée.

Une régression linéaire à effets mixtes a été effectuée pour la comparaison de la variation du SIG (Δ SIG) entre les survivants et les décédés à 28 jours.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R® (R Core Team 2014. R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

E. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

L'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est III a été obtenu (QH 1/2016), ainsi que l'avis du Comité d'Éthique des Hospices Civils de Lyon (voir Documents annexes, Considérations éthiques).

L'étude a été inscrite au registre CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) des Hospices Civils de Lyon sous le numéro 16-015 (voir Documents annexes, Considérations éthiques).

Les données recueillies étaient exclusivement destinées à cette étude et ne sauraient faire l'objet de transmission à des organismes privés ou publics ou de l'utilisation dans d'autres études.

Une information orale était donnée dès que possible au patient ou à la personne de confiance, ainsi qu'une fiche d'information (voir Documents annexes, Considérations éthiques). Le consentement oral était recherché.

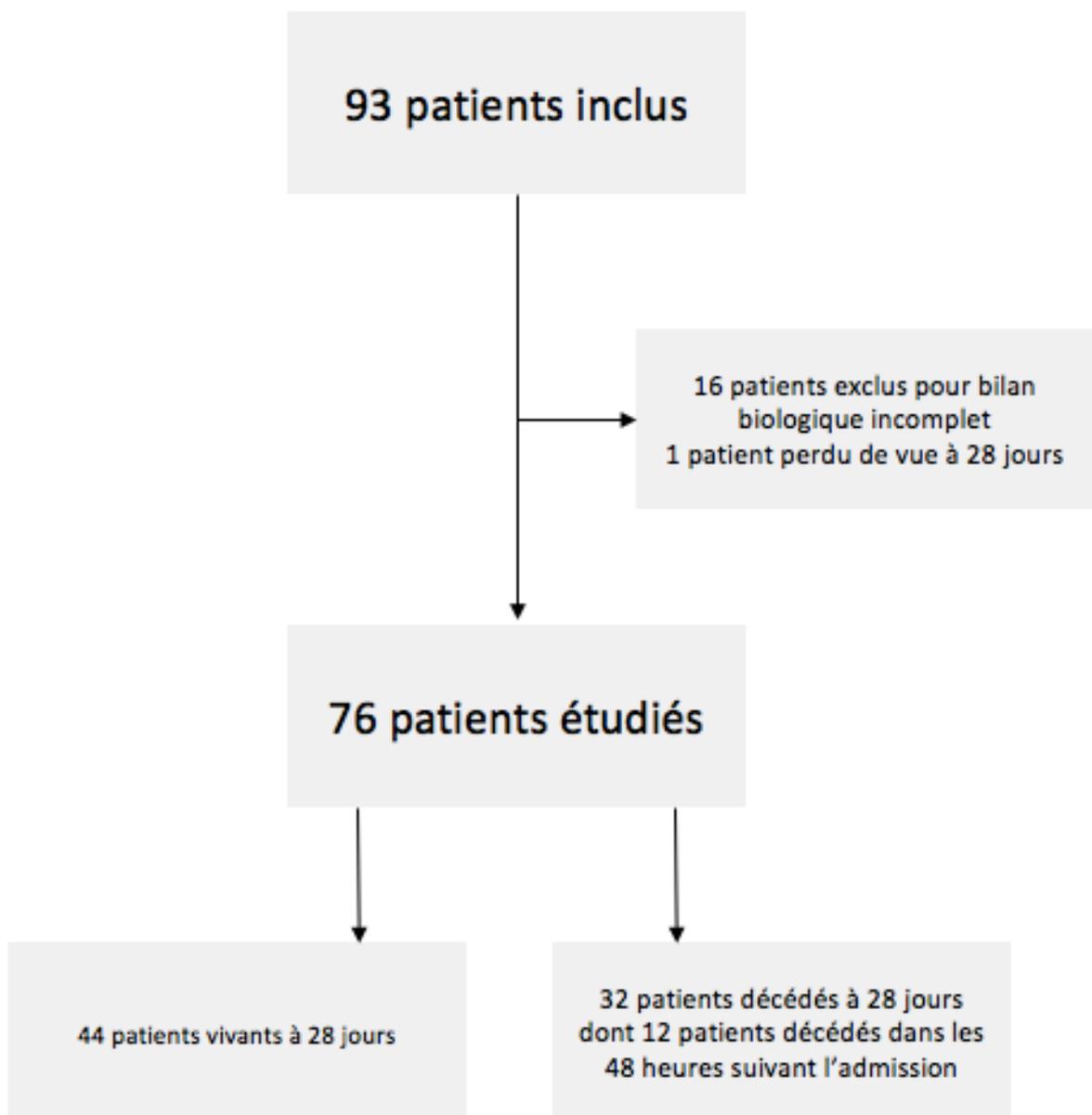
IV. RÉSULTATS

Il s'agit des résultats intermédiaires de 76 patients inclus de juin 2016 à mai 2017.

A. PATIENTS

Au 31 mai 2017, sur 93 patients, 16 ont été exclus car ils n'avaient pas bénéficié de la totalité du bilan biologique nécessaire pour l'étude. Un patient est resté injoignable après sa sortie de réanimation. Au total, 76 patients ont été analysés.

Figure 4. Flow-chart de l'étude.



À 28 jours, 32 patients étaient décédés (42 %), dont 12 patients (16 %) dans les 48 heures suivant l'admission en réanimation pour choc septique (Figure 4). La mortalité en réanimation était de 37 % (28 patients), et la mortalité hospitalière de 44 % (34 patients).

Les données démographiques et cliniques, ainsi que les données biologiques à l'admission sont présentées dans les tableaux 2 et 3. Les patients décédés et survivants étaient similaires en termes d'âge, de sexe, de poids et d'origine du sepsis.

Toutes les données biologiques nécessaires ont été prélevées à l'admission pour les 76 patients inclus, exceptée la bilirubinémie, disponible chez soixante-deux patients sur 76 (34 chez les survivants à 28 jours, 28 chez les décédés à 28 jours).

B. SIG À L'ADMISSION ET MORTALITÉ À 28 JOURS

Le SIG médian à l'admission était de 6.76 (4.29-8.50) mEq/l chez les survivants et de 7.00 (4.06-9.42) chez les décédés à 28 jours ($p = 0.841$, Tableau 3).

C. AUTRES PARAMÈTRES À L'ADMISSION ET MORTALITÉ À 28 JOURS

Les paramètres à l'admission qui différaient significativement entre les survivants et les décédés à 28 jours étaient, en analyse univariée :

- Sur le plan clinique (Tableau 3) : les scores SOFA, IGS2, APACHE II, le score de Glasgow, le grade KDIGO ;
- Sur le plan biologique (Tableau 4) : le pH, le SBE, un TP < 50%, le lactate, le magnésium, le bicarbonate, le phosphate, la créatininémie, le débit de filtration glomérulaire, le SID effectif, mais pas le SID apparent.

Tableau 3. Données démographiques et cliniques à l'admission, chez les survivants et les décédés à 28 jours

Caractéristiques	Survivants à J ₂₈ (n = 44)	Décédés à J ₂₈ (n = 32)	Total (n = 76)	p*
Âge, ans	69.0 (60.5-77.3)	68.0 (62.0-81.3)	69.0 (61.8-79.0)	0.481
Sexe				
- Masculin	26 (59.1)	21 (65.6)	47 (61.8)	0.636
- Féminin	18 (40.9)	11 (34.4)	29 (38.2)	
Poids, kg	75.5 (60.8-87.4)	69.8 (61.5-78.4)	73.5 (60.8-83.9)	0.239
Taille, m	1.68 (1.60-1.75)	1.70 (1.60-1.75)	1.69 (1.60-1.75)	0.987
BMI, kg/m ²	26.1 (23.4-32.1)	24.7 (23.2-28.4)	25.3 (23.4-29.3)	0.377
Présence d'un antécédent				
- Cardiovasculaire	29 (65.9)	24 (75)	53 (69.7)	0.119
- Respiratoire	17 (38.6)	13 (40.6)	30 (39.5)	1
- Diabète	12 (27.3)	7 (21.9)	19 (25.0)	0.789
- Insuffisance Rénale Chronique	4 (9.1)	11 (34.4)	15 (19.7)	0.009
Origine du choc septique :				
- Pulmonaire	4 (9.1)	5 (15.6)	9 (11.8)	0.35
- Digestive	23 (52.3)	14 (43.8)	37 (48.7)	
- Urinaire	6 (13.6)	1 (3.1)	7 (9.2)	
- Bactériémie isolée, cathéters	4 (9.1)	3 (9.4)	7 (9.2)	
- Autre	7 (15.9)	9 (28.1)	16 (21.1)	
SOFA	9.0 (8.0-11.0)	14.0 (11.0-16.2)	11.0 (9.0-14.3)	<0.001
IGS2	51.5 (44.8-61.3)	84.0 (69.5-93.0)	61.5 (47.8-84.3)	<0.001
APACHE 2	21.5 (16.0-27.0)	31.0 (28.0-39.3)	26.0 (18.0-31.3)	<0.001
Glasgow	15 (12-15)	6.50 (3-14)	14 (6-15)	<0.001
Remplissage vasculaire avant admission, ml	1500 (1000-4000) (n = 35)	1125 (0-2500) (n = 24)	1500 (375-3250) (n = 59)	0.119
KDIGO à l'admission				
- Pas d'AKI	15 (34.1)	5 (15.6)	20 (26.3)	0.008
- 1	17 (38.6)	6 (18.8)	23 (30.3)	
- 2	2 (4.5)	6 (18.8)	8 (10.5)	
- 3	10 (22.7)	15 (46.9)	25 (32.9)	

* Wilcoxon pour les données quantitatives, Fisher pour les données catégorielles. Les données quantitatives sont exprimées en médiane (espace interquartile). Les données catégorielles sont exprimées en effectifs (proportions).

Tableau 4. Données biologiques à l'admission chez les survivants et les décédés à J₂₈

Données biologiques à l'admission	Survivants à J ₂₈ (n = 44)	Décédés à J ₂₈ (n = 32)	Total (n = 76)	p*
pH	7.3 (7.3-7.4)	7.2 (7.1-7.3)	7.3 (7.2-7.4)	0.004
P _a CO ₂ , kPa	5.1 (4.1-5.9)	4.9 (3.8-5.2)	5 (4.0-5.8)	0.602
SBE, mEq/l	-5.1 (-8.6 ; -2.2)	-11.5(-19.1;-6.2)	-7.4 (-12 ; -2.8)	0.001
Bilirubine, µmol/l	15.5 (9.3-33.0), n=34	16.0 (9.8-33.5), n = 28	16.0 (9.3-33.3), n = 62	0.815
TP < 50 %	8 (18.2)	23 (71.9)	31 (40.8)	<0.001
Na ⁺ , mEq/l	136 (133-139)	136(132.8-141.3)	136(133-139.25)	1
K ⁺ , mEq/l	4.6 (3.9-5.1)	4.8 (4.0-5.5)	4.7 (3.9-5.3)	0.368
Cl ⁻ , mEq/l	107.5 (103.8-109.3)	105 (99.8-110.3)	106 (102.8-110)	0.62
Lactate, mEq/l	3.6 (2.6-5.1)	7.1 (3.5-10.8)	4.0 (2.8-7.5)	<0.001
Ca ⁺⁺ , mEq/l	2.2 (2.2-2.3)	2.2 (2.1-2.3)	2.2 (2.2-2.3)	0.2
Mg ⁺⁺ , mEq/l	1.4 (1.3-1.6)	1.7 (1.4-2.2)	1.5 (1.3-1.8)	0.008
HCO ₃ ⁻ , mEq/l	20.0 (16.8-22.0)	15.0 (10.0-19.3)	18.0 (13.0-22.0)	0.013
Phosphate, mEq/l	2.5 (1.8-3.0)	3.5 (2.9-4.5)	2.9 (2.0-3.6)	<0.001
Albumine, g/l	23.0 (19.0-27.3)	23.0 (19.8-26.5)	23.0 (19.0-27.3)	0.945
Albuminate, mEq/l	6.3 (5.3-7.3)	6.0 (5.0-6.9)	6.1 (5.1-7.2)	0.415
Créatinine, µmol/l	129.5 (94-165.2)	173.0 (147.3-323.3)	153.5 (102.8-217.5)	0.004
DFG, ml/min/1.73m ²	47.0 (30.0-66.0)	27.0 (14.8-42.5)	36.0 (23.5-57.0)	0.008
SID apparent, mEq/l	34.8 (30.2-39.1)	32.8 (27.6-35.7)	34.2 (29.8-37.2)	0.149
SID effectif, mEq/l	28.2 (24.4-30.8)	23.2 (20.6-30.1)	26.3 (21.6-30.7)	0.049
A ⁻ , mEq/l	8.5 (7.3-10.0)	9.7 (8.1-11.5)	8.7 (7.6-11.1)	0.069
SIG, mEq/l	6.8 (4.3-8.5)	7.0 (4.1-9.4)	6.9 (4.2-9.0)	0.814

* Wilcoxon pour les données quantitatives, Fisher pour les données catégorielles. Les données quantitatives sont exprimées en médiane (espace interquartile). Les données catégorielles sont exprimées en effectifs (proportions).

D. AUTRES RÉSULTATS RELATIFS AU SIG À L'ADMISSION

Les patients qui ont bénéficié d'une EER durant leur séjour en réanimation avaient un SIG à H₀ significativement plus élevé : 8.1 (5.0 – 10.0) *versus* 4.9 (3.8 – 7.2) mEq/l, $p = 0.006$. Il n'y avait pas de différence significative de valeur de SIG à l'admission entre les patients qui ont développé un AKI durant le séjour en réanimation et ceux qui n'en ont pas développé ($p = 0.34$).

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre la valeur du SIG à l'admission et la durée de séjour en réanimation, ni la durée de séjour hospitalière, ni la durée de ventilation mécanique, ni la durée de perfusion d'amines, ni la posologie maximale de noradrénaline administrée. Il n'y avait pas d'association significative entre la valeur du SIG à l'admission et la mortalité en réanimation et hospitalière, ni la nécessité de recourir à la ventilation mécanique invasive.

Le SIG à l'admission n'était pas statistiquement différent entre les décédés précocement (avant la 48^{ème} heure, $n = 12$) et les autres patients : il était de 7.3 (4.2 – 9.3) mEq/l chez les décédés précoces, et de 6.8 (4.2 – 8.7) mEq/l chez les autres ($p = 0.926$).

E. COURBES ROC DU SIG

En analyse univariée, l'AUC du SIG à H_0 pour la prédiction de la mortalité à J28 était de 0.516 ($IC_{95} = 0.382 - 0.651$, $p = 0.814$) (Figure 5).

Le modèle le plus performant pour prédire la mortalité à J28 qui ressortait de la régression linéaire pas-à-pas était l'association du score IGS2 et d'un TP inférieur à 50%. En effet, un TP inférieur à 50 % était associé à un Odd-ratio de décès à J28 égal à 6 ($IC_{95\%} = 1.79 - 22.62$), et pour chaque point d'IGS2 l'odd de décès à J28 était multiplié par 2.90. Le score SOFA n'apportait pas d'intérêt supplémentaire à ce modèle.

Figure 5. Courbe ROC (SIG à H_0 pour la mortalité à J28) – analyse univariée

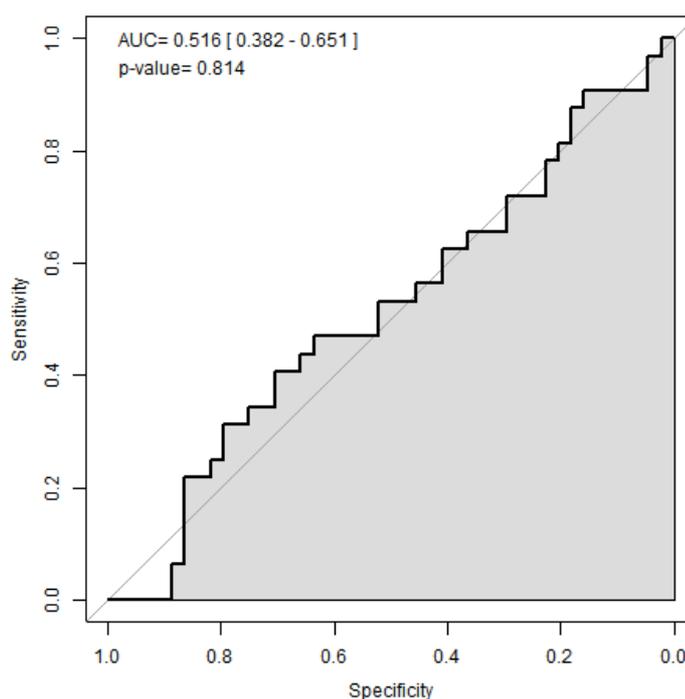
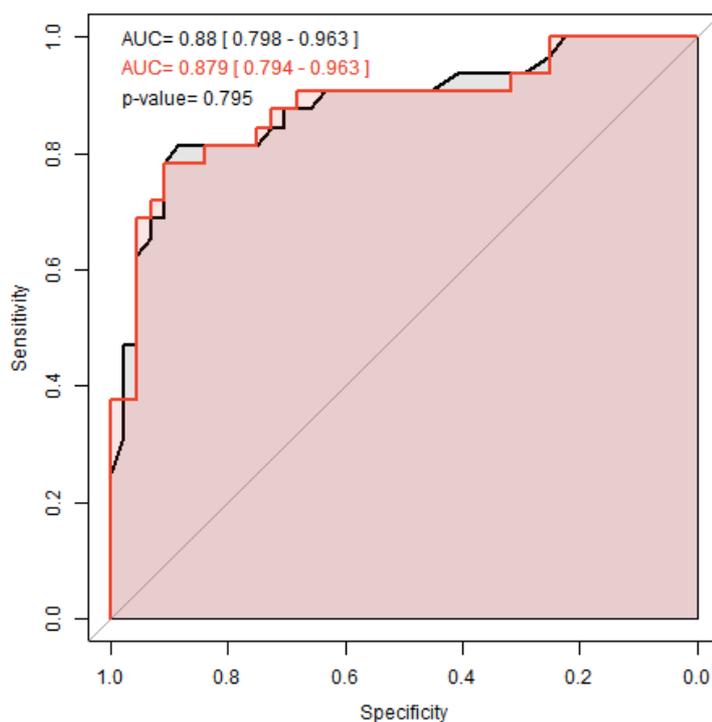


Figure 6. Courbes ROC du modèle composite seul et du modèle composite + SIG H₀ – analyse multivariée



La courbe noire correspond au modèle composite (IGS2 + TP < 50 %). La courbe rouge correspond au modèle composite + SIG prélevé à l'admission.

L'AUC du modèle composite, constitué de l'IGS2 et de l'existence d'un TP inférieur à 50%, était de 0.88 (IC₉₅ = 0.798 – 0.963). Lorsque l'on ajoutait le SIG prélevé à l'admission à ce modèle composite, l'AUC de la courbe ROC du modèle comportant les variables du modèle composite et la variable SIG H₀ était de 0.879 (IC₉₅ = 0.784-0.963, $p = 0.795$) (Figure 6).

F. VARIATION DU SIG ET MORTALITÉ À 28 JOURS

Les données biologiques prélevées à 48 heures sont présentées dans le tableau 5.

Les valeurs à 48 heures qui différaient significativement entre les survivants et les décédés à 28 jours étaient : le SBE, le lactate, le bicarbonate, le SID apparent et le SID effectif. Le SIG ne différait pas entre les patients survivants et les décédés à 28 jours.

Tableau 5. Données biologiques à H₄₈ chez les survivants et les non survivants à J₂₈

Données biologiques à 48 heures	Survivants à J ₂₈ (n = 44)	Décédés à J ₂₈ (n = 20)	Total (n = 64)	p*
pH	7.4 (7.4-7.5)	7.4 (7.3-7.5)	7.4 (7.4-7.5)	0.147
P _a CO ₂ , kPa	4.8 (4.4-5.5)	4.8 (3.8-5.4)	4.8 (4.3-5.5)	0.464
SBE, mEq/l	0.3 (-3.7-1.9)	-6.8 (-8.6 ; -0.9)	-1.4 (-6.2-1.2)	<0.001
Bilirubine, µmol/l	24.0 (16.5-40) (n = 8)	34.5 (19.0-47.2) (n = 12)	30.0 (16.8-40.0) (n = 20)	0.487
Na ⁺ , mmol/l	139.5 (137.0-143.0)	138.0 (136.8-142.0)	139.0 (137.0-142.0)	0.437
K ⁺ , mmol/l	4.0 (3.6-4.2)	4.0 (3.7-4.4)	4.0 (3.7-4.3)	0.327
Cl ⁻ , mmol/l	109.0 (106.0-110.3)	108.5 (105.0-111.5)	109.0 (105.8-111.0)	0.844
Lactate, mmol/l	1.3 (1.0-1.7)	2.8 (2.1-11.4)	1.5 (1.1-2.6)	<0.001
Ca ⁺⁺ , mEq/l	2.3 (2.2-2.4)	2.30 (2.18-2.37)	2.3 (2.2-2.4)	0.602
Mg ⁺⁺ , mEq/l	1.7 (1.5-1.9)	1.58 (1.43-1.86)	1.7 (1.5-1.9)	0.3
HCO ₃ ⁻ , mEq/l	24.0 (20.8-26.3)	20.0 (14.8-23.0)	23.0 (18.0-25.3)	0.002
Phosphate, mEq/l	2.1 (1.6-2.4)	1.9 (1.7-2.7)	2.0 (1.6-2.4)	0.757
Albumine, g/l	20.5 (18.0-24.3)	22.5 (18.0-24.3)	21.0 (18.0-24.3)	0.738
SIDapparent, mEq/l	36.9 (34.5-39.8)	33.6 (29.0-36.2)	36.0 (33.6-38.0)	0.002
SID effectif, mEq/l	31.9 (28.4-34.8)	27.8 (23.1-30.0)	30.6 (27.0-33.7)	0.002
A ⁻ , mEq/l	7.9 (6.9-8.9)	8.0 (6.9-9.2)	7.9 (6.9-9.1)	0.96
SIG, mEq/l	5.5 (3.6-7.4)	5.0 (3.4-7.1)	5.4 (3.4-7.4)	0.846

* Wilcoxon pour les données quantitatives, Fisher pour les données catégorielles.

Les données quantitatives sont exprimées en médiane (espace interquartile). Les données catégorielles sont exprimées en effectifs (proportions).

La figure 7 montre l'évolution du SIG dans les 48 premières heures.

La variation du SIG entre H₀ et H₄₈ est désignée par ΔSIG (différence entre le SIG prélevé à H₄₈ et celui prélevé à H₀).

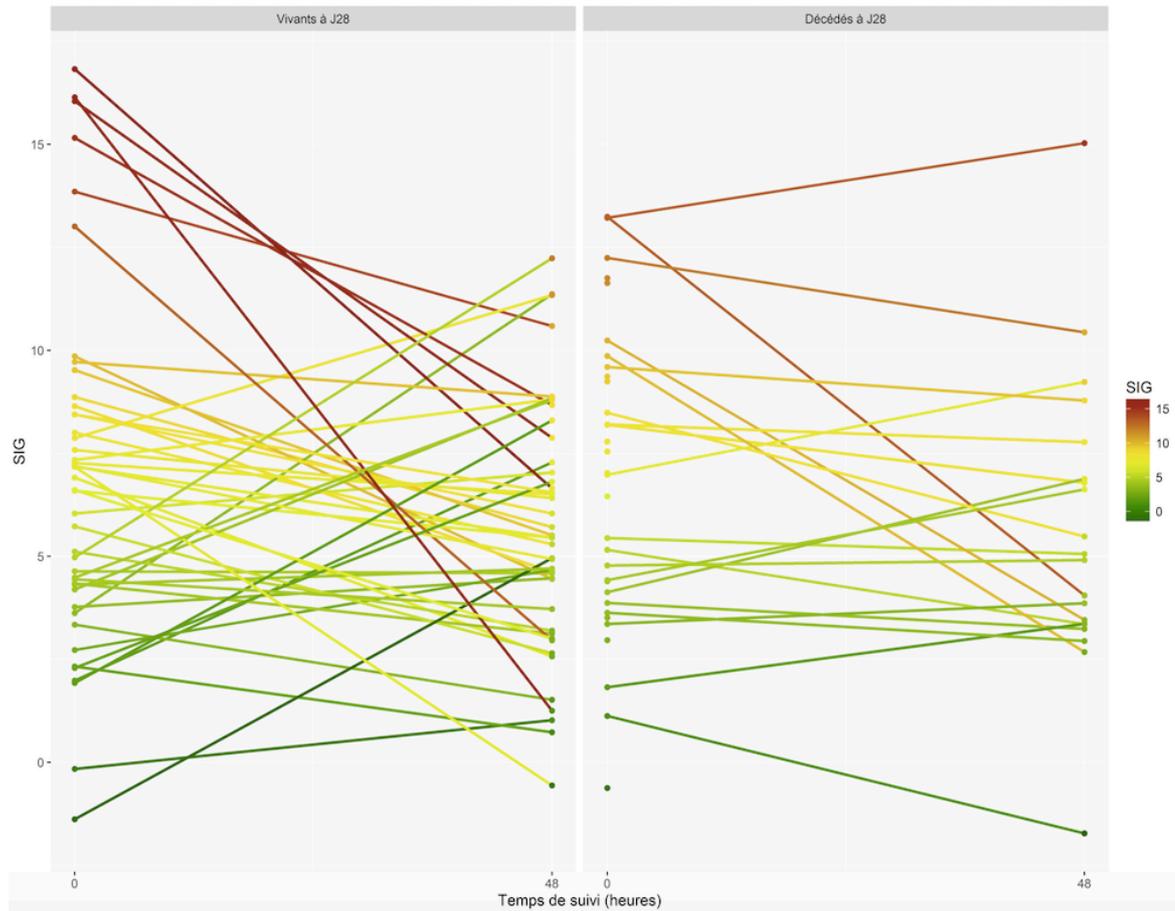


Figure 7. Graphique représentant l'évolution du SIG entre H_0 et H_{48} .

L'AUC de la courbe ROC du Δ SIG pour prédire la mortalité à 28 jours était de 0.538 (0.39 – 0.685), $p = 0.641$ (Figure 8). Le modèle comportant la variable Δ SIG associée au modèle composite n'améliorait pas la courbe ROC du modèle composite seul (Figure 9).

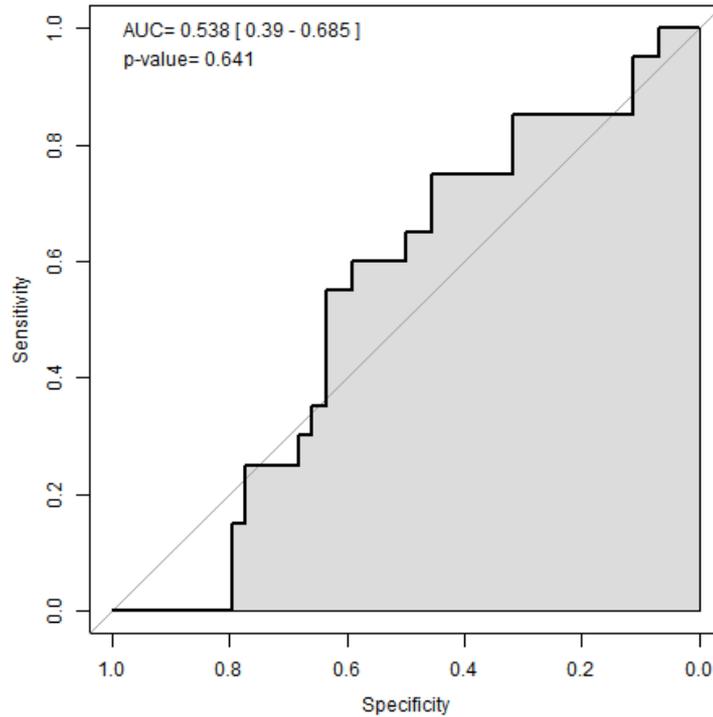


Figure 8. Courbe ROC du Δ SIG pour la mortalité à J₂₈

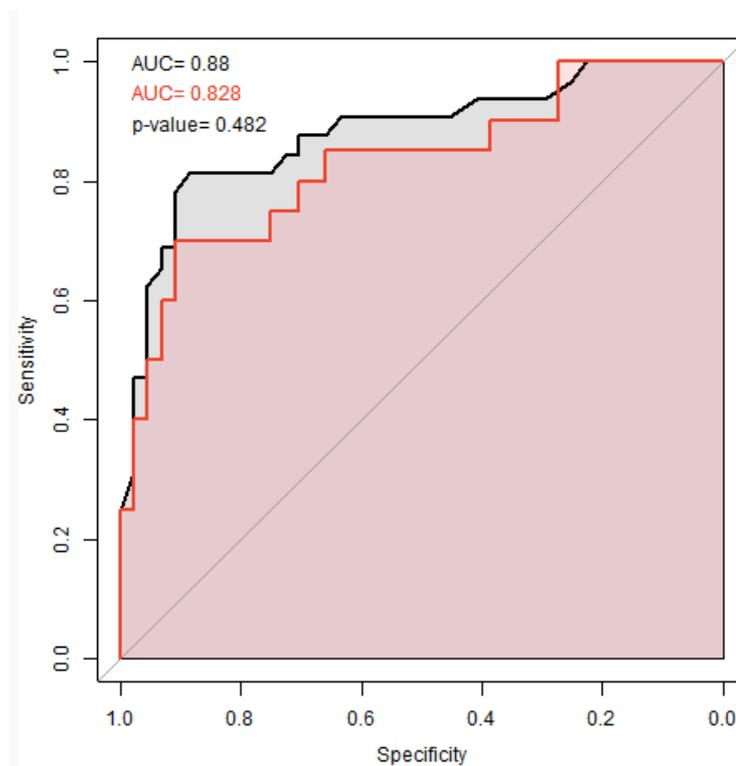


Figure 9. Courbes ROC du Δ SIG + modèle composite (IGS2 + TP < 50%) pour la mortalité à J₂₈ (courbe noire) et du modèle composite seul (courbe rouge)

Après régression linéaire à effets mixtes, le SIG de départ n'était pas significativement différent, et variait de façon comparable chez les décédés et les survivants à 28 jours (en

moyenne, $\Delta\text{SIG} = -1.22$ chez les survivants, $\Delta\text{SIG} = -1.24$ chez les décédés, $p = 0.984$) (Tableau 6).

Tableau 6. Régression linéaire à effets mixtes pour le SIG

Effet	Description	Valeur (mEq/l)	Ecart-type	p
Intercept	SIG H_0 des survivants à J_{28}	6.89	0.55	$< 2*10^{-7}$
Décès à J_{28} (oui <i>versus</i> non)	SIG H_0 des décédés à J_{28} par rapport à 6.89	-0.04	0.84	0.96
Temps (H_{48} <i>versus</i> H_0)	SIG H_{48} des survivants à J_{28} par rapport à 6.89	-1.23	0.66	0.068
Interaction décès à J_{28} (oui) et temps (H_{48})	SIG H_{48} des décédés à J_{28} par rapport à $6.89 - 1.23$	-0.02	1.12	0.984

Seuls les effets mixtes sont affichés.

G. AUTRES RÉSULTATS

Comme le montre le tableau 3, à l'admission, ni le SIDa ni le SIG ne différaient chez les décédés et chez les survivants à 28 jours. En revanche, en analyse univariée, le SIDe à l'admission était de 28.22 (24.35-30.82) mEq/l chez les survivants à 28 jours, et de 23.20 (20.60-30.10) mEq/l chez les non survivants ($p = 0.049$, tableau 3).

Les patients qui ont bénéficié d'une EER durant leur séjour en réanimation avaient un SID efficace à l'admission significativement abaissé : 24.8 (20.6–24.0) *versus* 28.8 (22.4 – 31.4) mEq/l, $p = 0.004$, par rapport à ceux qui n'en ont pas bénéficié.

Le graphique présenté Figure 10 montre la variation du SID effectif dans le temps (entre H_0 et H_{48}).

Lors de la régression linéaire à effets mixtes, le SID effectif à H_0 avait tendance à être plus abaissé chez les patients décédés que chez les survivants, mais cette différence n'était pas significative ($p = 0.0666$).

Le ΔSIDE , se définissant par la variation du SID effectif entre H_{48} et H_0 , était de 4.31 ± 0.73 chez les survivants à J_{28} versus 1.01 ± 1.47 mEq/l chez les décédés à J_{28} ($p = 0.0120$) (Tableau 7).

Après ajustement sur le modèle composite, le Δ SIDe restait significativement plus élevé chez les survivants par rapport aux décédés ($p = 0.00878$) (Tableau 8).

Figure 10. Évolution dans le temps du SID effectif (entre H_0 et H_{48})

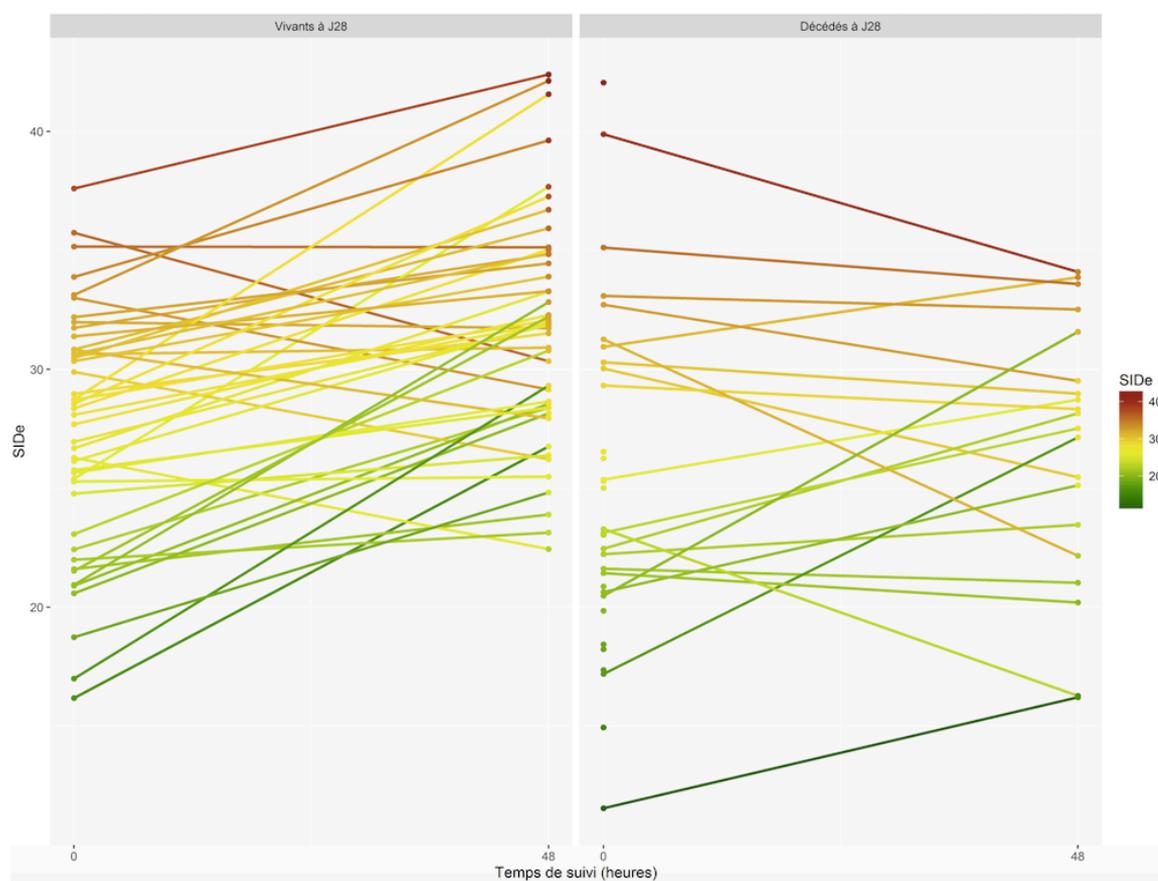


Tableau 7. Régression linéaire à effets mixtes pour le SID effectif

Effet	Description	Valeur (mEq/l)	Ecart-type	p
Intercept	SIDe H_0 des survivants à J_{28}	27.42	0.85	< 0.001
Décès à J_{28} (oui <i>versus</i> non)	SIDe H_0 des décédés à J_{28} par rapport à 27.42	-2.42	1.31	0.0666
Temps (H_{48} versus H_0)	SIDe H_{48} des survivants à J_{28} par rapport à 27.42	+4.32	0.73	< 0.001
Interaction décès à J_{28} (oui) et temps (H_{48})	SIDe H_{48} des décédés à J_{28} par rapport à 27.42 + 4.32	-3.30	1.28	0.0120

Seuls les effets mixtes sont affichés.

Tableau 8. Régression linéaire à effets mixtes pour le SID efficace après ajustement sur le modèle composite (IGS2 + TP < 50 %)

Effet	Description	Valeur (mEq/l)	Ecart- type	<i>p</i>
Intercept	SIDe H ₀ des survivants à J28	31.92	1.97	< 0.001
Décès à J ₂₈ (oui <i>versus</i> non)	SIDe H ₀ des décédés à J28 par rapport à 31.92	+0.57	1.62	0.728
Temps (H ₄₈ <i>versus</i> H ₀)	SIDe H ₄₈ des survivants à J28 par rapport à 31.92	+4.31	0.73	< 0.001
Interaction décès à J ₂₈ (oui) et temps (H ₄₈)	SIDe H ₄₈ des décédés à J28 par rapport à 31.92 + 4.31	-3.44	1.28	0.00878

Seuls les effets mixtes sont affichés.

V. DISCUSSION

L'objectif principal de notre travail était d'étudier si la quantité d'anions indosés, estimée à l'admission en réanimation par le SIG du modèle de Stewart, était associée à la mortalité à 28 jours, chez les patients en choc septique.

De façon surprenante, après analyse intermédiaire de 76 patients, nos résultats ne mettaient en évidence aucune association entre le SIG à l'admission et la mortalité à 28 jours. De même, la variabilité du SIG dans les 48 premières heures ne semblait pas être associée à la mortalité.

Ceci est contraire aux résultats de nombreuses études^{61, 103, 110-116}, que nous avons présentées précédemment, et qui avaient suggéré l'intérêt pronostique du SIG en réanimation, dans diverses situations de stress, comme chez les brûlés adultes et pédiatriques, dans le paludisme grave, les plaies pénétrantes, chez les patients polytraumatisés, en réanimation pédiatrique, en post-arrêt cardiorespiratoire, ou chez des patients admis en réanimation, toutes causes d'admission confondues.

Dans la littérature, plusieurs études suggéraient le rôle pronostique des anions indosés dans le sepsis¹²¹⁻¹²³. Si l'étude prospective de Noritomi *et al.*, incluant 60 patients seulement, en sepsis sévère et en choc septique, n'avait pas montré d'association significative entre le SIG et la mortalité, elle suggérait que le SIG jouait un rôle dans la résolution de l'acidose chez les survivants et avait donc un intérêt pronostique¹²³.

Quatre grandes explications peuvent être avancées pour éclairer nos résultats, et donner les raisons de cette discordance avec les autres études.

Premièrement, notre effectif est peut-être insuffisant. Il s'agit d'une analyse intermédiaire de 76 patients, et il est possible que nos résultats diffèrent après analyse d'un plus grand nombre de patients.

Cet argument est suggéré par le fait que dans notre étude, le SID effectif était significativement plus bas chez les décédés à 28 jours que chez les survivants, en analyse univariée ; cependant, lors de la régression linéaire à effets mixtes, le SID effectif avait tendance à être plus abaissé chez les décédés à 28 jours que chez les survivants, sans que

cette différence soit significative. Le SIG et le SID apparent à l'admission ne sont pas significativement différents entre les décédés et les survivants. Or, le SID effectif est en réalité la différence du SID apparent *moins* le SIG. En cas d'effectif plus important, le SIG pourrait peut-être être significativement plus élevé chez les patients décédés que chez les survivants. Ces résultats seront à confirmer, ou infirmer, lors de l'analyse des 150 patients prévus initialement.

Des études ont retrouvé un SIDe significativement plus important chez les survivants que chez les décédés : dans le paludisme grave ⁶¹, chez les brûlés adultes ¹¹³, ou dans l'arrêt cardiorespiratoire ¹¹⁴.

Le faible effectif dont nous disposions limitait les analyses statistiques multivariées et le nombre de variables d'ajustement.

Même avec notre faible effectif, les autres résultats semblent cohérents par rapport aux données de la littérature. Ainsi, le taux de mortalité du choc septique dans notre étude est semblable aux taux observés dans d'autres études ^{1, 94}. Les intérêts pronostiques du SOFA score, de l'IGS2 et du score APACHE II avaient déjà été mis en évidence dans le choc septique ^{2, 3, 5, 14, 46, 47}. L'association entre la lactatémie à l'admission d'un patient en sepsis et la mortalité avait également déjà été retrouvée ^{28, 29}. Nous avons trouvé également que le score IGS 2 associé à un TP inférieur à 50% était le plus performant pour prédire la mortalité. L'intérêt pronostique du TP avait déjà été montré dans le sepsis, et dans un modèle composite chez des patients de réanimation ^{124, 125}.

Des études comprenant un grand nombre de patients n'avaient retrouvé, pour le SIG, qu'un intérêt pronostique limité. Ainsi, Ho *et al.* avaient, chez le patient de réanimation (n = 6878), un SIG à l'admission significativement augmenté chez les non survivants, mais dont l'AUC était proche de 0.5 (0.521 ; IC₉₅ = 0.500 – 0.542). Ils retrouvaient un SID effectif significativement augmenté chez les survivants, à 33.5 *versus* 30.7 mmol/l, et dont le pouvoir prédictif de mortalité hospitalière était très modéré (AUC 0.634 ; IC₉₅ = 0.613 – 0.655) ¹⁰⁸.

Deuxièmement, notre étude a utilisé des définitions différentes de celles utilisées dans certaines études.

D'une part, nous avons utilisé la nouvelle définition internationale du choc septique ⁵, alors que la plupart des études citées sur le choc septique ont utilisé l'ancien cadre

nosologique ^{6, 8}. Dans l'étude de Noritomi *et al.*, les patients étudiés étaient admis en soins intensifs pour choc septique ou sepsis sévère, selon les anciennes définitions ^{6, 8}. En outre, 28% des patients inclus présentaient un sepsis sévère ; il s'agissait donc de patients potentiellement moins graves, dont la mortalité hospitalière était d'ailleurs moins importante que dans notre étude (33% *versus* 45%). Par ailleurs, leur cohorte comportait en majorité des sepsis d'origine pulmonaire (43%), tandis que l'origine de nos chocs septiques était en majorité digestive. Leur cohorte différait donc de la nôtre.

D'autre part, notre méthode d'évaluation des anions indosés différait de certaines études, par la méthode de mesure, et par le moment de mesure.

Nous avons utilisé la méthode de Stewart avec le calcul du SIG, pour estimer la quantité d'anions forts indosés. Les études ayant montré l'intérêt pronostique des anions indosés dans le sepsis (bactériémie à pneumocoque et sepsis en général ^{121, 122}) avaient utilisé la méthode de l'*anion gap* et de l'*anion gap* corrigé sur l'albumine.

Nous avons effectué les prélèvements initiaux à l'admission en réanimation, tandis que dans l'étude d'Imran *et al.*, ils étaient réalisés dans les 24 premières heures. Il est possible que la valeur maximale du SIG dans les premiers jours de réanimation soit un meilleur facteur prédictif de mortalité que le SIG à l'admission.

Troisièmement, le modèle de Stewart et donc le SIG, présentent des limites.

Si nous n'avons pas retrouvé d'association entre le SIG à l'admission et la mortalité dans le choc septique, alors que cette association a été montrée dans d'autres pathologies, cela peut être expliqué par des marges d'erreur potentielles de mesure de la concentration des ions, ou par des méthodes de calcul du SIG légèrement différentes selon les études.

Le SIG dépend de nombreux paramètres biologiques, dont l'estimation de chacun peut faire l'objet d'erreurs de mesure et de variations de calcul. La multiplication des paramètres, donc des marges d'erreurs, peut aboutir à une erreur d'estimation du SIG ¹²⁶. D'autant que les formules nécessaires pour le calcul du SIDa, du SIDe et du SIG peuvent différer légèrement selon les auteurs.

Ainsi, il peut exister des erreurs de mesure des différents ions au laboratoire. Par exemple, dans des délais d'analyse et des conditions optimaux, la marge d'erreur de mesure de la kaliémie et de la natrémie est inférieure à 1%, mais peut être majorée par des phénomènes d'évaporation de l'échantillon ¹²⁷. La kaliémie peut être surestimée (parfois de plus

d'1 mmol/l) en raison de multiples facteurs, comme le délai d'analyse, l'hémolyse, la thrombocytose, ou la température de conditionnement des tubes de prélèvements ¹²⁸.

La détermination de la partie ionisée des cations forts fait débat. La détermination de la concentration de la portion ionisée du magnésium est incertaine, le magnésium total étant un très mauvais reflet du magnésium ionisé (qui n'est pas mesuré en pratique courante), notamment chez les patients de réanimation ¹²⁹. Or, dans le calcul du SID apparent, le magnésium ionisé est souvent volontairement omis car considéré comme négligeable, soit assimilé à la magnésémie totale. Certains auteurs utilisent la magnésémie totale ^{110, 130}, d'autres l'estiment par la formule [Magnésium ionisé] = 0.7 x [Magnésium total] ¹³¹. De même, certains auteurs ont utilisé la calcémie totale ^{110, 131}, et non la calcémie ionisée. Le SIG étant calculé par la différence entre le SID apparent et le SID effectif, ces incertitudes peuvent avoir des conséquences non négligeables sur sa valeur.

Le calcul de la portion ionisée des acides faibles A⁻ peut également varier d'un auteur à l'autre. Ainsi, Dondorp *et al.* ont utilisé des formules différentes des autres auteurs pour calculer [phosphate⁻] et [albuminate⁻] ⁶¹, tandis que Kaplan et Kellum se sont servis, pour leur étude chez les traumatisés graves, des formules de Staempfli et Constable pour le calcul de [phosphate⁻] et [albuminate⁻] ¹¹⁰.

La mesure de [HCO₃⁻] peut, elle aussi, être légèrement faussée. Sa mesure dans le sang est délicate du fait de sa labilité importante et de sa transformation permanente en acide carbonique ou en CO₂ dissous. Le CO₂ total, qui correspond à la somme HCO₃⁻ + CO₂ dissous + H₂CO₃ + carbamates (CO₂ lié aux protéines), est cependant majoritairement présent sous forme d'HCO₃⁻ dans le sang artériel. La bicarbonatémie fournie par la gazométrie artérielle est calculée à partir de l'équation d'Henderson-Hasselbalch à partir du pH et de la PaCO₂. La marge d'erreur de la mesure de la PaCO₂ sur les gaz du sang pouvant atteindre 10 % ¹²⁰, le calcul du SIDe et donc du SIG peut être légèrement erroné. La bicarbonatémie peut se mesurer sur le ionogramme sanguin grâce à deux méthodes : la mesure par réaction enzymatique, spécifique à l'ion bicarbonate, la plus fréquente, et le dosage automatisé du CO₂ total, à partir duquel est calculée la bicarbonatémie ¹³². La méthode par réaction enzymatique est spécifique des ions bicarbonates présents dans le milieu réactionnel. Or, *in vitro*, ces ions bicarbonates sont pour une partie préexistants, et pour l'autre partie ils proviennent du CO₂ dissous transformé en ions bicarbonates par la réaction qui se déroule en milieu alcalin.

Certains auteurs utilisent le calcul de la bicarbonatémie à partir de la PaCO₂ de la gazométrie artérielle ^{103,109,110,111,113-116}, d'autres le CO₂ total ^{108, 112}. Dans notre étude, nous

avons utilisé la bicarbonatémie calculée à partir de la PaCO₂ par la gazométrie artérielle. Toutefois, il n'y aurait pas, en réalité, de différence significative entre la bicarbonatémie mesurée dans le plasma et celle calculée sur la gazométrie ¹³³.

Enfin, Sen *et al.* ¹¹⁶ et Berndtson *et al.* ¹¹³, ne disposaient pas du lactate chez tous leurs patients (respectivement brûlés pédiatriques et adultes), celui-ci n'étant pas dosé en pratique courante dans leurs services. Ils ne l'ont donc pas intégré au calcul du SID apparent, par conséquent le SIG pouvait être, au moins en partie, constitué du lactate. Cependant, Berndtson *et al.* n'ont pas noté d'hyperlactatémie chez les patients en acidose métabolique dont le lactate était disponible.

Une autre limite du modèle de Stewart réside dans le fait qu'il impose une exhaustivité stricte du bilan biologique. Le calcul du SIG est en effet impossible si la valeur d'un seul des paramètres constituant le SIDa ou le SIDe fait défaut. Ainsi, à cause d'éléments manquants du bilan biologique, nous avons dû exclure 16 patients (17 %) présentant les critères d'inclusion. Dans notre étude, ces résultats biologiques étaient manquants soit par défaut de prescription, soit par défaut de prélèvement par l'infirmière ou par défaut de traitement par le laboratoire. Les éléments manquant le plus souvent étaient le magnésium, le phosphore, et l'albumine plasmatiques, à H₀ et/ou H₄₈. Il s'agit d'un biais de recrutement potentiel, puisque le défaut de prescription écrite, la prescription incomplète, ou le prélèvement incomplet du bilan par l'infirmière, pouvaient s'expliquer par la gravité particulière du patient.

Le modèle de Stewart, pour une interprétation optimale, nécessite un prélèvement synchrone de tous les éléments permettant son calcul. En effet, les paramètres du modèle de Stewart sont sensibles à la moindre thérapeutique et la moindre évolution de l'état clinique du patient ^{52, 103, 123}.

Malgré les consignes précisées dans le protocole de notre étude, la synchronisation des prélèvements n'était pas toujours possible, et certains paramètres étaient parfois mesurés à plusieurs heures d'intervalle.

Enfin, une dernière limite du modèle de Stewart repose sur la définition même du SIG. Celui-ci correspond en réalité à la différence entre les anions forts indosés et les cations forts indosés ⁹¹. Si la valeur quantitative des cations indosés est souvent considérée comme négligeable en pratique clinique, il est possible qu'elle soit significative dans certains cas,

conduisant à une sous-estimation de la quantité d'anions forts indosés par le SIG. Ainsi, nous avons retrouvé, chez 5 patients, un SIG légèrement négatif (de - 1.72 à - 0.15 mEq/l). Nous ne sommes pas les seuls à trouver des SIG négatifs. Boniatti *et al.*¹⁰³, en 2009, avaient trouvé des SIG négatifs. Kellum *et al.* évoquent également la possibilité d'un SIG négatif par excès de cations par rapport aux anions¹¹⁷. Il peut s'agir, par exemple, de dérivés guanidinés dans l'insuffisance rénale chronique¹³⁴, ou de lithium¹³⁵.

Quatrièmement, dans le choc septique, les anions forts indosés ont peut-être, plus qu'un rôle quantitatif, une importance qualitative. Or le SIG estime la quantité des anions forts indosés sans évaluer leur aspect qualitatif.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence, chez les patients admis en réanimation pour choc septique, la présence d'anions forts indosés par augmentation du SIG, à hauteur de 5.4 (3.4 – 7.4) mEq/l pour une norme à 0 ± 2 mEq/l. Ceci est cohérent avec de précédentes études ayant montré la présence d'anions indosés, expliquant en partie l'acidose métabolique lors du sepsis^{58, 60, 105, 117, 118}.

Nos valeurs de SIG ne différaient pas chez les survivants et les décédés. Cependant, il est possible que la nature même des anions forts indosés constituant le SIG ait été différente chez ces patients.

Certains anions forts indosés pourraient avoir, dans certains cas, un effet bénéfique chez les patients en choc septique, à l'image du lactate, anion anciennement indosé, dont le dosage est maintenant réalisé en pratique courante en réanimation, et dont le rôle de substrat énergétique et de moyen d'adaptation métabolique est reconnu^{50, 73, 77}. D'autres anions, indosés en pratique courante, sont connus pour être augmentés en cas de dysfonctionnement du cycle de Krebs⁷⁸, et vont pouvoir alimenter le processus de cataplérose, permettant la production d'énergie par d'autres voies métaboliques (synthèse des acides aminés, lipogenèse, néoglucogenèse). Ainsi, l'alpha-kétoglutarate et l'oxalo-acétate vont pouvoir être déviés du cycle de Krebs et être aminés en aspartate et glutamate ; le citrate peut alimenter la voie de la lipogenèse et être transformé au niveau cytosolique en Acétyl-CoA pour rentrer dans la chaîne de production des acides gras ; l'oxalo-acétate, *via* la néoglucogenèse, peut être transformée en phospho-énol-pyruvate (Figure 1). L'accumulation d'acide β -hydroxybutyrique, corps cétonique et potentiel substrat énergétique, a été mis en évidence dans le plasma d'un patient pris en charge pour un sepsis sévère⁵⁶.

La nature et le rôle des anions indosés, en particulier dans le choc septique où les voies métaboliques « classiques » sont perturbées, restent peu connus. Nous nous sommes concentrés exclusivement sur l'aspect quantitatif des anions forts indosés, par le calcul du SIG, mais il existe probablement des distinctions plus subtiles à faire, d'ordre qualitatif, entre ces différents anions, qui pourraient faire l'objet d'études ultérieures.

VI. CONCLUSIONS

Le choc septique représente la première cause de mortalité en réanimation. Lors d'un choc septique, les patients présentent classiquement une acidose métabolique, due en partie à l'existence d'anions indosés, dont la nature précise ainsi que les conséquences sur le métabolisme demeurent mal connues.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer, chez les patients de réanimation en choc septique, si la quantité de ces anions indosés à l'admission, déterminée par le Strong Ion Gap ou SIG de Stewart, était associée à la mortalité. Nous avons souhaité également étudier si la décroissance de ces anions forts indosés à la quarante-huitième heure s'accompagnait d'un meilleur pronostic.

Après analyse intermédiaire de 76 patients, notre étude ne retrouve pas d'association entre l'élévation du SIG à l'admission et la mortalité à 28 jours. De même, la variabilité du SIG à 48h ne paraissait pas être associée au pronostic des patients.

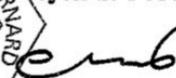
Au vu de ces premiers résultats, il apparaît que dans le cadre du choc septique en réanimation, l'aspect quantitatif des anions forts indosés ne semble pas être un facteur associé à la mortalité.

L'analyse d'un plus grand nombre de patients est néanmoins nécessaire afin de confirmer ces résultats.

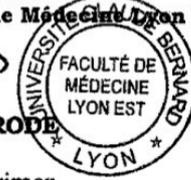
Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature

Pr. Thomas RIMMÉLÉ

Vu :
Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
LYON I
★



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
FACULTÉ DE
MÉDECINE
LYON EST
★
LYON ★

Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 30 JUIN 2017

VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Septic shock in adult in France : 20 years of epidemiological data. *Reanimation* 2015;24(3):303-9
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units : Results of the SOAP. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53
3. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B ; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS : a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30(4):580-8
4. Rhodes A *et al.* Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486-552
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al.* American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-74
7. Churpek MM, Zdravec FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients, *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(8):958-64
8. Levy MM, Fink MP, Marchall JC, *et al.* International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine* 2003;29(4):530-8
9. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression : from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Not Rev Immunol* 2013;13(12):862-74
10. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR for the European Sepsis Group. Influence of Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis on Outcome of Critically Ill Infected Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:77-84

11. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2004;32(7):1510-26
12. Leedahl DD, Personett HA, Gajic O, Kashyap R, Schramm GE. Predictors of mortality among bacteremic patients with septic shock receiving appropriate antimicrobial therapy. *BMC Anesthesiology* 2014;14:21
13. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman SV, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall JR. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21
14. Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A, Hampton N, Kollef M. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2012;40:2016-21
15. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4-11
16. Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, DaRos A, Mélot C, Struelens MJ, Vincent JL. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients ? *J Infect* 2003;47(4):307-16
17. De Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):398-407
18. De Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(4):1598-605
19. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):913-20
20. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock : A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39(2):259-65

21. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122(1):262-8
22. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, Kline JA, Jones AE. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011;39(9):2066-71
23. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients : adequacy and impact of the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462-67
24. Broder G, Weil MH. Excess lactate : an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964 ;143(3613):1457-9
25. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993;35:584-589
26. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, Davies A, Stachowski E, Reade MC, Bailey M, Cooper DJ. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients : a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010;14:R25
27. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion : Results From the Surviving Sepsis Campaign Database. *Crit Care Med* 2015;43(3):567-73
28. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;354(9177):505-8
29. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaijeski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;39(5):1670-7
30. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, *et al.* Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536–55
31. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, *et al.* Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228

32. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-51
33. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(8):1637-41
34. Wang H, Li Z, Yin M, Chen XM, Ding SF, Li C, Zhai Q, Li Y, Liu H, Wu DW. Combination of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, early lactate area, and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide levels as a predictor of mortality in geriatric patients with septic shock. *Journal of Critical Care* 2015;30:304-9
35. Marty P, Roquilly A, Vallée F, Luzi A, Ferré F, Fourcade O, Asehnoune K, Minville V. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit : an observational study. *Annals of Intensive Care* 2013;3(3)
36. Ha TS, Shin TG, Jo IJ, Hwang SY, Chung CR, Suh GY, Jeon K. Lactate clearance and mortality in septic patients with hepatic dysfunction. *Am J Emerg Med* 2016;34(6):1011-5
37. Da Hora Passos R, Rosa Ramos JG, Gobatto A, Bulhoes Mendonça EJ, Alves Miranda E, Dantas Dutra FR, Coelho MF, Pedroza AC, Pena Batista PB, Dantas Dutra MM. Lactate clearance is associated with mortality in septic patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *Medicine* 2016;95(40):e5112
38. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn R, Vincent J. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure. *Am J Surg* 1996;171:221-6
39. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(6):752-61
40. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M ; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77

41. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, Canter RR, Coats TJ, Delaney A, Gimbel E, Grieve RD, Harrison DA, Higgins AM, Howe B, Huang DT, Kellum JA, Mouncey PR, Music E, Peake SL, Pike F, Reade M, Sadique MZ, Singer M, Yealy DM ; PRISM Investigators. Early Goal-Directed Therapy for Septic Shock – A Patient Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017;376(23):2223-34
42. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA ; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy : a randomized trial. *JAMA* 2010;303:739-46
43. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:1277-83
44. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10
45. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction / failure in intensive care units : Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-800
46. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis : For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):762-74
47. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/north American Multicenter Study. *JAMA* 1993;270(24):2957-63
48. Girardet P, Anglade D, Durand M, Duret J. Scores de gravité en réanimation. Conférences d'actualisation de la SFAR 1999
49. Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients : etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2014;0:1-8
50. Ichai C. La lactatémie. Conférence d'essentiel. Congrès de la SFAR 2014

51. Ichai C, Guérin JP, Leverve X, Grimaud D. Le lactate en réanimation. Conférences d'actualisation. SFAR 2000;503-24
52. Uberti T, Pascal J, Pereira B, Constantin JM. Analyse de l'équilibre acido-basique des patients de réanimation en situation d'hypoalbuminémie profonde, avant et après perfusion d'albumine, selon l'approche de Stewart [abstract]. Anesthésie & Réanimation 2015;1(suppl 1):A90-91
53. Waters WC, Hall JD, Schwartz WB. Spontaneous lactic acidosis. The nature of the acid-base disturbance and considerations in diagnosis and management. Am J Med 1963;35(6):781-93
54. Bennett IL, Cary FH, Mitchell GL, Cooper MN. Acute methyl alcohol poisoning : review based on experience in outbreak of 323 cases. Medicine 1953;32:431-63
55. Schwarz WB, Hall PW, Hays RM, Relman AS. On the mechanism of acidosis in chronic renal disease. J Clin Invest 1959;38:39-52
56. Barnardo DE, Cohen RD, Iles RA: "Idiopathic" lactic and β - hydroxybutyric acidosis. BMJ 1970;4:348-49
57. Iles RA, Barnett D, Strunin L, Strunin M, Simpson BR, Cohen RD. The effect of hypoxia on succinate metabolism in man and the isolated perfused dog liver. Clin Sci 1972;42:35-45
58. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, Goldstein C, McKee D, Weil MH. Unmeasured anion during severe sepsis with metabolic acidosis. Circ Shock 1990;20(2):107-15
59. Forni LG, McKinnon W, Hilton PJ. Unmeasured anions in metabolic acidosis: unravelling the mystery. Crit Care 2006;10(4):220-6
60. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Hepatic anion flux during acute endotoxemia. J Appl Physiol 1995; 8:2212-7
61. Dondorp AM, Chau TTH, Phu NH, Mai NTH, Lox PP, Chuong LV, Sinh DX, Taylor A, Hien TT, White NJ, Day NPJ. Unidentified acids of strong prognostic significance in severe malaria. Crit Care Med 2004;32(8):1683-8
62. Niwa T. Organic acids and the uremic syndrome : Protein metabolic hypothesis in the progression of chronic renal failure. Semin Nephrol 1996;16:167-82
63. Kirschbaum B. Sulfate regulation : Native kidney vs dialysis. Int J Artif Organs 1999;22:591-2

64. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Goldsmith D, Poustie S, Story D, Gutteridge G, Bellomo R. Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure : Analysis based on Stewart-Figge methodology. *Crit Care* 2003;7:R60-R66
65. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality. *Kidney Int* 2012;82(6):701-9
66. Souza LE, De Queiroz RE, Liborio AB. Unmeasured anions and cations in advanced chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;84(2):413-4
67. Naka T, Bellomo R, Morimatsu H, Rocktaschel J, Wan L, Gow P, Angus P. Acid-base balance in combined severe hepatic and renal failure : a quantitative analysis. *Int J Artif Organs* 2008;31(4):288-94
68. Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, Schneeweiss B, Trauner M, Zauner C, Funk GC. Acid-base disorders in liver disease. *J Hepatol* 2017 [in press]
69. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;354(9177):505-8
70. Luchette FA, Jenkins WA, Friend LA, Su C, Fischer JE, James JH. Hypoxia Is Not the Sole Cause of Lactate Production during Shock. *J Trauma* 2002;52:415-9
71. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:114-9
72. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognosis value of subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37:934-8
73. Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in Sepsis : It's Not All Anaerobic : Implications for Diagnosis and Management. *Chest* 2016;149(1):252-61
74. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 2008;30(4):417-21
75. James JH, Wagner KR, King JK, Leffler RE, Upputuri RK, Balasubramaniam A, Friend LA, Shelly DA, Paul RJ, Fischer JE. Stimulation of both aerobic glycolysis and Na⁺-K⁺-ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin. *Am J Physiol* 1999;277:176-86

76. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺-K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock : a prospective study. *Lancet* 2005;365:871-5
77. Argaud L, Cour M. Ischémie-Reperfusion myocardique – Postconditionnement : protéger de l'ischémie à la reperfusion. *Réanimation* 2011;20:S280-S288
78. Forni LG, McKinnon W, Lord GA, Treacher DF, Peron J-MR, Hilton PJ. Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 2005;9:R591-R595
79. Mc Kinnon W, Lord GA, Forni LG, Peron J-MR, Hilton PJ. A rapid LC-MS method for determination of plasma anion profiles of acidotic patients. *J Chromatogr* 2006;B833:179-85
80. Nairns RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders : A practical approach. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:161-87
81. Dempsey GA, Lyall HJ, Corke CF, Scheinkestel CD: Pyroglutamic acidemia: A cause of high anion gap metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2000;28:1803-7
82. Mégarbane B, Brahmi N, Baud F. Intoxication aiguë par les glycols et alcools toxiques : diagnostic et traitement. *Réanimation* 2001;10:426-34
83. Fenves AZ, Kirkpatrick HM, Patel VV, Sweetman L, Emmett M. Increased Anion Gap Metabolic Acidosis as a Result of 5-Oxoproline (Pyroglutamic Acid) : A Role for Acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:441-7
84. Kitterer D, Schwab M, Alscher MD, Braun N, Latus J. Drug-induced acid-base disorders. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1407-23
85. Kam PCA, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62(7):690-701
86. Blough B, Moreland A, Mora Jr A. Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28(1):31-3
87. Fourrier F, Seidowsky A. Metformin poisoning : Mechanisms of toxicity and management. *Reanimation* 2010;19:539-544
88. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kinden-Milles D, Neumayer HH. A Safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009;37:2018-24

89. Wilson RF, Sibbald WJ. Approach to acid-base problems in the critically ill and injured. *JACEP* 1976;5(7):515-22
90. Quintard H, Hubert S, Ichai C. Qu'apporte le modèle de Stewart à l'interprétation des troubles de l'équilibre acide-base? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2007;26:423-33
91. Quintard H, Orban JC, Ichai C. Evaluation de l'équilibre acidobasique en réanimation. *Les Essentiels*, 51^{ème} Congrès de la SFAR 2009
92. Hughes D, Koerbin G, Potter JM, Glasgow N, West N, Abhayaratna WP, Cavanaugh J, Ambruster D, Hickman PE. Harmonising Reference Intervals for Three Calculated Parameters used in Clinical Chemistry. *Clin Biochem Rev* 2016;37(3):105-11
93. Kraut JA, Nagami GT. The Serum Anion Gap in the Evaluation of Acid-Base Disorders : What Are Its Limitations and Can Its Effectiveness Be Improved ? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(11):2018-24
94. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998;26:1807-10
95. Siggaard-Andersen O, Engel K, Jorgensen K, Astrup P : A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1960;12:172-6
96. Kofstad J. Base excess : a historical review – has the calculation of base excess been more standardised the last 20 years ? *Clin Chim Acta* 2001;307(1-2):193-5
97. Severinghaus JW, Astrup PB. History of blood gaz analysis. pH and acid-base balance measurements. *J Clin Monit* 1985;1(4):259-77
98. Siggaard-Andersen O. The pH/log pCO₂ blood acid-base nomogram revised. *Scand J Clin Lab Invest* 1962;14:598-604
99. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007;35:2630-6
100. Peter A Stewart. *How to Understand Acid-Base, A Quantitative Acid-Base Primer for Biology and Medicine*, New York : Elsevier ; 1981
101. Peter A Stewart. *Modern quantitative acid-base chemistry*, *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-61
102. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of Metabolic Acid-Base Disturbances in Critically Ill Patients, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;162:2246-51

103. Boniatti MM, Cardoso CPR, Castilho RK, Vieira SRR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients : we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med* 2009;35:1377-82
104. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, Miseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, Laffaire E, Estenssoro E. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007;35(5):1264-70
105. Mallat J, Michel D, Salaun P, Thevenin D, Tronchon L. Defining metabolic acidosis with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med* 2012;12:391-8
106. Moviat M, Van Haren F, Van Der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 2003;7:41-45
107. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis : a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10 :R22
108. Ho KM, Lan NS, Williams TA, Harahsheh Y, Chapman AR, Dobb GJ, Magder S. A comparison of prognosis significance of strong ion gap (SIG) with other acid-base markers in the critically ill : a cohort study. *J Intens Care* 2016;4(43):1-11
109. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, Jordan B, Perry S, Ball JAS, Grounds RM, Bennett ED. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 2002;28(7):864-69
110. Kaplan LJ, Kellum JA, Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock* 2008;29(6):662-6
111. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004;32(5):1120-4
112. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman G. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27(8):1577-81

113. Berndtson AE, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Sen S. Strong ion difference and gap predict outcomes after adult burn injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2013;75(4):555-61
114. Funk GC, Doberer D, Sterz F, Richling N, Kneidinger N, Lindner G, Schneeweiss B, Eisenburger P. The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia : a retrospective study. *Intensive Care Med* 2009;35:232-9
115. Kaplan LJ, Bailey H, Klein D, Walters W, Kellum J, Strong Ion Gap : a predictor of early mortality following blunt or penetrating trauma. *Crit Care Med* 1999;27(12)supplement:pA42
116. Sen S, Wiktor A, Berndtson A, Greenhalgh D, Palmieri T, Strong Ion Gap is Associated With Mortality in Pediatric Burn Injuries. *Journal of Burn Care & Research* 2014;35(4):337-41
117. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap : a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 1995;10:51-5
118. Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1991;19(5):705-11
119. Besnier E, Delile E, Coquerel D, Tamion F. Nitric Oxide Ways in Sepsis. *Reanimation* 2015;24:191-200
120. Quintard H, Fontaine E, Ichai C, Leverve X. Métabolisme énergétique : de l'organisme à la cellule. In : Ichai C, Quintard H, Orban JC editors. *Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement*. Paris : Springer; éd. 2011;439-52
121. Imran MN, Leng PH, Yang S, Kurup A, Eng P. Early predictors of mortality in pneumococcal bacteremia. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:426-31
122. He X, Liao X, Xie Z, Jiang C, Kang Y. Albumin corrected anion gap is an independent risk factor for long-term mortality of patients with sepsis. *Chin Crit Care Med* 2017;29(2):117-21
123. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Liborio AB, Park M, Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock : A longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009;37(10):2733-9

124. Sarmiento J, Torres A, Guardiola JJ, Millà J, Nadal P, Rozman C. Statistical modeling of prognostic indices for evaluation of critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19(7):867-70
125. Lissalde-Lavigne G, Combescure C, Muller L, Bengler C, Raillard A, Lefrant JY, Gris JC. Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008;6(4):645-53
126. Gueret G, Nguyen BV, Lozachmeur D, Khalifa A, Carre JL, Ould-Ahmed M, Arvieux CC. Metabolic acidosis in septic shock : is the Stewart theory the magic bullet ? *Am J Em Med* 2011;29(6):691-2
127. Spandrio L. Pre-analysis variability : the effect of evaporation on the error of measurement, with special reference to sodium and potassium. *Quad Sclavo Diagn* 1984;20(1):110-21
128. Asirvatham JR, Moses V, Bjornson L. Errors in Potassium Measurement : A Laboratory Perspective for the Clinician. *N Am J Med Sci* 2013;5(4):255-9
129. Yeh DD, Chokengarmwong N, Chang Y, Yu L, Arsenault C, Rudolf J, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski K. Total and ionized magnesium testing in the surgical intensive care unit – Opportunities for improved laboratory and pharmacy utilization. *J Crit Care* 2017;42:147-51
130. Lloyd P, Freebairn R. Using Quantitative Acid-Base Analysis in the ICU. *Crit Care Resusc* 2006;8:19-30
131. Morgan TJ. The Stewart Approach – One Clinician’s Perspective. *Clin Biochem Rev* 2009;30:41-54
132. Myara J. Total CO₂ or bicarbonate in plasma : what term to choose ? *Ann Biol Clin* 2010;68(5):623-5
133. Kumar V, Karon BS. Comparison of measured and calculated bicarbonate values. *Clin Chem* 2008;54:1586-7
134. Parikh C, Gyamlani G, Panlilio N, Carvounis CP. Unmeasured cations : probable cause of relatively low anion gap in chronic renal failure. *Ren Fail* 2001;23(1):91-6
135. Emmett M. Approach to the Patient With a Negative Anion Gap. *Am J Kidney Dis* 2016;67(1):143-50

VIII. DOCUMENTS ANNEXES

A. ÉTHIQUE

1. Avis du CPP Sud-Est III

CPP Sud-Est III

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

SECRETARIAT

Mme Elisabeth VERCHERAND

Groupement Hospitalier Est
Bâtiment Pinel
59 Boulevard Pinel
69 500 BRON

+33 4 27 85 62 45

Ligne interne H.C.L. : 35 62 45

+33 4 27 85 80 85

cppsudest3@gmail.com

elisabeth.vercherand@chu-lyon.fr

Monsieur le Docteur Thomas UBERTI
Service de Réanimation
Pavillon P
Département d'Anesthésie Réanimation
HOPITAL EDOUARD HERRIOT

Nos références pour ce dossier :

QH 1 / 2016

Lyon, le 05 janvier 2016,

BUREAU

Président

Pr François CHAPUIS

Vice-Présidente

Mme Marie-France CALLU

Secrétaire Général

Dr Dominique SAPPEY-MARINIER
Mme Elodie LEMOINE (adjointe)

Trésorier

Dr Humbert DE FREMINVILLE
Mme Isabelle DELFOUR (adjointe)

MEMBRES

Mme Marie-France CALLU

Pr François CHAPUIS

Pr Christian COLLOMBEL

Mme Evelynne DECULLIER

Dr Humbert DE FREMINVILLE

Mme Isabelle DELFOUR

Dr Sylvie DI-FILIPPO

Mme Claire DUROZARD

Mme Alexandra FAMERY

Mme Michèle FUSSELLIER

Dr Audrey JANOLY-DUMENIL

M. Jean-Marie JOURNET

Pr Nicolas KOPP

Mme Laura LANGE

Mme Elodie LEMOINE

Dr Marianne MAYNARD-MUET

Dr François MICHEL

Dr Sabine MOUCHET-MAGES

Dr Corinne PERDRIX

Mme Héliane ROMANO

Dr Dominique SAPPEY-MARINIER

Me Noëlle TERTRAIN

Mme Vanessa VITTE

Dr Luc ZIMMER

Monsieur,

Nous avons bien reçu votre courrier du 03 décembre 2015, interrogeant le Comité quant à la nécessité ou non de soumettre au CPP l'étude intitulée « **intérêt pronostique des Anions Forts Indosés déterminés par le modèle de Stewart dans le choc septique** ».

Un examen du Comité restreint au vu des seules pièces produites tend à indiquer, selon les termes de la loi, que ce projet **ne relève pas du Comité de Protection des Personnes**.

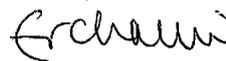
Il paraît important de préciser qu'il n'y a aura pas de prise de sang supplémentaire (utilisation des fonds de tube), et que les résultats de ces dosages ne seront pas utilisés pour modifier la prise en charge des patients dans la mesure où leur validité n'est pas encore connue (c'est l'objet même de cette recherche).

Bien évidemment, cette appréciation ne préjuge en rien d'un avis différent du Comité au vu du dossier complet. La décision de soumettre ou non un projet à un CPP relève de la seule responsabilité du promoteur ou du responsable de l'étude, sans qu'il puisse se prévaloir de cette appréciation sommaire.

Le Comité suggère que vous adressiez votre projet au Comité d'Éthique des Hospices Civils de Lyon – Université Claude Bernard Lyon 1 (hcl.comite-ethique@chu-lyon.fr) qui pourra émettre un avis sur la recherche que vous envisagez et de plus faciliter une future publication.

Nous vous adressons, Monsieur, nos meilleures salutations.

Pour le Comité, le Président,
Professeur François CHAPUIS



Groupement Hospitalier Est
Bâtiment Pinel - CPP Sud-Est III
59 Boulevard Pinel
F-69500 BRON
Tél : 04 27 85 62 45

QH 1 - 2016

(Vs 23 juin 2015)

2. Avis du Comité d'Éthique du CHU de Lyon

Comité d'Éthique du CHU de Lyon

Président :

Jean-François Guérin

*Groupement Hospitalier Est
Hôpital Femme Mère Enfant
Service de médecine de la reproduction
59 boulevard Pinel
69677 Bron*

Tél : 04 72 12 95 75

Mail : hcl.comite-ethique@chu-lyon.fr

Bureau

Patrick Carlioz
François Chapuis
Brigitte Comte
Fabienne Dojrot
Nathalie Brousse (conseillère juridique)



Hôpitaux de Lyon

Lyon le 22/07/ 2016

M le Dr Thomas Uberti
Service de P-réanimation
Hôpital Edouard Herriot, CHU-Lyon

Monsieur et cher confrère,

Vous avez soumis pour avis au Comité d'Éthique, le protocole intitulé : intérêt pronostic des anions forts indosés dans le choc septique

Le Comité d'Éthique a examiné votre projet dans sa séance du 24 mai 2016 et a donné **un avis favorable** pour sa réalisation, dans la mesure où il s'agit d'une étude prospective non interventionnelle, qui n' implique pas directement les patients.
. Cette étude ne soulève pas de problème éthique.

En vous remerciant d'avoir sollicité le Comité d'Éthique, je vous prie de croire, Madame, à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Professeur J.F. GUERIN
Président du Comité d'éthique

3. Inscription de l'Étude au Registre CNIL des HCL



Hôpitaux de Lyon

Extrait du Registre des traitements HCL

Traitement N° 16-015	Intérêt pronostique des Anions Forts Indosés déterminés par le modèle de Stewart dans le Choc Septique
Type de formalité (renseigné par le CIL)	Inscription au registre
Date de mise en oeuvre	22/11/2015
Finalité principale	Déterminer si les anions forts indosés déterminés par le modèle de Stewart est prédictif de la mortalité à 28 jours dans le choc septique
Détail des finalités du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Déterminer si les anions forts indosés déterminés par le modèle physicochimique de Stewart est prédictif de la mortalité à 28 jours dans le choc septique, et déterminer un seuil - Déterminer si la décroissance à 48 heures du Strong Ion Gap a une valeur pronostique - Comparer l'intérêt pronostique de ce paramètre aux facteurs pronostiques classiques que sont le lactate, le SOFA, l'IGS2 - Déterminer si le Strong Ion Gap est prédictif de la nécessité de recourir à une ventilation mécanique, de la durée de celle-ci, de la nécessité de recourir à une dialyse, de la survenue d'une insuffisance rénale, respiratoire ou cardiocirculatoire. Déterminer s'il est corrélé à la durée de séjour en réanimation et à la durée d'hospitalisation, et à la mortalité en réanimation.
Service chargé de la mise en oeuvre	Réanimations pavillons P, G et N – Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Fonction de la personne ou du service auprès duquel s'exerce le droit d'accès	Médecin Anesthésiste Réanimateur
Catégories de personnes concernées par le traitement, origine (HCL,...)	Patients admis en réanimation pour prise en charge d'un choc septique

	Catégories de données traitées	Détails des données traitées
	<ul style="list-style-type: none"> - Démographiques - Cliniques - Biologiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Âge, sexe, poids - Antécédents - Ventilation mécanique, insuffisance rénale aiguë, dialyse, durée de séjour en réanimation et hospitalière, mortalité en réanimation, mortalité à 28 jours, recours aux amines, SOFA, IGS2. - Gaz du sang artériels, lactate, calcémie ionisée à l'admission et à 48h - Ionogramme sanguin avec sodium, potassium, magnésium, chlore, phosphore, albumine à l'admission et à 48h
Données traitées	Catégories de destinataires	Données concernées
	<ul style="list-style-type: none"> - Médecin investigateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Démographiques - Cliniques - Biologiques
Destinataires ou Catégories de destinataires	<ul style="list-style-type: none"> - Données anonymisées - Initiales du patient et numéro au sein de l'étude - Etude monocentrique - Les données recueillies sont exclusivement destinées à cette recherche, et ne seront transmises à aucun organisme ni aucune personne 	
Mesures de sécurité	<p>Durée totale de l'étude : non définie</p> <p>Durée totale d'inclusion pour chaque patient : 28 jours</p>	
Durée de conservation (étude et archivage)	<p>Création : 23/6/2016</p> <p>Mise à jour :</p>	
Création / Mise à jour (date, objet) (Renseigné par le CIL)		

B. MÉTHODOLOGIE

1. Données recueillies

Données démographiques	<p>Âge</p> <p>Sexe</p> <p>Poids, Taille, BMI[°]</p> <p>Antécédents cardiovasculaires (coronaropathie, cardiopathie, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, valvulopathie significative, HTA)</p> <p>Antécédents pulmonaires (insuffisance respiratoire chronique, BPCO, syndrome d'apnées du sommeil, néoplasie pulmonaire, pneumopathie interstitielle diffuse, asthme)</p> <p>Diabète</p> <p>Insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (DFG < 30 ml/min et/ou dialyse)</p>
Données cliniques	<p>Origine du choc septique (pulmonaire, digestive, urinaire, bactériémie, autre dont inconnue)</p> <p>Scores SOFA[§], IGS-2[§], APACHE-II[§], Glasgow[£], survenue d'un AKI, grade KDIGO[€]</p> <p>Volume de remplissage vasculaire avant admission (en ml)</p>
Données biologiques	<p>À H₀ et H₄₈ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pH, P_aCO₂^{°°} - Standard Base Excess (SBE) - Calcémie ionisée - Lactatémie - Natrémie, Kaliémie, Chlorémie, Magnésémie, Phosphorémie, Bicarbonatémie - Albuminémie - Créatininémie, urémie, débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI* en mL/min/1.73 m² - Bilirubinémie si disponible <p>Durant le séjour en réanimation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TP[#] < 50 %
Événements	<p>Rapport P_aO₂ /F_iO₂ minimal</p> <p>Durée des amines (jours)</p> <p>Dose maximale de noradrénaline administrée (µg.kg⁻¹.min⁻¹)</p> <p>Durée de séjour en réanimation (jours)</p> <p>Durée de séjour hospitalière (jours)</p> <p>Mortalité en réanimation</p> <p>Mortalité hospitalière</p> <p>Mortalité à J28</p>

[§] Calculés pour les pires valeurs dans les 24 premières heures ; [£] évalué à l'admission du patient si absence de sédation/intubation, sinon dernier Glasgow avant sédation/intubation ; [€] à H₀ et H₄₈ (voir Annexes/Classifications et scores) ; *ClCr = 141 * min(Créat / k)^α * max(Créat / k)^{-1.209} * 0.993^{Age} * (1.018 si sexe féminin) * (1.159 si sujet noir) ; avec k=0.7 pour les femmes et 0.9 pour les hommes, et α=-0.329 pour les femmes et -0.411 pour les hommes (from : Levey *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine* 2009 ;150(9) :604-61) ; [°] Body Mass Index, soit Poids (kg) / Taille (m)² ; ^{°°} Pression Partielle en CO₂ du sang artériel, exprimée en kPa ; [#] Taux de Prothrombine

2. Notes d'information à destination du patient ou de la personne de confiance

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

PROMOTEUR: HOSPICES CIVILS DE LYON

Investigateur coordonnateur: Thomas UBERTI, Hôpital Edouard HERRIOT, Service de Réanimation - Pavillon P, 5, place d'Arsonval, 69433 LYON CEDEX 03

Titre de l'étude: **Intérêt Pronostique des Anions Indosés déterminés par le modèle de Stewart dans le Choc Septique**

Ce document a pour objectif de vous donner toutes les informations relatives à cette étude, de façon à vous permettre d'exercer au mieux votre liberté de décision. Ce document est obligatoire et son contenu est défini par le Code de la Santé Publique, article L 1122-1.

Il décrit précisément l'étude et mentionne toutes les autorisations réglementaires obtenues pour sa mise en œuvre.

Madame, Monsieur,

Vous êtes actuellement hospitalisé(e) en Réanimation pour la prise en charge d'une infection grave ayant entraîné une défaillance cardio circulatoire (appelée choc septique). Nous souhaitons vous informer de votre participation à une étude que nous menons dans notre Service, intitulée « **Intérêt Pronostique des Anions Indosés déterminés par le modèle de Stewart dans le Choc Septique** ».

Après avoir lu cette notice, vous pourrez poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin qui vous prend en charge. Conformément à la loi, vous avez le droit de refuser de participer à cette étude. Il vous suffira de le signaler au médecin qui le notera dans votre dossier médical. Cela ne modifiera en rien votre prise en charge et la qualité des soins que vous recevrez.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Cette étude a pour objectif d'évaluer le pouvoir prédictif pronostique d'un modèle permettant d'étudier les déséquilibres acide-base sanguins, appelé modèle de Stewart. Lors d'un choc septique, l'équilibre acide-base du sang est généralement perturbé. La conséquence est, souvent, un sang plus acide que la normale lors de la phase aiguë. Ces troubles peuvent être analysés par plusieurs modèles théoriques ; parmi eux, un modèle plus récent et moins utilisé, le modèle de Stewart, qui interprète certains résultats de prises de sang, semble permettre leur interprétation plus précise.

Cette étude cherche à voir si ce modèle permet de prédire l'évolution de ce choc septique. Dans ce cas, le modèle de Stewart pourrait aider les médecins, dans le futur, à apprécier encore mieux le niveau de gravité de la maladie. La démonstration de cet intérêt pronostique permettrait de confirmer un peu plus la pertinence de ce modèle.

NOMBRE DE PARTICIPANTS ATTENDUS ET LIEU DE RÉALISATION DE L'ÉTUDE

Cette étude se déroule dans plusieurs services de Réanimation de l'Hôpital Édouard Herriot. Il s'agit d'une étude prospective dans laquelle sont inclus tous les patients majeurs admis dans ces services de réanimation pour choc septique, sans limitation du nombre de patients ni de la durée de l'étude.

BÉNÉFICES ATTENDUS

Il n'y a pas pour vous de bénéfice immédiat attendu avec cette étude. Son objectif est d'aider, dans le futur, les médecins à évaluer le niveau de gravité et à interpréter un peu mieux encore les déséquilibres acide-base, et ainsi aider à la prise en charge d'autres personnes qui se trouveront dans une situation semblable à votre situation actuelle.

RISQUES ENCOURUS

Il n'y a aucun risque prévisible pour votre santé, et cette étude ne changera en rien votre prise en charge. Les examens nécessaires à l'application du modèle de Stewart sont des examens faits de toute façon régulièrement dans le cadre de la prise en charge, de la surveillance et du suivi de votre maladie actuelle. Ces examens sont effectués par le cathéter mis en place à votre admission, dont le rôle est la surveillance continue de la tension artérielle, et qui permet également de réaliser ces prises de sang sans autre piqûre, donc de façon indolore.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Nous interpréterons les résultats des prises de sang réalisés dans le cadre de votre prise en charge à votre admission, puis ceux du lendemain et du surlendemain afin d'en suivre l'évolution. Ces examens sont prescrits par les Médecins Anesthésistes-Réanimateurs du service de Réanimation où vous êtes hospitalisé(e), prélevés par une infirmière du service et envoyés au Laboratoire d'Analyses de l'Hôpital Édouard Herriot où ils seront traités et analysés.

Certaines informations démographiques et médicales nécessaires à l'étude seront également recueillies. Les résultats biologiques et ces informations seront anonymisées. 28 jours après votre admission, vous recevrez un appel d'un investigateur pour faire un bref suivi de votre situation.

Les données recueillies sont exclusivement destinées à cette étude.

DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES

L'assurance des Hospices Civils de Lyon, conformément à la législation en vigueur du CSP (Code de la Santé Publique) couvrira la responsabilité de celle-ci.

Cette étude a été soumise au CPP (Comité de Protection des Personnes) ...

CONFIDENTIALITÉ

Les données recueillies lors de cette recherche ne seront consultables que par le médecin investigateur et son équipe médicale. Elles seront utilisées de façon anonyme, exclusivement pour l'étude présentée. Vous serez identifié(e) uniquement à l'aide de vos initiales et votre numéro au sein de cette recherche.

D'autre part, les données vous concernant seront traitées de façon confidentielle et le fichier informatique utilisé pour cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) conformément à la Loi « informatique et liberté » (Loi du 6 janvier 1978 modifiée par la Loi n°2004-801 du 6 août 2004 consultable sur le site internet de la CNIL :

www.cnil.fr.) Vous pouvez à tout moment exercer vos droits d'accès et de rectification (article 39 et 40 de la dite Loi) auprès de votre médecin.

Les données recueillies sont destinées uniquement et exclusivement à être utilisées et analysées dans le cadre de cette étude. Elles ne seront pas transmises à d'autres organismes ou personnes, et ne seront pas utilisées à d'autres fins. Cependant, vous êtes en droit à tout moment de vous opposer à l'utilisation de ces données dans le cadre de cette étude.

NOTE D'INFORMATION DESTINEE A LA PERSONNE DE CONFIANCE

PROMOTEUR: HOSPICES CIVILS DE LYON

Investigateur coordonnateur: Thomas UBERTI, Hôpital Edouard HERRIOT, Service de Réanimation - Pavillon P, 5, place d'Arsonval, 69433 LYON CEDEX 03

Titre de l'étude: **Intérêt Pronostique des Anions Indosés déterminés par le modèle de Stewart dans le Choc Septique**

Ce document a pour objectif de vous donner toutes les informations relatives à cette étude, de façon à vous permettre d'exercer au mieux votre liberté de décision. Ce document est obligatoire et son contenu est défini par le Code de la Santé Publique, article L 1122-1.

Il décrit précisément l'étude et mentionne toutes les autorisations réglementaires obtenues pour sa mise en œuvre.

Madame, Monsieur,

Votre proche est actuellement hospitalisé(e) en Réanimation pour la prise en charge d'une infection grave ayant entraîné une défaillance cardio circulatoire (appelée choc septique). Nous souhaitons vous informer de sa participation à une étude que nous menons dans notre Service, intitulée « **Intérêt Pronostique des Anions Indosés déterminés par le modèle de Stewart dans le Choc Septique** ».

Après avoir lu cette notice, vous pourrez poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin qui le(la) prend en charge. Conformément à la loi, vous avez le droit de refuser que votre proche participe à cette étude. Il vous suffira de le signaler au médecin qui le notera dans son dossier médical. Cela ne modifiera en rien sa prise en charge et la qualité des soins qu'il(elle) recevra.

Toutes ces informations seront données dès que possible à votre proche, lorsque celui(elle)-ci sera en capacité de les recevoir. À tout moment il(elle) pourra s'il le désire s'opposer à l'utilisation de ses données dans le cadre de cette étude.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Cette étude a pour objectif d'évaluer le pouvoir prédictif pronostique d'un modèle permettant d'étudier les déséquilibres acide-base sanguins, appelé modèle de Stewart. Lors d'un choc septique, l'équilibre acide-base du sang est généralement perturbé. La conséquence est, souvent, un sang plus acide que la normale lors de la phase aiguë. Ces troubles peuvent être analysés par plusieurs modèles théoriques ; parmi eux, un modèle

plus récent et moins utilisé, le modèle de Stewart, qui interprète certains résultats de prises de sang, semble permettre leur interprétation plus précise.

Cette étude cherche à voir si ce modèle permet de prédire l'évolution de ce choc septique. Dans ce cas, le modèle de Stewart pourrait aider les médecins, dans le futur, à apprécier encore mieux le niveau de gravité de la maladie. La démonstration de cet intérêt pronostique permettrait de confirmer un peu plus la pertinence de ce modèle.

NOMBRE DE PARTICIPANTS ATTENDUS ET LIEU DE RÉALISATION DE L'ÉTUDE

Cette étude se déroule dans plusieurs services de Réanimation de l'Hôpital Édouard Herriot. Il s'agit d'une étude prospective dans laquelle sont inclus tous les patients majeurs admis dans ces services de réanimation pour choc septique, sans limitation du nombre de patients ni de la durée de l'étude.

BÉNÉFICES ATTENDUS

Il n'y a pas pour votre proche de bénéfice immédiat attendu avec cette étude. Son objectif est d'aider, dans le futur, les médecins à évaluer le niveau de gravité et à interpréter un peu mieux encore les déséquilibres acide-base, et ainsi aider à la prise en charge d'autres personnes qui se trouveront dans une situation semblable à la situation actuelle de votre proche.

RISQUES ENCOURUS

Il n'y a aucun risque prévisible pour sa santé. Cette étude ne modifiera en rien sa prise en charge. Les examens nécessaires à l'application du modèle de Stewart sont des examens faits de toute façon régulièrement dans le cadre de la prise en charge, de la surveillance et du suivi de sa maladie actuelle. Ces examens sont effectués par le cathéter mis en place à son admission, dont le rôle est la surveillance continue de la tension artérielle, et qui permet de réaliser ces prises de sang sans autre piqûre, donc de façon indolore.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Nous interpréterons les résultats des prises de sang réalisés dans le cadre de la prise en charge de votre proche à son admission, puis ceux du lendemain et du surlendemain afin d'en suivre l'évolution. Ces examens sont prescrits par les Médecins Anesthésistes-Réanimateurs du service de Réanimation où il(elle) est hospitalisé(e), prélevés par une infirmière du service et envoyés au Laboratoire d'Analyses de l'Hôpital Edouard Herriot où ils seront traités et analysés.

Certaines informations démographiques et médicales nécessaires à l'étude seront également recueillies. Les résultats biologiques et ces informations seront anonymisées. 28 jours après l'admission, votre proche recevra un appel d'un investigateur pour faire un bref suivi de sa situation.

Les données recueillies sont exclusivement destinées à cette étude.

DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES

L'assurance des Hospices Civils de Lyon, conformément à la législation en vigueur du CSP (Code de la Santé Publique) couvrira la responsabilité de celle-ci.

Cette étude a été soumise au CPP (Comité de Protection des Personnes) ...

CONFIDENTIALITÉ

Les données recueillies lors de cette recherche ne seront consultables que par le médecin investigateur et son équipe médicale. Elles seront utilisées de façon anonyme, exclusivement pour

l'étude présentée. Votre proche sera identifié(e) uniquement à l'aide de ses initiales et un numéro au sein de cette recherche.

D'autre part, les données le(la) concernant seront traitées de façon confidentielle et le fichier informatique utilisé pour cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) conformément à la Loi « informatique et liberté » (Loi du 6 janvier 1978 modifiée par la Loi n°2004-801 du 6 août 2004 consultable sur le site internet de la CNIL : www.cnil.fr.) Vous pouvez à tout moment exercer les droits d'accès et de rectification (article 39 et 40 de la dite Loi) auprès du médecin.

Les données recueillies sont destinées uniquement et exclusivement à être utilisées et analysées dans le cadre de cette étude. Elles ne seront pas transmises à d'autres organismes ou personnes, et ne seront pas utilisées à d'autres fins. Cependant, vous êtes en droit à tout moment de vous opposer à l'utilisation de ces données dans le cadre de cette étude.

C. CLASSIFICATIONS ET SCORES UTILISÉS

1. Score SOFA et qSOFA

SOFA Score (Source : JL Vincent *et al.*, ICM 1996)

Table 3 The SOFA score

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200 —— with respiratory support ——	<100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (>204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Quick SOFA ou qSOFA (Source : Singer *et al.*, Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock – Sepsis-3, JAMA 2016)

Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

- Respiratory rate ≥ 22 /min
- Altered mentation
- Systolic blood pressure ≤ 100 mm Hg

2. Score de Glasgow

(Source : respir.com, Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires, mise à jour 2014)

Ouverture des yeux	
Spontanée	4
Sur ordre	3
A la stimulation douloureuse	2
Absence	1
Score :	
Réponse verbale	
Cohérente	5
Confuse	4
Mots inappropriés	3
Sons incompréhensibles	2
Aucune	1
Score :	
Réponse motrice	
Sur ordre	6
Orientée (vers le stimulus)	5
Flexion rapide et non orientée du bras	4
Décortication	3
Décérébration	2
Aucune	1
Score :	
Score total _____/15	

Interprétation

- 15 : examen neurologique normal
- 8-13 : somnolence, confusion, stupeur
- 3-7 : coma
- décortication : flexion lente de l'avant-bras et du poignet avec extension des membres inférieurs
- décérébration : extension des bras, des poignets et des membres inférieurs avec, au maximum, opisthotonos

3. Score IGS 2 (Index de Gravité Simplifié 2)

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age (an)												≤ 40														
FC (b. min ⁻¹)				40												120-159										
PAS (mmHg)		> 70						70-99				100-120			> 200											
T (°C)												< 39			> 39											
PaO ₂ /FIO ₂ Si VA/CPAP				< 100	100-99																					
Diurèse L. j ⁻¹				< 0,5					0,5-0,99																	
Urée mmol L ⁻¹ g L ⁻¹												< 10 0,6														
Globules blancs /1 000				< 1,0								1,0-19,9			> 20											
Kaliémie mmol ⁻¹											< 3	3,0-4,9			> 5											
Natrémie mmol L ⁻¹									< 125			125-144			≥ 145											
HCO ₃ mmol L ⁻¹								< 15			15-19				≥ 20											
Bilirubine mmol L ⁻¹ mg L ⁻¹												< 68,4 < 40				68,4-102										
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15														
Maladies chroniques																										
Type d'admission												Chirurgie programmée					Medical		Chirurgie urgente							
Total																										

4. Score APACHE 2

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg)	a. ≥500	350-499	200-349		<200				
a. FiO ₂ > 0,5 use A-aDO ₂					> 70	61-70		55-60	<55
b. FiO ₂ < 0,5 use PaO ₂									
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO ₃ (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years	0 points								
45-54 years	2 points								
55-64 years	3 points								
65-74 years	5 points								
≥75 years	6 points								
If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows:									
a. For nonoperative or emergency postoperative patients – 5 points									
b. For elective postoperative patients – 2 points									
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

(From: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13(10):818-29)

5. Stades KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

(Source : Recommandations Formalisées d'Experts commune SFAR-SRLF 2014 – Insuffisance Rénale Aiguë en Péri-Opératoire et en Réanimation)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	≥ 26,5 µmol/l ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant ≥ 12h
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/l ou mise en route de l'épuration extra-rénale	< 0,3ml/kg/h pendant ≥ 24h ou anurie pendant ≥ 12h

Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre "créatinine plasmatique" et "diurèse"

ROUKHOMOVSKY-MORETTI MATHILDE

INTÉRÊT PRONOSTIQUE DES ANIONS FORTS INDOSÉS DÉTERMINÉS PAR LE MODÈLE DE STEWART DANS LE CHOC SEPTIQUE (ÉTUDE IPAFICS)

RÉSUMÉ

Le choc septique s'accompagne fréquemment d'une acidose métabolique, qui est due en partie à l'accumulation d'anions indosés, dont l'intérêt pronostique a été montré dans diverses pathologies de réanimation. Parmi les méthodes de mesure de ces anions indosés, la plus précise semble être le Strong Ion Gap (SIG) du modèle de Stewart, qui représente la quantité d'anions forts indosés.

Notre objectif principal était de déterminer si, chez les patients admis en réanimation pour choc septique, la quantité d'anions forts indosés à l'admission, déterminée par le SIG, était associée à la mortalité à 28 jours. Nos objectifs secondaires étaient d'établir la courbe ROC du SIG pour prédire la mortalité, et de déterminer si la variation du SIG dans les 48 premières heures était associée à la mortalité.

Il s'agit d'une étude prospective, de cohorte, monocentrique. Les patients admis en réanimation pour choc septique et équipés d'un cathéter artériel étaient inclus. Un ionogramme sanguin et une gazométrie artérielle avec lactate et calcium ionisé étaient prélevés à l'admission et à 48 heures.

Soixante-seize patients ont été analysés. Il s'agit de résultats intermédiaires. Il n'y avait pas d'association statistique entre le SIG à l'admission et la mortalité à 28 jours. Le SIG n'apportait pas d'intérêt pronostique supplémentaire par rapport au modèle composite (IGS2 + Taux de Prothrombine inférieur à 50%) qui était le plus performant pour prédire la mortalité. La variation du SIG dans les 48 premières heures ne différait pas entre les survivants et les décédés.

En conclusion, le SIG à l'admission ne semble pas associé à la mortalité dans le choc septique. Ces résultats restent à confirmer avec un effectif plus important.

MOTS-CLÉS

Choc Septique, Troubles acidobasiques, Anions Forts Indosés, Stewart, Mortalité

JURY

Président : Monsieur le Professeur Thomas RIMMELÉ

Membres :

- Monsieur le Professeur Dominique CHASSARD
- Monsieur le Professeur Laurent ARGAUD
- Monsieur le Docteur Guillaume MARCOTTE
- Monsieur le Docteur Thomas UBERTI
-

DATE DE LA SOUTENANCE : lundi 11 septembre 2017

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 19 rue de l'Abondance – 69003 LYON

E-MAIL : mat.rkm@gmail.com