

Le guide des tests en soins aigus

**Votre source de
connaissances**

Préface

L'accès rapide aux analyses de sang est un pilier du diagnostic et du traitement de la maladie aiguë. Le statut d'oxygénation et l'équilibre acido-basique sont déterminés par l'analyse des gaz du sang artériel et constituent un élément central des algorithmes de traitement modernes fondés sur des preuves en soins intensifs. De plus, les dispositifs, destinés aux tests de soins intensifs, permettent d'évaluer par exemple la fonction rénale (créatinine) et les électrolytes, l'inflammation (protéine C-réactive) et les biomarqueurs cardiaques.

Ce manuel est un guide concis et bien organisé couvrant le spectre des paramètres fournis par les appareils à la pointe de la technologie. Le rôle physiologique et la physiopathologie de chaque paramètre sont expliqués et des intervalles de référence sont fournis, ainsi que les causes les plus probables d'anomalies. L'accès rapide aux informations importantes est complété par des illustrations colorées, des listes et des tableaux essentiels. Ce manuel se veut un complément à des manuels complets, offrant des conseils simples pour certains tests sanguins et simplifiant le processus décisionnel des prestataires de soins de santé. Il fournit des rappels instantanés de faits cliniques d'importance vitale pour les étudiants, les infirmières, les résidents et les autres professionnels de la santé qui sont tenus d'interpréter les analyses de sang dans le cadre des soins intensifs.

Frank Christian Pott, MD, DMSc, assoc. prof., consultant senior
Hôpital de Bispebjerg, service d'anesthésie et de soins intensifs
Université de Copenhague

Auteurs:

Corina Seeger, MSc Biochimie, Conseillère scientifique, Radiometer Medical ApS

Chris Higgins, MSc Biochimie médicale, écrivain médical, Royaume-Uni

Illustrations de l'illustratrice médicale Dr Lotte Clevin, Danemark

Mise en page et graphiques par Hertz et Radiometer Medical ApS

Copyright © 2014 Radiometer Medical ApS, Danemark

Le contenu peut être librement reproduit si la source est mentionnée

Imprimé au Danemark par Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj,
Danemark, 2014

ISBN 978-87-91026-14-0

939-622 201703C

Données susceptibles d'être modifiées sans préavis

Avertissement

Ce manuel est basé sur une revue des publications scientifiques au moment de la publication. Le but de ce manuel est de fournir des informations éducatives, dans le domaine des gaz du sang et des tests de soins actifs, aux professionnels de la santé. Il ne vise pas à définir une norme de soins. Ce livre ne doit pas non plus être interprété comme prescrivant un cours exclusif de prise en charge clinique et médicale.

Chaque professionnel de la santé utilisant ce manuel est responsable d'évaluer l'opportunité de son application dans le cadre d'une situation clinique particulière.

Les intervalles de référence, les causes et les symptômes répertoriés dans les différentes sections de paramètres sont tous non exhaustifs.

Radiometer fournit cet article «tel quel». Radiometer ne fournit aucune garantie de l'article, qu'elle soit expresse, implicite ou légale, y compris, mais sans s'y limiter, toute garantie de qualité marchande ou d'adéquation à un usage particulier ou toute garantie que le contenu de l'article sera sans erreur.

En aucun cas Radiometer n'encourra de responsabilité pour tout dommage, y compris, mais limité à, les dommages directs, indirects, spéciaux ou consécutifs découlant de, résultant de, ou d'une manière liée à l'utilisation de l'article, qu'il soit ou non basé sur garantie, contrat, délit ou autre; si la blessure a été ou non subie par des personnes ou des biens ou autrement; et si la perte a été subie ou non en raison des résultats de l'article ou de tout service qui pourrait être fourni par Radiometer ou en a découlé.

Radiometer et toutes les autres parties impliquées dans la création, la production ou la livraison de ce manuel ne seront en aucun cas responsables des dommages, dépenses de quelque nature que ce soit, préjudices ou blessures liés à l'utilisation ou à l'accès à l'un des matériaux ou informations sur ce site.

Le manuel fournit des liens vers d'autres sites Web. Cependant, Radiometer décline toute responsabilité quant au contenu de ces sites Web. Radiometer n'est donc pas responsable des dommages ou blessures résultant de l'accès à ces sites Web.

La liste ci-dessus des circonstances pour lesquelles Radiometer décline toute responsabilité ne sera pas exhaustive. Ce manuel est la propriété de Radiometer. Les utilisateurs sont invités à télécharger, imprimer et partager les informations contenues dans ce livre. Cependant, la vente, la modification ou la reproduction commerciale du contenu est interdite. Radiometer se réserve le droit d'apporter des modifications à ce manuel s'il le juge approprié et sans préavis.

Contenu

Préface	3	Quand doit-on mesurer la sO_2 ?	37
Clause de non-responsabilité	5	Causes de la diminution sO_2	37
Statut d'oxygène	17	Symptômes associés à une diminution des sO_2	38
Consommation d'oxygène	18	Trois façons d'évaluer sO_2 chez des patients gravement malades?	38
Transport / livraison d'oxygène	18	Oxyhémoglobine - O_2Hb	40
Libération d'oxygène.....	19	Intervalle de référence O_2Hb - exemple	40
Lactate et oxygénation des tissus.....	19	Qu'est-ce que O_2Hb ?	40
Statut d'oxygène du patient - organigramme	20	Causes de la diminution FO_2Hb	41
Description de l'organigramme	22	FO_2Hb versus saturation en oxygène (sO_2).....	41
Pression partielle d'oxygène - pO_2	23	La teneur en oxygène - ctO_2	43
Intervalle de référence pO_2 - exemples.....	23	Intervalle de référence ctO_2 - exemples.....	43
Signification physiologique de pO_2	24	Administration d'oxygène aux cellules tissulaires.....	43
Pourquoi mesurer la pO_2 ?.....	26	Pourquoi mesurer la ctO_2	45
Quand doit-on mesurer la pO_2 ?	26	Causes de la diminution ctO_2	45
Interprétation clinique	26	$p50$	46
Causes de l'hypoxémie	28	Interprétation de $p50$ valeurs.....	46
Symptômes associés à l'hypoxémie	28	Intervalle de référence $p50$ - exemples.....	47
Causes de l'hyperoxémie.....	29	La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (ODC) et le concept de $p50$	47
Hémoglobine - Hb	30	Raisons de la détermination $p50$	49
Intervalle de référence Hb - exemples	30	Causes de l'augmentation $p50$	50
Hémoglobine: structure et fonction.....	30	Causes de la diminution $p50$	50
Pourquoi mesurer la $ctHb$?.....	32	Valeur diagnostique de la $p50$ - exemples	50
Causes de la diminution de $ctHb$	32	Carboxyhémoglobine - $COHb$	52
Symptômes d'une diminution de la $ctHb$	33	Intervalle de référence $COHb$ - exemples.....	52
Causes de l'augmentation de $ctHb$	34	Qu'est-ce que la $COHb$?	52
Symptômes d'une augmentation de la $ctHb$	34	Quand la $COHb$ doit-elle être mesurée?.....	53
Saturation en oxygène - sO_2	35	Causes de l'augmentation de la $COHb$	54
Intervalle de références O_2 - exemples	35	Interprétation de la $COHb$ en cas de mesure retardée	55
Contexte physiologique - sO_2	35	Oxygénation du sang lors d'une intoxication au monoxyde de carbone.....	55
Pourquoi mesurer la sO_2 ?	37	Méthémoglobine - $MetHb$	56

Intervalle de référence MetHb - exemple.....	56
Qu'est-ce que la MetHb?.....	56
Quand la MetHb doit-elle être mesurée?.....	57
Causes de l'augmentation de la MetHb.....	57
Symptômes de la méthémoglobémie.....	58
Cyanose dans la méthémoglobémie.....	58
Shunt.....	60
Shunt d'intervalle de référence - exemple.....	60
Ratio ventilation / perfusion, espace mort et shunt.....	61
Pourquoi déterminer le shunt <i>F</i> ?.....	62
Quand faut-il déterminer le shunt <i>F</i> ?.....	63
Directives d'interprétation pour <i>F</i> Shunt chez les patients gravement malades équipés d'un cathéter pulmonaire.....	63
Causes de l'augmentation du <i>F</i> Shunt.....	63
Symptômes associés à une augmentation du <i>F</i> Shunt.....	64
État acido-basique.....	65
Le graphique Siggard-Andersen acido-basique.....	66
Définition des termes utilisés dans l'interprétation de l'état acido-basique.....	68
Organigramme acide-base.....	71
pH.....	72
Intervalle de référence pH - exemples.....	72
Pourquoi mesurer le pH?.....	72
Quand doit-on pH ($p\text{CO}_2$ et HCO_3) être mesuré?.....	73
Causes des perturbations acido-basiques.....	74
Symptômes de troubles acido-basiques.....	74
Interprétation clinique.....	75
pH du cuir chevelu fœtal et pH du cordon ombilical.....	76
pH dans le liquide pleural.....	77
Pression partielle de dioxyde de carbone - $p\text{CO}_2$.....	78
Intervalle de référence $p\text{CO}_2$ - exemples.....	78
Signification physiologique de $p\text{CO}_2$	78
Pourquoi mesurer la $p\text{CO}_2$?.....	79

Quand doit-on $p\text{CO}_2$ (pH et HCO_3) être mesuré?.....	79
Causes de l'augmentation de $p\text{CO}_2$	80
Causes de la diminution de $p\text{CO}_2$	80
Symptômes liés au déséquilibre $p\text{CO}_2$	81
Symptômes d'augmentation et de diminution de $p\text{CO}_2$	81
Interprétation clinique.....	82
Bicarbonate - HCO_3	83
Intervalle de référence HCO_3 - exemples.....	84
Signification physiologique de l' HCO_3	84
Pourquoi mesurer l' HCO_3 ?.....	85
Quand doit HCO_3 (pH et $p\text{CO}_2$) être mesuré?.....	85
Interprétation clinique.....	86
Causes de la diminution de l' HCO_3	86
Causes de l'augmentation de l' HCO_3	87
Symptômes liés à HCO_3 déséquilibre.....	87
La distinction entre HCO réel et standard ₃	87
Excédent de base - BE.....	89
Le concept de BE.....	89
Intervalle de référence cBase (Ecf) - exemples.....	89
Excédent de base réel (cBase (B) ou ABE).....	90
Excédent de base standard (c de base (Ecf) ou SBE).....	90
Pourquoi déterminer BE?.....	91
Interprétation clinique.....	91
Causes d'un BE anormalement négatif.....	92
Causes d'un BE anormalement positif.....	93
Anion Gap - AG.....	94
Intervalle de référence AG - exemples.....	94
Concept et signification clinique de l'AG.....	94
Pourquoi déterminer l'AG?.....	96
Acidose métabolique et AG.....	96
Interprétation clinique.....	97
Causes de l'augmentation de l'AG.....	98
Causes de la diminution de l'AG.....	99

Potassium - K⁺	100
Intervalle de référence K ⁺ - exemples.....	100
Distribution et signification physiologique du potassium	100
Pourquoi mesurer le potassium?	102
Contrôle physiologique du liquide extracellulaire	
concentration de potassium	102
Causes de l'hypokaliémie	103
Symptômes de l'hypokaliémie.....	104
Causes de l'hyperkaliémie.....	104
Symptômes de l'hyperkaliémie	105
Sodium - Na⁺	106
Intervalle de référence Na ⁺ - exemples.....	106
Distribution et signification physiologique du sodium.....	106
Pourquoi mesurer le sodium?.....	107
Bilan sodique	107
Termes utilisés pour interpréter le sodium.....	108
Causes de l'hyponatrémie.....	109
Symptômes de l'hyponatrémie.....	109
Causes de l'hypernatrémie	110
Symptômes d'hypernatrémie	111
Remarque sur la pseudohypo- et la pseudohypernatrémie .	111
Chlorure - Cl⁻	112
Intervalle de référence Cl ⁻ - exemples.....	112
Distribution et signification physiologique du chlorure.....	112
Pourquoi mesurer le chlorure?.....	113
Bilan chlorure.....	113
Termes utilisés pour interpréter le chlorure.....	114
Causes de l'hypochlorémie et de l'hyperchlorémie.....	114
La valeur du chlorure dans l'enquête sur les perturbations	
acido-basiques.....	114
Causes de l'acidose «à haute AG»	115
Causes de l'acidose hyperchlorémique «normale-AG	
hyperchlorémique»	115

Perturbations acido-basiques associées à un chlorure	
anormal.....	115
Calcium ionisé - Ca²⁺	117
Intervalle de référence Ca ²⁺ - exemple	117
Distribution et signification physiologique du calcium.....	117
Pourquoi mesurer le calcium?	118
Régulation du calcium.....	118
Termes utilisés pour interpréter le calcium.....	120
Causes de l'hypocalcémie	120
Symptômes de l'hypocalcémie	121
Causes de l'hypercalcémie	121
Symptômes de l'hypercalcémie	122
Glucose	123
Intervalle de référence glucose - exemples	123
Signification physiologique de la régulation du glucose et de la	
glycémie	123
Pourquoi mesurer le glucose dans le sang / plasma?	126
Quand le glucose doit-il être mesuré?.....	127
Hyperglycémie et diabète.....	127
L'hyperglycémie et les personnes gravement malades	127
Causes de l'hyperglycémie.....	128
Symptômes d'hyperglycémie.....	128
Hypoglycémie	129
Causes de l'hypoglycémie	129
Symptômes d'hypoglycémie.....	130
Hypoglycémie et nouveau-nés	130
Les causes d'hypoglycémie chez les nouveau-nés	
comprennent	131
Lactate	132
Intervalle de référence lactate - exemples.....	132
Signification physiologique du lactate.....	132
Pourquoi mesurer le lactate?.....	134
Quand doit-on mesurer le lactate?	135

Interprétation clinique.....	135
L- et D-lactate.....	137
Bilirubine.....	138
Intervalle de référence bilirubine - exemples.....	138
Métabolisme de la bilirubine.....	138
Types de bilirubine retrouvés dans le plasma.....	140
Pourquoi mesurer la bilirubine?.....	140
Quand la bilirubine doit-elle être mesurée?.....	141
Interprétation des valeurs de bilirubine.....	141
Classification physiologique de la jaunisse.....	142
Ictère physiologique des nouveau-nés.....	143
Traitement de l'hyperbilirubinémie / de la jaunisse chez les nouveau-nés.....	144
Limites d'action pour le traitement des nouveau-nés atteints de jaunisse?.....	144
Créatinine.....	146
Intervalle de référence créatinine - exemples.....	146
Biochimie et physiologie de la créatinine.....	146
Pourquoi mesurer la créatinine?.....	147
Quand la créatinine doit-elle être mesurée?.....	148
Interprétation clinique.....	149
Comment la créatinine est-elle utilisée pour diagnostiquer et stadifier l'AKI?.....	150
Comment la créatinine / DFG est-elle utilisée pour diagnostiquer et stadifier l'IRC?.....	151
Symptômes de la maladie rénale chronique.....	151
Causes de la CKD.....	152
Médicaments néphrotoxiques.....	153
Estimation du taux de filtration glomérulaire.....	154
Estimation des équations du DFG recommandées par NKDEP.....	156
Troponines cardiaques - cTnI et cTnT.....	158
Signification physiologique de la troponine.....	158

Troponines cardiaques et infarctus du myocarde.....	159
Quand mesurer la cTnI / cTnT.....	160
Indications cliniques de la prescription d'un dosage de cTnI ou de cTnT.....	161
Définition d'un résultat de troponine positif.....	162
Taux de troponine chez les patients souffrant d'IM.....	166
Causes non liées à l'IM de l'augmentation du cTnI et du cTnT.....	166
Peptides natriurétiques - BNP et NT-proBNP.....	168
BNP et NT-proBNP - physiologie de base.....	168
Prélèvement d'échantillons pour BNP et NT-proBNP.....	170
BNP et NT-proBNP chez les individus en bonne santé.....	171
BNP et NT-proBNP pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque.....	172
L'utilisation pronostique de BNP et NT-proBNP en HF.....	175
D-dimère.....	177
Que sont les D-dimères?.....	177
D-dimères et thromboembolie veineuse (TEV).....	178
Causes de l'augmentation du D-dimère non associée à la VTE.....	179
Pourquoi mesurer les D-dimères?.....	180
Utilité clinique du test D-dimères non limitée à la TEV.....	182
Quand le test D-dimère doit-il être envisagé?.....	182
Interprétation des résultats des tests D-dimères.....	183
Protéine C-réactive - CRP.....	185
Physiopathologie de base.....	185
Valeurs de référence CRP - qu'est-ce qui est normal?.....	186
La distinction entre les mesures CRP et hsCRP.....	186
Causes associées à une augmentation de la CRP.....	187
Utilité clinique de la CRP.....	188
Gonadotrophine chorionique humaine - hCG.....	190
hCG et ses variantes.....	190
Physiologie de base - grossesse et hCG.....	192

Valeurs de référence hCG du plasma.....	194
hCG dans le diagnostic précoce de la grossesse et de la fausse couche précoce	195
Utilisation de l'hCG pour diagnostiquer une grossesse extra-utérine.....	196
Rôle de surveillance de l'hCG après une fausse couche et une grossesse extra-utérine.....	196
Causes de l'augmentation de l'hCG en dehors de la grossesse.....	197
Références.....	199

Statut d'oxygène

La vie dépend de l'apport continu d'oxygène, présent dans l'air inspiré, aux cellules tissulaires. Ceci est réalisé par l'action synergique des systèmes respiratoire et cardiovasculaire dans un processus marqué par trois événements séquentiels:

- Absorption d'oxygène dans le sang à partir de l'air alvéolaire dans les poumons
- Transport/distribution d'oxygène dans le sang des poumons aux tissus
- Libération d'oxygène du sang vers les tissus

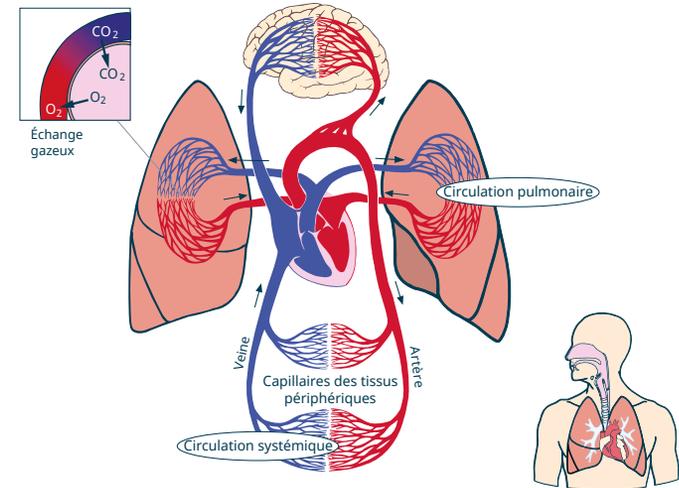


Figure 1: Le flux sanguin à travers la circulation pulmonaire et systémique.

Le cœur pompe le sang désoxygéné dans la circulation pulmonaire et le sang oxygéné dans la circulation systémique (Fig.1). Dans le

circuit pulmonaire, le sang veineux riche en dioxyde de carbone (CO_2) et pauvre en oxygène (O_2) s'écoule du ventricule droit du cœur vers les poumons. Dans les capillaires alvéolaires des poumons, où se produit un échange gazeux pulmonaire, le dioxyde de carbone se diffuse du sang vers les alvéoles et l'oxygène se diffuse des alvéoles vers le sang. Le sang artériel maintenant oxygéné s'écoule des poumons vers l'oreillette gauche du cœur et en avant via le ventricule gauche et la circulation systémique vers les tissus périphériques. Ici, l'oxygène se diffuse du sang vers les cellules tissulaires et le dioxyde de carbone se diffuse des cellules tissulaires vers le sang. Le sang veineux désoxygéné retourne ensuite dans l'oreillette droite du cœur, complétant le circuit.

Les interactions dans la circulation pulmonaire et systémique sont plutôt complexes, et dans des conditions physiopathologiques modifiées, il peut être difficile de prédire les conséquences d'une absorption d'oxygène altérée, d'un transport d'oxygène altéré ou d'une libération d'oxygène altérée. Il est donc impératif d'évaluer les trois pour obtenir les informations nécessaires à une prise en charge adéquate des patients. La pression partielle d'oxygène ($p\text{O}_2$) peut être utilisée pour évaluer l'absorption d'oxygène. La teneur en oxygène (ctO_2) peut être utilisée pour évaluer le transport de l'oxygène. $p50$ peuvent être utilisés pour évaluer la capacité de libération d'oxygène.

Une description des paramètres mentionnés ci-dessous se trouve dans les sections suivantes de ce manuel.

Absorption d'oxygène

Dans le sang artériel, la pression partielle d'oxygène ($p\text{O}_2$) est le résultat de l'absorption d'oxygène par diffusion à travers la membrane alvéolaire-capillaire des poumons vers le sang. Ainsi, $p\text{O}_2$ (voir $p\text{O}_2$) est la clé paramètre pour l'évaluation de la consommation d'oxygène.

$p\text{O}_2$ du sang artériel est influencé par:

- Pression d'oxygène alvéolaire, qui peut être influencée par l'altitude, la fraction d'oxygène dans l'air inspiré ($F\text{O}_2(\text{I})$) et alvéolaire $p\text{CO}_2$
- Degré de shunt intra et extrapulmonaire ($F\text{Shunt}$)
- Capacité de diffusion du tissu pulmonaire

Transport / livraison d'oxygène

Une capacité de transport d'oxygène sanguin adéquate est nécessaire pour fournir suffisamment d'oxygène des poumons au tissu périphérique. Ainsi, la concentration totale d'oxygène dans le sang artériel, ctO_2 (voir ctO_2) est le paramètre clé pour évaluer le transport de l'oxygène. ctO_2 est influencé par:

- Concentration d'hémoglobine dans le sang (ctHb)
- Concentration de dyshémoglobines (COHb , MetHb)
- Pression artérielle en oxygène ($p\text{O}_2$)
- Saturation artérielle en oxygène ($s\text{O}_2$)

Oxygène livraison (DO_2) est le taux d'apport d'oxygène par le sang artériel aux organes et tissus. DO_2 est défini comme le produit du débit cardiaque (Q) et de la teneur en oxygène du sang artériel ($\text{ctO}_2(\text{a})$). Cette relation reflète l'importance synergique de Q et $\text{ctO}_2(\text{a})$ pour l'adéquation de l'oxygénation tissulaire, et souligne que l'apport d'oxygène dépend de la combinaison fonction du sang, du cœur et des poumons.

Libération d'oxygène

Pour utiliser l'oxygène transporté, il doit être libéré vers les tissus périphériques. Ainsi, l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine exprimée par $p50$ (voir $p50$) est le paramètre clé pour évaluer la capacité du sang artériel à libérer de l'oxygène vers les tissus périphériques. La libération d'oxygène dépend principalement:

- Pression d'oxygène artérielle et capillaire terminale
- La teneur en oxygène (ctO₂)
- Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène

Oxygénation lactate et tissulaire

Le lactate est présent en excès dans le sang, principalement en cas d'insuffisance d'oxygène dans les tissus pour soutenir le métabolisme cellulaire aérobie normal (voir lactate). Le lactate sanguin sert ainsi de marqueur de déséquilibre entre la demande tissulaire en oxygène et l'apport en oxygène. Une élévation du taux de lactate sanguin peut être causée par exemple par une hypoperfusion, une alimentation artérielle en oxygène gravement altérée ou une combinaison des deux.

En général, une concentration élevée ou croissante de lactate est un indicateur d'alerte précoce de l'oxygénation des tissus altérée, survenant avant d'autres signes de choc clinique ou de dysfonctionnement d'organes vitaux. La diminution ou la persistance de taux bas de lactate sanguin au cours d'une maladie grave est un indicateur d'amélioration de l'état du patient [1].

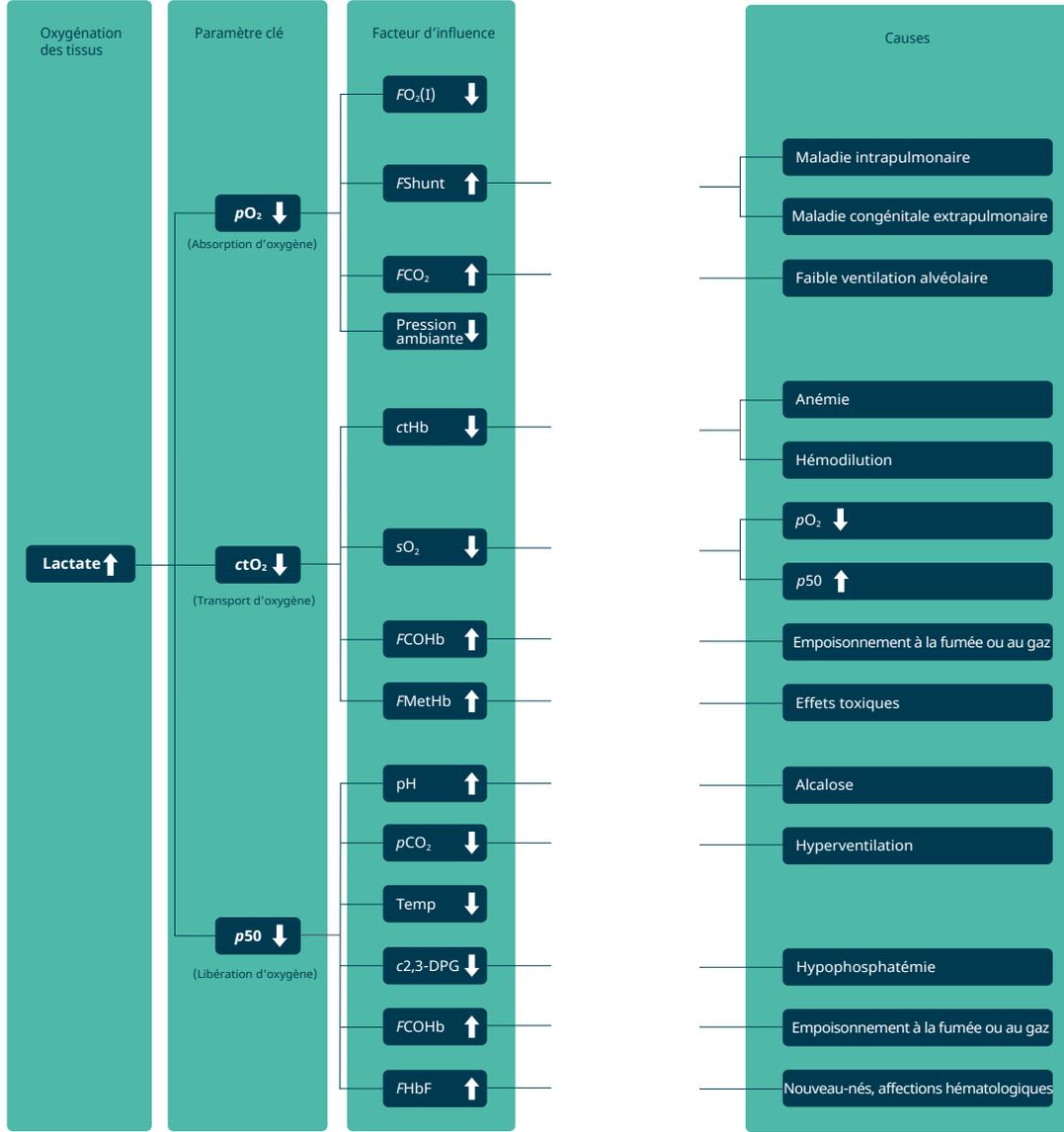


Figure 2: Organigramme du statut d'oxygène du patient. L'organigramme indique les variations lorsque la disponibilité en oxygène artériel est altérée ainsi que la façon dont les déviations des paramètres interagissent. : ↑ Valeur croissante. : ↓ Valeur décroissante. Adapté depuis plusieurs manuels et [2].

Description de l'organigramme

Les paramètres de l'organigramme (Fig.2) sont classés par ordre de priorité selon l'ordre d'évaluation. Pour rendre l'organigramme pratique dans la situation clinique, seuls les paramètres et les interactions les plus cliniquement pertinents sont inclus.

Les paramètres clés (pO_2 , ctO_2 , $p50$) ont la priorité la plus élevée, le niveau de priorité décroissant vers la droite. L'évaluation doit donc commencer par pO_2 . Si pO_2 est dans la plage normale, évaluez le paramètre clé suivant (ctO_2) et ainsi de suite.

Si le paramètre clé en cours d'évaluation s'écarte de la valeur attendue, regardez dans les colonnes à droite de ce paramètre. Trouvez les facteurs influençant le paramètre clé. Un ou plusieurs d'entre eux sont probablement à l'origine de la déviation.

Si le lactate est le premier paramètre à évaluer, et jugé trop élevé, l'étape suivante consistera à examiner les paramètres clés à droite pour trouver la cause possible de la concentration élevée de lactate.

Pour obtenir un tableau plus précis du statut d'oxygénation du patient, il est important que tous les paramètres impliqués dans l'absorption, le transport, l'apport et la libération d'oxygène soient évalués.

Pression partielle d'oxygène - pO_2

La quantité d'oxygène dans le sang est contrôlée par de nombreuses variables, par exemple la ventilation / perfusion. pO_2 est la pression partielle d'oxygène dans une phase gazeuse en équilibre avec le sang. pO_2 ne reflète qu'une petite fraction (1 à 2%) de l'oxygène total du sang dissous dans le plasma sanguin [3]. Les 98 à 99% restants de l'oxygène présent dans le sang sont liés à l'hémoglobine des érythrocytes.

pO_2 reflète principalement l'absorption d'oxygène dans les poumons.

Intervalle de référence pO_2 - exemples

Adulte/Enfant (wb, a)	kPa	mmHg
2 jours - 60 ans	11,0 - 14,4	83 - 108
> 60 ans	> 10,6	> 80
> 70 ans	> 9,3	> 70
> 80 ans	> 8,0	> 60
> 90 ans	> 6,65	> 50
Nouveau-né (wb, a)	kPa	mmHg
Naissance	1,1 - 3,2	8 - 24
5 à 10 minutes	4,4 - 10,0	33 - 75
30 minutes	4,1 - 11,3	31 - 85
1 heure	7,3 - 10,7	55 - 80
1 jour	7,2 - 12,7	54 - 95
Sang de cordon	kPa	mmHg
Artériel (a)	0,8 - 4,1	6 - 31
Veineux (v)	2,3 - 5,5	17 - 41

[4] wb: sang total; a: artériel

$pO_2(a)$ diminue à un rythme de $\sim 0,29$ kPa (2,2 mmHg) par décennie après l'âge de 40 ans [5].

Signification physiologique de pO_2

La vie dépend de l'apport continu d'oxygène aux cellules tissulaires, qui à son tour dépend de l'oxygénation continue du sang veineux dans les poumons. L'oxygène se diffuse vers le bas d'un gradient de pression d'un niveau relativement élevé (21,2 kPa (159 mmHg) au niveau de la mer) dans l'air inspiré, pour abaisser progressivement les niveaux dans les voies respiratoires, le gaz alvéolaire, le sang artériel, les capillaires et enfin la cellule / mitochondries, où le niveau le plus bas pO_2 (1 - 1,5 kPa (7,5 - 11,5 mmHg)) est observé. Cette diminution de pO_2 entre l'air inspiré et les mitochondries s'appelle la cascade d'oxygène (Fig.3). Le gradient de pression de la cascade d'oxygène est physiologiquement essentiel pour l'apport d'oxygène inspiré aux tissus, et une perturbation pathologique de la cascade, comme celle qui se produit lors de l'hypoventilation, peut entraîner une hypoxie tissulaire [6, 7].

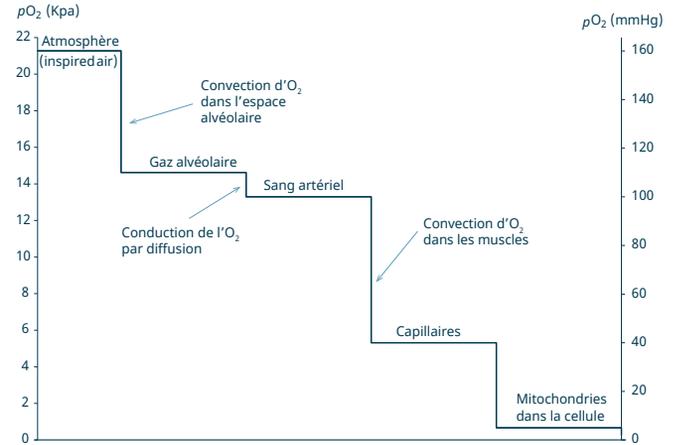


Figure 3: La cascade d'oxygène.

Bien que pO_2 ne représente qu'une très petite fraction de l'oxygène total (ctO_2) (voir ctO_2) étant transporté dans le sang artériel, il est très significatif car il est le déterminant majeur de la quantité d'oxygène lié à l'hémoglobine (voir sO_2) et donc la quantité totale d'oxygène transportée par le sang artériel et mise à la disposition des cellules tissulaires. La relation entre pO_2 et sO_2 est décrite par le courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (ODC) (Fig.4). Lorsque $pO_2(a)$ est supérieur à 10 - 11 kPa (75 - 83 mmHg), l'hémoglobine se lie à des quantités quasi maximales d'oxygène (c'est-à-dire $sO_2(a) > 95\%$). Cependant, si $pO_2(a)$ tombe en dessous de ~ 10 kPa (75 mmHg), il y a une nette diminution des O_2 et donc une forte baisse de la capacité de transport d'oxygène du sang. L'apport d'oxygène aux tissus est de plus en plus compromis lorsque $pO_2(a)$ tombe en dessous de ~ 10 kPa (75 mmHg), non pas principalement parce que $pO_2(a)$ est diminué, mais parce que l'hémoglobine transporte beaucoup moins d'oxygène.

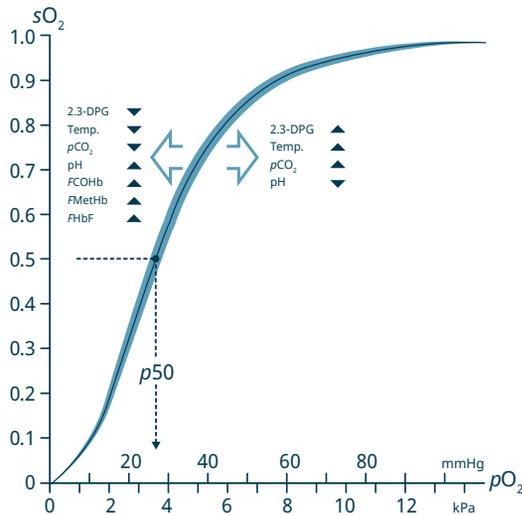


Figure 4: Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, y compris les facteurs étrangers déterminant le décalage gauche et droit. Pour plus d'informations sur l'ODC, consultez $p50$.

2,3-DPG: 2,3-diphosphoglycérate

Pourquoi mesurer la pO_2 ?

Le pO_2 est le reflet de l'absorption d'oxygène dans les poumons.

- Il s'agit du paramètre clé qui permet d'évaluer la bonne oxygénation du sang, c.-à-d. le transfert de l'oxygène environnemental des poumons (alvéoles) vers le sang (voir statut d'oxygène).
- Il fournit les moyens de diagnostiquer l'insuffisance respiratoire
- Il fournit les moyens de surveiller l'oxygénothérapie supplémentaire

Quand doit-on mesurer la pO_2 ?

La mesure de pO_2 est cliniquement utile pour le diagnostic, l'évaluation et le suivi des patients atteints d'une maladie respiratoire aiguë ou chronique grave ou d'une insuffisance respiratoire due à des affections autres que maladie respiratoire (par exemple, traumatisme cérébral ou thoracique, surdosage médicamenteux).

Interprétation clinique

Termes utilisés dans l'interprétation

L'hypoxémie est une diminution de la teneur en oxygène (voir ctO_2) dans le sang (Tableau I). Il existe deux causes principales: une altération de l'oxygénation du sang dans les poumons et une anémie. Le premier est évident comme une diminution de pO_2 et le second est évident comme une diminution de l'hémoglobine. Il est important de se rendre compte que, bien que l'hypoxémie est habituellement associée à une diminution de pO_2 , il peut se produire, par exemple, chez des patients souffrant d'anémie sévère, d'intoxication au monoxyde de carbone et de méthémoglobinémie, malgré un pO_2 [8, 9] normal.

L'hypoxie [10] fait référence à l'état potentiellement mortel dans lequel l'apport d'oxygène aux cellules tissulaires n'est pas suffisant pour maintenir un métabolisme aérobie normal. Les cellules tissulaires affectées produisent un excès d'acide lactique, ce qui entraîne une augmentation des taux de lactate dans le sang et une acidose métabolique (voir lactate). Quatre types d'hypoxie sont reconnus; elles sont:

Hypoxie hypoxémique: Mécanisme d'oxygénation défectueux dans les poumons, entraînant une teneur insuffisante en oxygène dans le sang ($ctO_2(a)$) est faible en raison d'un faible $pO_2(a)$

Hypoxie ischémique: Transport insuffisant d'oxygène vers les tissus, en raison d'un flux sanguin insuffisant

Hypoxie anémique: Teneur en oxygène insuffisante dans le sang en raison d'une diminution de la quantité d'hémoglobine capable de transporter l'oxygène

Hypoxie histotoxique: Mauvaise utilisation de l'oxygène par les tissus

Quel que soit le mécanisme, il peut, s'il est suffisamment sévère, entraîner une anoxie (arrêt de l'apport d'oxygène) et la mort des cellules tissulaires. L'infarctus du myocarde est un exemple d'hypoxie tissulaire locale potentiellement mortelle causée non pas par une hypoxémie, mais par une ischémie, due à une thrombose d'une artère coronaire [11].

L'hyperoxémie est augmentée pO_2 dans le sang, c'est-à-dire $pO_2(a) > 16,0$ kPa (120 mmHg) (Tableau I). Cela ne peut se produire que dans un cadre clinique avec administration d'oxygène supplémentaire. Cela peut entraîner une hyperoxie (augmentation de la teneur en oxygène dans les tissus). L'hyperoxie peut être associée à la toxicité de l'oxygène; les nouveau-nés prématurés sont particulièrement vulnérables aux effets toxiques de l'oxygène [12].

L'insuffisance respiratoire est l'incapacité des poumons à effectuer correctement les échanges gazeux pulmonaires. Il est défini par $pO_2(a) < 8$ kPa (60 mmHg). En dessous du degré d'hypoxémie que représente ce niveau, le risque d'hypoxie augmente, même si le débit cardiaque n'est pas compromis. Ce degré d'hypoxémie déclencherait généralement la prescription d'une thérapie d'oxygène supplémentaire pour assurer une oxygénation adéquate des tissus. (voir CO_2 définition de l'insuffisance respiratoire de type I et de type II).

Durée	$pO_2(a)$		$sO_2(a)$
	kPa	mmHg	approximatif %
Normoxémie	10,6	80	~96
	13,3	100	~98
Hypoxémie (légère)	9,3	70	~94
Hypoxémie (modérée)	8,0	60	~91
Hypoxémie (sévère)	6,0	45	~80
Hyperoxémie	16,0	120	~98
Hyperoxémie (marquée)	20,0	150	~99 - 100

TABLEAU I: Présentation des valeurs de $pO_2(a)$ et de $sO_2(a)$ correspondantes qui caractérisent l'oxygène sanguin normal (normoxémie), l'hypoxémie et l'hyperoxémie [11]. a: artériel

Causes de l'hypoxémie [13]

- Causes mécaniques (p. Ex. Obstruction des voies respiratoires, traumatisme thoracique)
- Maladies neuromusculaires (ex: syndrome de Guillain-Barré, myasthénie grave)
- Médicaments qui dépriment le centre respiratoire (p. Ex. Opioides)

- Pneumonie
- Embolie pulmonaire
- Œdème pulmonaire
- Asthme aigu
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)
- Maladie pulmonaire (p. Ex. Fibrose)
- Pneumothorax

Symptômes associés à l'hypoxémie [14]

- Essoufflement avec un effort minimal
- Essoufflement / difficulté à respirer / détresse respiratoire (dyspnée)
- Augmentation de la fréquence respiratoire (tachypnée)
- Cyanose
- Ailes du nez
- Respiration sifflante / crépitements à l'auscultation
- Augmentation de la transpiration (diaphorèse)
- Confusion, désorientation, somnolence
- Coma
- Diminution de SpO_2 (mesurée par oxymétrie de pouls)
- Augmentation du nombre de globules rouges (polyglobulie) avec hypoxémie chronique prolongée

Causes de l'hyperoxémie

Oxygénothérapie et pO_2

Trop d'oxygène peut être toxique, provoquant des lésions endothéliales dans les poumons et d'autres tissus. Une augmentation de pO_2 ne peut se produire que si la fraction d'oxygène inspiré ($FO_2(I)$) et donc pO_2 d'air alvéolaire est augmenté. La seule cause clinique d'augmentation de $pO_2(a)$ est l'oxygénothérapie supplémentaire [15].

Au niveau de la mer $FO_2(I)$ de l'air ambiant est de 21%. Selon le mode d'administration, l'oxygénothérapie est associée à $FO_2(I)$ jusqu'à 100% (oxygène pur). L'oxygénothérapie pose un problème pour interpréter pO_2 , c'est-à-dire pour décider si le pO_2 est suffisamment élevé pour l'augmentation de $FO_2(I)$. Une règle empirique utile est que la différence entre $FO_2(I)$ (%) et pO_2 mesuré en kPa ne doit pas dépasser 10 [16]. Si cette différence est significativement supérieure à 10, l'oxygénation est altérée.

Exemple

Prenons l'exemple de deux patients adultes recevant une oxygénothérapie qui fournit un $FO_2(I)$ de 30%. La $pO_2(a)$ du premier patient est de 13 kPa et la $pO_2(a)$ du deuxième patient est de 22 kPa. En utilisant la règle empirique, il est clair que le premier patient a une oxygénation altérée malgré la normale $pO_2(a)$. Le deuxième patient ne le fait pas; ce patient $pO_2(a)$ est suffisamment élevé pour l'administration d'oxygène.

Hémoglobine - Hb

La concentration d'hémoglobine totale (ctHb) dans le sang comprend l'oxyhémoglobine (cO₂Hb), désoxyhémoglobine (cHHb), ainsi que les espèces d'hémoglobine dysfonctionnelles incapables de se lier à l'oxygène: la carboxyhémoglobine (cCOHb) (voir COHb), la méthémoglobine (cMetHb) (voir MetHb) et la sulfhémoglobine (cSulfHb). Donc:

$$\text{ctHb} = \text{cO}_2\text{Hb} + \text{cHHb} + \text{cCOHb} + \text{cMetHb} + \text{cSulfHb}$$

Le sulfHb rare n'est pas inclus dans lectHb rapporté dans la plupart des oxymètres.

Intervalle de référence Hb - exemples

	mmol/L	g/dL
Mâle adulte	8,4 - 10,9	13,5 - 17,5
Femme adulte	7,1 - 9,6	11,4 - 15,5
Enfant	6,8 - 8,7	11,0 - 14,0
Nouveau-né (à la naissance)	8,7 - 14,9	14,0 - 24,0

[17]

Hémoglobine: La structure et la fonction

Une petite quantité (<2%) de l'oxygène transporté dans le sang est dissoute dans le plasma sanguin, mais la majeure partie (>98%) est transportée liée à l'hémoglobine protéique contenue dans les érythrocytes. La molécule d'hémoglobine (~280 millions par érythrocyte) est composée de quatre chaînes polypeptidiques,

la partie «globine» de la molécule. Chacune de ces chaînes a une molécule à anneau plat attachée appelée hème. Au centre de chaque groupe hème se trouve un atome de fer à l'état ferreux (Fe²⁺) [18] qui forme une liaison réversible avec une molécule d'oxygène [19] entraînant un changement structural de la molécule d'hémoglobine, augmentant ainsi l'affinité des hémoglobines pour l'oxygène sur les sites de liaison restants. Chaque molécule d'hémoglobine a la capacité de lier jusqu'à quatre molécules d'oxygène et peut, en théorie, être saturée à 0, 25, 50, 75 ou 100% en oxygène. La liaison de l'hémoglobine avec l'oxygène (voir sO₂) se produit dans les capillaires pulmonaires, de sorte que le sang sortant des poumons et dans tout le système artériel est normalement saturé à près de 100% en oxygène. Chaque gramme d'hémoglobine peut transporter jusqu'à 1,34 mL d'oxygène. En supposant une concentration d'hémoglobine normale de 150 g/L et une sO₂ de 98%, la capacité de transport d'oxygène de l'hémoglobine dans le sang artériel est de (1,34 × 0,98 × 150) ~200 mL O₂/L de sang. En raison de la faible solubilité de l'oxygène dans l'eau, un maximum de 3 mL de O₂/L de sang peut être transporté dissous dans le plasma sanguin. Ainsi, l'hémoglobine augmente la capacité de transport d'oxygène du sang d'environ 3 à ~200 mL O₂/L de sang, et l'oxygénation des cellules tissulaires dépend essentiellement du maintien d'une quantité adéquate d'hémoglobine dans le sang.

Pour des individus par ailleurs en bonne santé, la valeur critique ctHb en dessous de laquelle une hypoxie tissulaire (anémique) se produit inévitablement est <3,1 mmol/L (5,0 g/dL) [20]; cette ctHb critique est plus élevée chez les personnes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou respiratoire qui limite leur capacité à compenser une diminution de ctHb [20].

Dans les tissus, les conditions de la microvasculature (pH, pCO₂, température, etc.) favorisent la libération d'oxygène de O₂Hb à cellules, de sorte que le sang veineux revenant des tissus vers les

poumons contient généralement de l'hémoglobine ~ saturée à 75% en oxygène (ctHb dans le sang veineux comprend ~75% O₂Hb et ~25% HHb) [21].

En plus de sa principale fonction de transport d'oxygène, l'hémoglobine joue un rôle mineur dans le transport du dioxyde de carbone (CO₂) dans le sang [22]. HHb peut également se lier aux ions hydrogène et cette action tampon détermine le rôle de l'hémoglobine dans le maintien du pH du sang dans les limites normales.

Dyshémoglobine

Environ 1 à 3% de lactHb mesurée est incapable de transporter de l'oxygène reflétant la présence de traces de COHb (voir COHb) et MetHb (voir MetHb). Ce manque de fonction se reflète dans leur nom collectif: Les dyshémoglobines [8, 9]. Étant donné que la MetHb et la COHb constituent normalement moins de 3% de ctHb chez les individus en bonne santé, leur effet sur la capacité de transport d'oxygène de l'hémoglobine est minime. Cependant, une augmentation pathologique de la MetHb ou de la COHb diminue la capacité de transport d'oxygène du sang. Si cette augmentation est suffisamment sévère, la réduction résultante de la capacité de transport d'oxygène du sang et l'hypoxie tissulaire concomitante sont potentiellement mortelles. Une ctHb normale indique que la capacité de transport d'oxygène du sang est suffisante pour satisfaire la demande tissulaire en oxygène; ce n'est pas le cas si les dyshémoglobines sont augmentées.

Pourquoi mesurer la ctHb?

- Il permet le diagnostic de l'anémie et l'évaluation de sa gravité
- C'est un paramètre nécessaire pour calculer la concentration de la teneur totale en oxygène dans le sang (voir ctO₂) et ainsi évaluer le risque d'hypoxie tissulaire

- C'est le principal indice pour évaluer le besoin clinique de transfusion de globules rouges

Causes de la diminution de ctHb

L'anémie est le syndrome clinique qui résulte d'une diminution de ctHb. Un diagnostic d'anémie est observé chez la femme si ctHb <7,1 mmol/L (11,4 g/dL) et chez l'homme si ctHb <8,3 mmol/L (13,4 g/dL) [17].

Les nombreuses causes de l'anémie comprennent:

- Perte de sang (hémorragie)
- Carence en fer
- Carence en vitamine B12 et / ou en acide folique
- Augmentation de la destruction des globules rouges (anémie hémolytique)
- Maladie inflammatoire chronique, cancer, maladie rénale chronique
- Altération de la production d'érythrocytes dans la moelle osseuse (anémie aplasique, leucémie)
- Prématurité (un facteur de risque majeur d'anémie pendant la période néonatale)
- Hémoglobinopathies (par exemple anémie falciforme ou thalassémie)

Symptômes d'une diminution de la ctHb

Le principal effet pathologique de l'anémie est une diminution de l'apport d'oxygène aux cellules tissulaires et un risque d'hypoxie tissulaire (hypoxie anémique), mais la mesure dans laquelle cela provoque des symptômes dépend de plusieurs facteurs [17], dont:

Gravité de l'anémie: Les patients présentant une anémie légère (ctHb >6,2 mmol/L (10,0 g/dL)) ne présentent généralement aucun symptôme, mais une anémie sévère (ctHb <3,7 mmol/L (6,0 g/dL)) est presque toujours symptomatique

Maladie coexistante: La réponse physiologique (compensatoire) normale à l'anémie, qui garantit, dans la mesure du possible, l'apport continu d'oxygène aux tissus malgré une diminution de ctHb, dépend du fonctionnement des systèmes respiratoire et cardiovasculaire

Les personnes atteintes de maladies respiratoires et / ou cardiovasculaires coexistantes sont particulièrement vulnérables aux effets de l'anémie et plus susceptibles de manifester des symptômes.

Les symptômes comprennent:

- Pâleur
- Augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie), palpitations
- Essoufflement, en particulier à l'effort
- Fatigue et léthargie
- Vertiges, évanouissements
- Maux de tête

Causes de l'augmentation de ctHb

L'hémoglobine à des niveaux supérieurs à la normale peut être observée chez les personnes vivant à haute altitude [23].

Les autres causes peu fréquentes sont:

- Polycythémie vera
- Maladie pulmonaire chronique (par exemple emphysème)
- Certaines tumeurs
- Déshydratation
- Abus de drogues (par exemple, érythropoïétine (EPO) par les athlètes)
- Fumeur

Symptômes d'une augmentation de ctHb

- La faiblesse
- Fatigue
- Mal de crâne
- Démangeaison
- Des ecchymoses
- Douleur articulaire
- Vertiges
- Douleur abdominale
- Essoufflement
- Une toux chronique
- Troubles du sommeil (apnée du sommeil)
- Vertiges
- Mauvaise tolérance à l'exercice

Saturation en oxygène - sO_2

La saturation en oxygène (sO_2) est le rapport entre la concentration d'oxyhémoglobine et la concentration d'hémoglobine fonctionnelle (c'est-à-dire l'oxyhémoglobine (O_2Hb) et la désoxyhémoglobine (Hb) capable de transporter de l'oxygène. Ainsi [24]:

$$sO_2\% = \frac{cO_2Hb}{cO_2Hb + cHb} \times 100$$

Le sO_2 reflète l'utilisation de la capacité de transport d'oxygène actuellement disponible.

Dans le sang artériel, 98 à 99% de l'oxygène sont transportés dans les érythrocytes liés à l'hémoglobine. Le 1 à 2% restant de l'oxygène transporté dans le sang est dissous dans le plasma sanguin - il s'agit de la partie rapportée comme pression partielle d'oxygène (pO_2) [6]. (Voir pO_2)

Intervalle de référence sO_2 - exemples

Adulte/enfant (wb, a):	94 - 98%
Nouveau-né (wb, a):	40 à 90%

[4] wb: sang total, a: artériel

Des sO_2 de moins de 80% chez les adultes sont considérés comme menaçant le soulèvement [25].

Contexte physiologique - sO_2

Chaque molécule d'hémoglobine peut se lier à un maximum de quatre molécules d'oxygène pour former O_2Hb (voir Hb, O_2Hb). La

fonction de distribution d'oxygène de l'hémoglobine, c'est-à-dire sa capacité à «absorber» l'oxygène dans la microvascularisation des poumons, à le transporter dans le sang artériel et à le «libérer» dans la microvascularisation des cellules tissulaires, est rendue possible par une modification réversible de la structure de l'hémoglobine qui modifie son affinité pour l'oxygène (voir Hb) [18]. Un facteur important qui détermine l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est le pO_2 du sang. La relation entre pO_2 et sO_2 est décrite par le courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (ODC) (Fig.5), qui révèle en substance que plus le pO_2 , plus l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est élevée, évidente comme une augmentation sO_2 [21].

Le niveau de pO_2 est le plus élevé dans le sang artériel dans les poumons en raison de la diffusion de l'inspiration oxygène à travers la membrane alvéolaire des alvéoles au sang (Fig.3). Par conséquent, l'hémoglobine a ici la plus forte affinité pour l'oxygène, et elle se lie rapidement à l'oxygène, ce qui entraîne une hémoglobine saturée à 100% (~ $sO_2(a)$) due au sang de la veine thésésienne. En revanche dans les tissus, où pO_2 est plus faible, l'hémoglobine a une affinité réduite pour l'oxygène, ce qui entraîne la libération d'oxygène vers les cellules tissulaires. Les sO_2 du sang veineux ($sO_2(v)$) le retour des tissus vers les poumons est par conséquent diminué (~75%) [21]. Illustré sur la Fig.5.

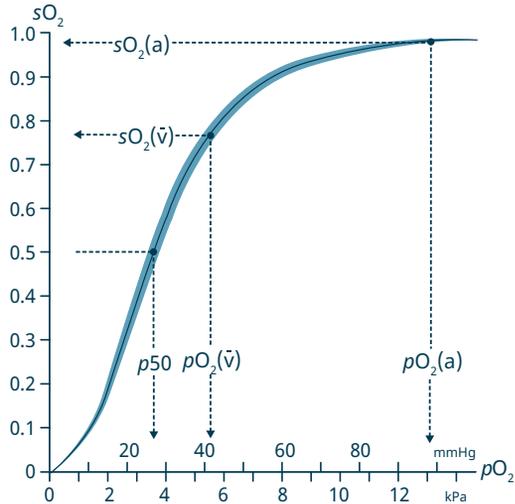


Figure 5: Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Pour plus d'informations sur l'ODC, consultez $p50$

a: artériel; v: veineux

Pourquoi mesurer la sO_2 ?

sO_2 avec pO_2 fournit les moyens d'évaluer l'oxygénation du sang. En raison de la forme sigmoïdale de l'ODC, sO_2 est moins informatif que pO_2 , lorsque le sang est suffisamment oxygéné. Dans la partie plate supérieure de la courbe, de grands changements de pO_2 se reflètent dans des changements beaucoup plus petits de sO_2 . En effet, en cas d'hyperoxémie (voir pO_2) sO_2 peut atteindre 100% et tout oxygène supplémentaire ne sera que l'oxygène dissous dans le plasma sanguin. Ici pO_2 restera le seul moyen d'évaluer l'oxygénation du sang.

sO_2 est un déterminant majeur de la teneur totale en oxygène (voir ctO_2).

sO_2 est un paramètre utile pour la surveillance supplémentaire. Oxygénothérapie.

Quand doit-on mesurer la sO_2 ?

La mesure de sO_2 est cliniquement utile pour le diagnostic, l'évaluation et le suivi des patients atteints d'une maladie respiratoire aiguë ou chronique grave ou d'une insuffisance respiratoire due à des affections autres que maladie respiratoire (par exemple, traumatisme cérébral ou thoracique, surdosage médicamenteux).

Les principales causes d'altération sO_2 sont identiques à celles de pO_2 , $ctHb$ ou ctO_2 (voir pO_2).

Causes de la diminution des sO_2

Une diminution de sO_2 indique que la consommation d'oxygène est altérée et peut être le résultat de [14]:

- Causes mécaniques (p. Ex. Obstruction des voies respiratoires,

traumatisme thoracique)

- Maladies neuromusculaires (ex: syndrome de Guillain-Barré, myasthénie grave)
- Médicaments qui dépriment le centre respiratoire (p. Ex. Opioïdes, héroïne, morphine)
- Pneumonie sévère
- Embolie pulmonaire
- Œdème pulmonaire
- Asthme aigu
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)
- Maladie pulmonaire (p. Ex. Fibrose)
- Pneumothorax
- Cardiopathie congénitale cyanotique

Symptômes associés à une diminution des sO₂

Les symptômes associés à l'hypoxémie et à l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner une mesure sO₂ comprennent [14]:

- Essoufflement avec un effort minimal
- Essoufflement / difficulté à respirer / détresse respiratoire (dyspnée)
- Augmentation de la fréquence respiratoire (tachypnée)
- Cyanose
- Ailes du nez
- Respiration sifflante / crépitements à l'auscultation
- Augmentation de la transpiration (diaphorèse)
- Confusion, désorientation, somnolence
- Coma
- Augmentation du nombre de globules rouges (polyglobulie) avec hypoxémie chronique prolongée

Trois méthodes d'évaluation des sO₂ chez les patients gravement malades

sO₂ peuvent être déterminés de trois manières: Oxymétrie de pouls (SpO₂), calculée à partir de pO₂, ou mesuré directement sur les analyseurs des gaz du sang. Pour les patients gravement malades, plusieurs études ont démontré l'importance d'utiliser des sO₂ mesurés plutôt que SpO₂ ou calculés sO₂ pour éviter de maltraiter ces patients [26, 27, 28, 31]. La mesure sO₂ est préférable dans les calculs, tels que le shunt et l'oxygène contenu pour limiter les erreurs d'importance critique pouvant résulter des sO₂ [29, 30] calculés. Parmi les patients en soins intensifs qui présentent un risque élevé d'hypoxie tissulaire, que ce soit en raison d'une insuffisance pulmonaire, d'une décompensation cardiaque, d'un transport d'oxygène inadéquat ou de perturbations au niveau cellulaire, une mesure précise de sO₂ est essentiel pour planifier la thérapie [32, 33]. La directive du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [24] indique pour la sO₂ calculée par des analyseurs de gaz du sang:

«Des erreurs cliniquement significatives peuvent résulter de l'incorporation d'une telle valeur estimée pour sO₂ dans d'autres calculs comme la fraction de shunt, ou en supposant que la valeur obtenue est équivalente à l'oxyhémoglobine fractionnaire.»

Oxyhémoglobine - O₂Hb

FO₂Hb est la fraction de l'hémoglobine totale (ctHb) présente sous forme d'oxyhémoglobine (O₂Hb). Par convention, la fraction est exprimée en pourcentage (%). Ainsi [24]:

$$\text{O}_2\text{Hb}\% = \frac{c\text{O}_2\text{Hb}}{c\text{O}_2\text{Hb} + c\text{HHb} + c\text{MetHb} + c\text{COHb}} \times 100$$

où

- cO₂Hb = concentration d'oxyhémoglobine
- cHHb = concentration de désoxyhémoglobine
- cMetHb = concentration de méthémoglobine
- cCOHb = concentration de carboxyhémoglobine

Le O₂Hb reflète principalement la capacité potentielle de transport de l'oxygène.

Intervalle de référence O₂Hb - exemple

Adulte (wb):	90 - 95%
--------------	----------

[4] wb: sang total

Qu'est-ce que O₂Hb?

Le processus de délivrance d'oxygène commence dans la microvascularisation des poumons où l'oxygène inspiré se diffuse dans les érythrocytes et se lie rapidement à l'hémoglobine; le produit de cette liaison est O₂Hb. Le sang, maintenant oxygéné - avec O₂Hb comprenant pratiquement la totalité (~97%) de l'hémoglobine qu'il contient, quitte les poumons. Dans la microvascularisation des tissus, de l'oxygène est libéré vers les tissus à partir de O₂Hb. En pratique, seulement environ 25% de l'oxygène lié à l'hémoglobine dans le sang

artériel est normalement extrait par les tissus, de sorte que le sang veineux renvoyé des tissus vers les poumons contient à la fois HHb et O₂Hb, bien que comparé à sang artériel la quantité d'O₂Hb est diminuée et la quantité de HHb est augmentée.

Causes de la diminution de la FO₂Hb

En l'absence d'anémie, une HbFO₂ normale est une preuve objective d'une oxygénation sanguine adéquate; cela implique que l'oxygène de l'air inspiré diffuse à un rythme adéquat des poumons au sang. Il est également prouvé que les dyshémoglobines, la COHb et la MetHb, sont présentes dans les intervalles de référence normaux.

Une diminution de l'HbFO₂ se produit si le passage de l'oxygène des poumons au sang est altéré. Les causes sont identiques à celles conduisant à une diminution pO₂ (voir pO₂).

Une diminution de l'HbFO₂ peut également résulter d'une augmentation des taux de dyshémoglobine. Des taux élevés de dyshémoglobine peuvent entraîner une anémie efficace, malgré l'absence de réduction de la concentration totale d'hémoglobine (voir Hb). Les causes peuvent être:

- Empoisonnement au monoxyde de carbone
- Méthémoglobinémie d'origine médicamenteuse / chimique
- Méthémoglobinémie héréditaire
- Maladie de l'hémoglobine M

FO₂Hb versus saturation en oxygène (sO₂)

FO₂Hb est une mesure de la quantité de capacité de transport d'oxygène du sang artériel utilisée et partage en ce sens une similitude avec un autre paramètre, sO₂ (voir sO₂). Les deux paramètres peuvent être confondus car sO₂ est parfois appelé à tort

FO_2Hb [34]. Par conséquent, il est important de souligner la distinction entre les deux paramètres. sO_2 est le rapport de la concentration de O_2Hb à la concentration de hémoglobine fonctionnelle (c'est-à-dire $O_2Hb + HHb$), alors que FO_2Hb est le rapport de la concentration d' O_2Hb à la concentration totale d'hémoglobine, qui comprend à la fois les espèces d'hémoglobine fonctionnelles et non fonctionnelles (c'est-à-dire $O_2Hb + HHb + COHb + MetHb$). Ce n'est qu'en l'absence de dyshémoglobines, la $COHb$ (voir $COHb$) et la $MetHb$ (voir $MetHb$), sO_2 serait égal à FO_2Hb . Étant donné que les dyshémoglobines sont normalement présentes en petites quantités et constituent moins de 3% de l'hémoglobine totale, sO_2 et FO_2Hb ne diffèrent que d'un faible degré (cliniquement insignifiant) chez les individus en bonne santé et la plupart des pathologies, avec sO_2 étant légèrement (1 - 3%) plus élevé que FO_2Hb . Les pathologies associées à une augmentation de la $COHb$ ou de la $MetHb$ entraîneront bien sûr une réduction marquée de FO_2Hb mais laissent sO_2 inchangé. Un faible sO_2 indique que la consommation d'oxygène peut être améliorée, alors qu'une faible FO_2Hb , si accompagnée des *Onormaux*₂, justifie des investigations plus approfondies, par exemple de la $MetHb$ et de la $COHb$. Même FO_2Hb a une définition analytique claire, elle n'a pas de signification physiologique claire et est un paramètre moins spécifique que sO_2 [34].

Teneur en oxygène - ctO₂

La concentration d'oxygène total (ctO₂) est la quantité totale d'oxygène dans le sang et est la somme de l'oxygène dissous dans le plasma sanguin et celle liée à l'hémoglobine. ctO₂ est également désigné sous le nom teneur en oxygène. C'est un paramètre calculé dérivé de la pression partielle d'oxygène (pO_2), de la saturation en oxygène (sO_2) et l'hémoglobine totale dans le sang (ctHb) où les dyshémoglobines (carboxyhémoglobine ($COHb$) et méthémoglobine ($MetHb$)) sont soustraites pour fournir la concentration d'hémoglobine fonctionnelle. Ainsi [35]:

$$ctO_2 = \alpha O_2 \times pO_2 + (sO_2 \text{ ctHb} \times (1 - FCOHb - FMetHb))$$

Où αO_2 (coefficient de solubilité de l'oxygène dans le sang) = 0,0105 mmol/L/kPa (0,00314 mL/dL/mmHg) [24]

Intervalle de référence ctO₂ - exemples

	mmol/L	mL/dL
Homme (a):	8,4 - 9,9	18,8 - 22,2
Femme (a):	7,1 - 8,9	15,9 - 19,9

[36] a: artériel

Livraison d'oxygène aux cellules tissulaires

Les patients gravement malades sont particulièrement sensibles à l'hypoxie tissulaire et la détermination de l'adéquation de l'oxygénation tissulaire est d'une importance majeure dans les soins intensifs [37, 38]. L'apport d'oxygène (DO_2) est défini comme le produit du débit cardiaque (Q) et de ctO₂ de sang artériel, donc:

$$DO_2 = Q \times ctO_2$$

Cette relation reflète l'importance synergique du débit cardiaque et de ctO₂ du sang artériel pour l'adéquation de l'oxygénation tissulaire, et souligne que l'apport d'oxygène dépend de la fonction combinée du sang, du cœur et des poumons (voir statut d'oxygène).

Par exemple, un ctO₂ normal dans le sang artériel ne garantit pas en soi une oxygénation tissulaire adéquate si le débit cardiaque est diminué. En variante, l'effet négatif d'un faible ctO₂ sur l'oxygénation tissulaire peut être compensé par une augmentation du débit cardiaque. La relation entre ctO₂ et pO₂ à deux niveaux de tHb est décrit graphiquement sur la Fig.6.

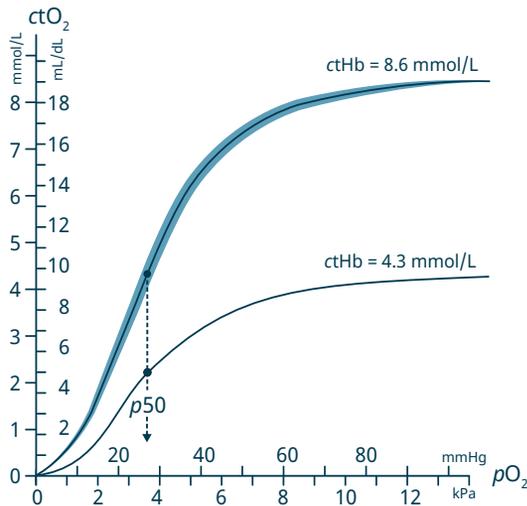


Figure 6: La courbe de liaison à l'oxygène du sang [39].

p50: valeur où l'hémoglobine est saturée à 50% en oxygène (voir p50)

Pourquoi mesurer la ctO₂?

ctO₂ est une expression de la quantité d'oxygène dans le sang et est utilisé pour déterminer le risque d'hypoxie tissulaire, un facteur majeur dans la pathogenèse du dysfonctionnement et de l'échec des organes, et donc la nécessité d'une thérapie d'oxygène supplémentaire et / ou d'une transfusion de globules rouges.

Causes de la diminution de ctO₂

Une diminution de ctO₂ peut résulter de:

- Réduction de pO₂
- Réduction de ctHb
- Réduction en sO₂

Diminution de pO₂ et sO₂ résultant d'une diminution de l'oxygénation du sang dans les poumons, c'est-à-dire une altération de la diffusion de l'oxygène des alvéoles vers le sang à travers la membrane alvéolaire.

Les causes associées à une telle déficience sont identiques à celles de pO₂ (voir pO₂), ctHb ou sO₂.

p50

p50 est défini comme la pression partielle d'oxygène (pO_2) dans le sang à 50% de saturation en oxygène (sO_2). C'est un paramètre calculé dérivé de pO_2 et sO_2 par extrapolation le long de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (ODC) [40]. Une distinction est faite entre «réel *in vivo*» p50 et «standard» p50 (p50 (st)). p50 (st) est «réel *in vivo*» p50, corrigé à pH de 7,4 à un pCO_2 de 5,3 kPa (40 mmHg) et 37°C (98,6°F) [24]. p50 (st) élimine l'effet du pH local, du pCO_2 et de la température, de sorte que un p50 (st) anormal ne peut être dû qu'à une concentration anormale de 2,3-DPG (Fig.7) ou une anomalie structurelle de l'hémoglobine qui affecte son affinité pour l'oxygène. Du point de vue de l'absorption et de la libération d'oxygène, *in vivo* p50 est ce qui compte [72]. Sauf indication contraire, dans le texte sous le terme p50 = *in vivo* p50.

Interprétation de p50 valeurs

Une augmentation de p50 implique une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, et donc une augmentation de la libération d'oxygène vers les tissus au détriment potentiel d'une diminution de l'absorption d'oxygène par l'hémoglobine dans les poumons.

Une diminution de la p50 implique une affinité accrue de l'hémoglobine pour l'oxygène, et donc une diminution de la libération d'oxygène vers les tissus.

	Augmentation de p50	Diminution de p50
Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène	↓	↑
Libération d'oxygène dans les tissus	↑	↓

Intervalle de référence p50 - exemples

	kPa	mmHg
Homme (a):	3,2 - 3,8	24 - 28
Femme (a):	3,2 - 3,7	24 - 28
Homme (v):	3,4 - 4,1	25 - 30
Femme (v):	3,4 - 4,1	26 - 31
Nouveau-né:	2,5 - 3,2	19 - 24

[36, 41] a: artériel; v: veineux

La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (ODC) et le concept de p50

La fonction de distribution d'oxygène de l'hémoglobine, c'est-à-dire sa capacité à «absorber» l'oxygène dans la microvascularisation des poumons et à la «libérer» dans la microvascularisation des tissus, est rendue possible en partie par une modification réversible de la structure de la molécule d'hémoglobine cela modifie son affinité pour l'oxygène, et par conséquent sa tendance à se lier ou à libérer de l'oxygène. pO_2 (voir pO_2) est l'un des nombreux facteurs étrangers qui déterminent l'affinité relative de l'hémoglobine pour l'oxygène. Le sang exposé à l'air alvéolaire riche en oxygène a le plus haut pO_2

et il est aussi élevé pO_2 qui entraîne la liaison rapide de l'oxygène à l'hémoglobine, entraînant sO_2 proche de 100%. En revanche, le tissu pO_2 est beaucoup plus faible, ce qui facilite la libération d'oxygène de l'hémoglobine vers les tissus. La relation entre pO_2 et sO_2 est décrite graphiquement par l'ODC (Fig.7). $p50$ est défini par cette courbe, étant le pO_2 auquel l'hémoglobine est saturée à 50% avec de l'oxygène [42].

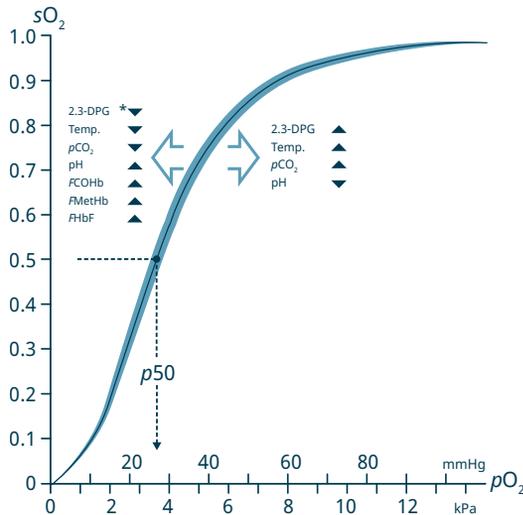


Figure 7: Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, y compris les facteurs étrangers déterminant le décalage gauche et droit.

* Le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) est un phosphate organique hautement anionique qui est présent dans les érythrocytes humains à environ le même rapport molaire que l'hémoglobine. Il se lie à la désoxyhémoglobine mais pas à la forme oxyhémoglobine, diminuant ainsi l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène avec un facteur allant jusqu'à 26. Ceci est essentiel pour permettre à l'hémoglobine de libérer de l'oxygène dans les capillaires tissulaires [43].

Comme point de référence sur l'ODC, $p50$ est un indice de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et reflète le degré de décalage vers la droite et vers la gauche sur le graphique.

Facteurs influençant $p50$

L'ODC, et donc $p50$, est affecté par des facteurs locaux agissant de concert pour augmenter ou diminuer l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène [42]. Les facteurs sont répertoriés dans la Fig.7.

Diminution de $p50$

Dans des conditions d'augmentation du pH (alcalose), de diminution de pCO_2 , de diminution de la température ou de diminution du 2,3-DPG, la courbe ODC est décalée vers la gauche (Fig.7). Dans les poumons où certaines de ces conditions prévalent physiologiquement, la diminution de $p50$ et l'augmentation associée de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène facilitent la liaison de l'oxygène.

Augmentation de $p50$

En revanche, une diminution du pH (acidose), une augmentation de pCO_2 , une augmentation de la température et une augmentation du 2,3-DPG, tous font passer la courbe ODC à la droite (Fig.7). Dans les tissus où certaines de ces conditions prévalent physiologiquement, l'augmentation résultante de $p50$ et la diminution associée de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène facilitent la libération d'oxygène vers les tissus.

En cas de maladie grave, de nombreux facteurs affectant $p50$ peuvent parfois agir simultanément. L'acidémie augmente $p50$, mais en même temps diminue la production de 2,3-DPG, diminuant $p50$. L'alcaliémie fait le contraire. Une hypoxémie prolongée augmente les concentrations de 2,3-DPG et donc $p50$.

Raisons pour déterminer p50

- Érythrocytose inexpliquée (augmentation de la production d'érythrocytes)
- Cyanose inexpliquée avec ou sans anémie
- Utile pour l'évaluation de l'apport d'oxygène aux tissus en cas de maladie grave
- Diagnostiquer l'hypoxie tissulaire causée par une forte affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène
- Élucider la cause de la discordance apparente entre les deux mesures d'oxygénation sanguine couramment utilisées: pO_2 et sO_2

Causes de l'augmentation de p50 [48]

- Acidose aiguë
- Hypercapnie
- Fièvre
- Hémoglobinopathies (héritage d'une variante d'hémoglobine de faible affinité)
- État septique

Causes de la diminution de p50 [48]

- Alcalose aiguë
- Hypocapnie
- Hypothermie
- Présence d'hémoglobine fœtale (HbF)
- Carboxyhémoglobinémie (intoxication au monoxyde de carbone)
- Méthémoglobinémie
- Hémoglobinopathies
- Carence héréditaire en 2,3-DPG

Valeur diagnostique de p50 - exemples

Les patients gravement malades peuvent souffrir d'une réduction de l'apport d'oxygène dans les tissus en raison de diverses combinaisons d'états de faible débit cardiaque et d'anémie. Une obstruction vasculaire majeure peut provoquer une ischémie régionale sévère. Dans ces scénarios, l'augmentation de p50 devrait améliorer l'extraction d'oxygène pour une tension d'oxygène veineuse donnée.

L'anémie chronique est associée à une concentration accrue de 2,3-DPG [17] et par conséquent à un déplacement vers la droite de l'ODC (augmentation de p50). Il s'agit d'une réponse protectrice et adaptative qui atténue l'effet potentiellement délétère de l'anémie sur l'apport d'oxygène; une affinité réduite de l'hémoglobine pour l'oxygène, reflétée dans l'augmentation de p50, entraîne une augmentation de l'apport d'oxygène aux cellules tissulaires.

L'hémoglobine fœtale (HbF), c'est-à-dire l'hémoglobine présente au cours du développement fœtal, persiste 3 à 6 mois après la naissance. L'HbF a une affinité accrue pour l'oxygène par rapport à l'hémoglobine A (HbA), évidente comme un décalage vers la gauche de la courbe ODC de l'HbF par rapport à l'HbA. C'est la raison pour laquelle l'intervalle de référence p50 est plus bas pour les nouveau-nés [44].

p50 (st) est utile dans l'investigation des patients atteints d'érythrocytose [45]. Parmi les nombreuses causes d'érythrocytose, on trouve l'hérédité de variantes d'hémoglobine avec une affinité anormalement élevée pour l'oxygène. Près de 100 variants d'hémoglobine de haute affinité ont été décrits [46]; chacun est individuellement rare, mais tous sont associés à une diminution de p50.

L'inverse de ce qui précède, à savoir l'hérédité d'un variant

d'hémoglobine avec une affinité anormalement faible pour l'oxygène est une cause rare d'anémie et / ou de cyanose [47]. Les personnes touchées libèrent de l'oxygène dans les tissus beaucoup plus efficacement que la normale et, par conséquent, il y a une réduction de la commande érythropoïétique des reins, ce qui entraîne une réduction du nombre d'érythrocytes et une réduction de l'hémoglobine (anémie). Bien que pO_2 artériel est normal, une affinité réduite de l'hémoglobine pour l'oxygène qui sO_2 artériel est réduit et la désoxyhémoglobine (HHb) est augmentée, conduisant à une cyanose. Ces variantes d'hémoglobine de faible affinité sont associées à une augmentation de $p50$ (st) qui est utile sur le plan diagnostique [47].

Carboxyhémoglobine - COHb

FCOHb est la fraction de l'hémoglobine totale (ctHb) qui est présente sous forme de carboxyhémoglobine (COHb). Par convention, la fraction est exprimée en pourcentage (%). Ainsi [24]:

$$\text{COHb}(\%) = \frac{\text{cOHb}}{\text{ctHb}} \times 100$$

Dans la plage de 0 à 60% de COHb dans le sang artériel (COHb (a)) et veineux (COHb (v)) est similaire, c'est-à-dire que le sang veineux ou artériel peut être analysé [49]. Dans la plupart des textes médicaux, la FCOHb (a) est simplement appelé COHb, qui est également utilisé dans le texte ci-dessous.

Intervalle de référence COHb - exemples

L'intervalle de référence dépend du niveau d'exposition au monoxyde de carbone (CO) [8, 107]

Adulte non-fumeur:	0,5 - 1,5%
Fumeur adulte:	1,5 - 5,0%
Adulte gros fumeur:	jusqu'à 10%
Nouveau-né:	aussi élevé que 10 à 12%, en raison d'une augmentation du renouvellement de l'Hb associée à un système respiratoire moins développé

Qu'est-ce que la COHb?

La carboxyhémoglobine est le produit de la liaison du CO à l'hémoglobine. Le CO traverse facilement la membrane alvéolaire et se lie à l'hémoglobine avec une affinité plus élevée (~250 fois) que l'oxygène [50]. Puisque la COHb est incapable de se lier à l'oxygène, il est classé comme dyshémoglobine (voir Hb).

Le niveau de COHb dans le sang est déterminé par la quantité de CO dans le sang. Chez les personnes en bonne santé, <2% de l'hémoglobine totale est présente sous forme de COHb; c'est le résultat de la petite quantité de CO produite de manière endogène pendant le catabolisme normal de l'hème en bilirubine [51] et le CO normalement présent dans l'air inspiré. La capacité de transport d'oxygène du sang est réduite par la présence de COHb, et une augmentation de la COHb est associée à un risque de distribution d'oxygène inadéquate et une hypoxie tissulaire qui en résulte.

Quand doit-on mesurer la COHb?

La principale utilité clinique de ce test réside dans le diagnostic et la surveillance de l'intoxication au monoxyde de carbone [52]. Les symptômes associés à une intoxication au monoxyde de carbone sont indiqués dans le Tableau II.

COHb (%)	Effet / Symptômes
10	Aucun effet appréciable, sauf un essoufflement accru lors d'un effort intense
20	Essoufflement à l'effort modéré, maux de tête intermittents
30	Maux de tête persistants, fatigue, étourdissements, jugement trouble
40 - 50	Confusion, évanouissement, réduction

60 - 70	Convulsions, coma, insuffisance respiratoire; peut être fatal
80	Immédiatement fatal

TABLEAU II: Effet hypoxique de l'augmentation de la COHb [56].

La coloration rouge cerise de la peau est un signe bien connu et plus spécifique d'intoxication au monoxyde de carbone en raison de la couleur du COHb, mais ce signe n'est généralement évident qu'après la mort [52].

Causes de l'augmentation de la COHb

L'augmentation de la COHb est le résultat d'une augmentation du CO dans le sang. Les origines de cette augmentation du CO sont soit exogènes, endogènes ou une combinaison des deux; exogène étant plus courant qu'endogène.

Les causes exogènes de l'augmentation du COHb, c'est-à-dire l'intoxication intentionnelle ou non intentionnelle au monoxyde de carbone, peuvent survenir dans une gamme de scénarios [52]; les plus courants sont:

- Exposition aux gaz d'échappement des véhicules
- Exposition aux fumées produites lors des incendies domestiques / feux de joie
- Exposition aux fumées de systèmes de chauffage au gaz domestique défectueux
- Exposition aux fumées des appareils de chauffage au kérosène / paraffine

Le risque d'intoxication au monoxyde de carbone et de COHb élevé est augmenté si ces expositions se produisent dans un environnement fermé ou mal ventilé.

Les niveaux de COHb dans les cas d'intoxication au monoxyde de carbone sont en général beaucoup plus élevés que ceux associés à des causes endogènes et sont généralement de l'ordre de 15 à 30%, mais peuvent atteindre 50 à 70% si la concentration en monoxyde de carbone de l'air inspiré est particulièrement élevé [54].

Endogenous motifs de COHb accrues sont confinées à ces états pathologiques associés à une augmentation de catabolisme de l'hème [53]. Ce sont:

- Anémies hémolytiques
- Maladie inflammatoire sévère, maladie grave, par exemple septicémie

Ces pathologies peuvent augmenter les taux de COHb autour de 3 à 10% [53].

Cause combinée exogène et endogène

La toxicité du chlorure de méthylène (dichlorométhane) est une cause rare d'augmentation cliniquement significative du COHb. Cette augmentation est due au fait que le métabolisme du chlorure de méthylène dans le foie est associé à une production endogène accrue de CO [55]. Dans ce cas, l'augmentation de la COHb a, uniquement, une cause combinée exogène et endogène.

Interprétation de COHb en cas de mesure retardée

COHb a une demi-vie de 3 à 4 heures lorsque l'air ambiant est inspiré; ceci est réduit à 30 - 90 minutes si 100% d'oxygène est inspiré [52]. La demi-vie relativement courte du COHb signifie que le COHb mesuré peut donner la fausse impression d'une faible exposition au CO s'il y a un délai entre le retrait du patient de l'exposition et le prélèvement sanguin. Par exemple, le pic de COHb mesuré de 30% au site d'exposition pourrait théoriquement être réduit à 7% 6

heures plus tard, si l'air ambiant est inspiré. Une réduction similaire pourrait se produire sur une période de seulement 2 heures si le patient est administré avec 100% d'oxygène. Il est important lors de l'interprétation des résultats de COHb mesurés que cet aspect physiologique soit pris en compte. Alors qu'un COHb mesuré élevé (> 10%) indique presque invariablement une intoxication au monoxyde de carbone, un COHb mesuré normal peut ne pas être suffisant pour exclure le diagnostic s'il y a eu un retard dans le prélèvement sanguin, en particulier si de l'oxygène a été administré.

Oxygénation du sang lors d'une intoxication au monoxyde de carbone

L'effet le plus significatif de l'intoxication au monoxyde de carbone et de la carboxyhémoglobinémie qui en résulte est une réduction de l'oxygène total (ctO_2) dans le sang et une hypoxie tissulaire qui en résulte. Malgré cela, le statut d'oxygénation, tel qu'évalué par l'oxymétrie de pouls (SpO_2) et les paramètres des gaz sanguins (pO_2 et sO_2), reste apparemment normal. SpO_2 est faussement normal dans le contexte d'une intoxication au monoxyde de carbone car (la plupart) des oxymètres de pouls sont incapables de distinguer COHb et O_2Hb [57]. pO_2 n'est pas affecté par l'intoxication au monoxyde de carbone.

Méthémoglobine - MetHb

FMetHb est la fraction de l'hémoglobine totale (ctHb) présente sous forme de méthémoglobine (MetHb). Par convention, la fraction est exprimée en pourcentage (%). Ainsi [24]:

$$\text{MetHb(\%)} = \frac{\text{cMetHb}}{\text{ctHb}} \times 100$$

Dans la plupart des textes médicaux, la MetHb (a) est simplement appelée méthémoglobine (MetHb), qui sera utilisée dans le texte ci-dessous.

Intervalle de référence MetHb - exemple

Adulte (wb):	0,04 - 1,52%
--------------	--------------

[4] wb: sang total

Qu'est-ce que la MetHb?

La propriété de liaison à l'oxygène de l'hémoglobine dépend des quatre atomes de fer contenus dans la structure de l'hémoglobine (voir ctHb). Si les ions fer sont à l'état ferreux réduit (Fe^{2+}), une liaison réversible avec l'oxygène peut se former. La particularité de la MetHb est qu'un ou plusieurs des quatre ions fer sont à l'état ferrique oxydé (Fe^{3+}) plutôt qu'à l'état ferreux (Fe^{2+}) et MetHb est donc incapable de se lier à l'oxygène [58], classant MetHb comme dyshémoglobine. Le métabolisme normal des érythrocytes est associé à la production continue de MetHb à partir de l'hémoglobine; cependant, les érythrocytes ont également des mécanismes pour

le processus réversible, la conversion de MetHb en hémoglobine. Cela garantit que chez les personnes en bonne santé, pas plus de 1 à 2% de l'hémoglobine totale est présente sous forme de MetHb. La réduction du fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}), nécessaire à la conversion du MetHb en l'hémoglobine, se produit en raison de l'action de l'enzyme cytochrome b5 réductase [9].

La capacité de transport d'oxygène du sang est réduite par la présence de MetHb, et une augmentation de la MetHb est associée à un risque de distribution d'oxygène inadéquate et d'hypoxie tissulaire. L'hypoxie sévère associée à une augmentation marquée de MetHb peut avoir une issue fatale.

L'augmentation de MetHb aura un impact sur les valeurs HbFO_2 (voir O_2Hb); cependant, les paramètres $p\text{O}_2$, $s\text{O}_2$ et $Sp\text{O}_2$ (oxymétrie de pouls) ne sont pas affectés par l'augmentation de la MetHb.

Quand doit-on mesurer la MetHb?

La raison la plus courante de mesurer la MetHb est de diagnostiquer les patients atteints de cyanose inexpliquée et les patients soupçonnés de souffrir des effets toxicologiques d'une gamme de produits chimiques / médicaments prescrits.

Causes de l'augmentation de la MetHb

La méthémoglobinémie est une augmentation de la concentration de MetHb. Il peut être hérité ou acquis. La méthémoglobinémie acquise est beaucoup plus fréquente que héréditaire.

La méthémoglobinémie acquise (aiguë) survient à la suite d'une exposition à des produits chimiques/médicaments oxydants et toxiques (voir la liste à la page suivante) [59, 60, 61]. Le potentiel oxydant de ces substances entraîne une production anormalement

accrue de la MetHb qui dépasse la vitesse maximale à laquelle la MetHb peut être reconverti en hémoglobine.

La méthémoglobinémie héréditaire (chronique) résulte d'un déficit en enzyme cytochrome b5 réductase et donc d'une capacité réduite à convertir la MetHb en hémoglobine [62, 63]. La méthémoglobinémie est également une caractéristique de la maladie de l'hémoglobine M, caractérisée par un défaut héréditaire de la structure de l'hémoglobine qui inhibe la conversion de la MetHb en hémoglobine [64].

Une liste non exhaustive de médicaments/produits chimiques qui ont la capacité d'induire la méthémoglobinémie [58, 65, 66]:

- Dapsone
- Nitrate d'amyle
- Aniline
- Benzocaïne
- Chloroquinone
- Lidocaïne
- Acétate de mafénide
- Naphtaline
- L'oxyde nitrique
- Nitrobenzène
- Nitroglycérine
- Paraquat
- Primaquine
- Valproate de sodium
- Les sulfamides

Symptômes de la méthémoglobinémie

Les symptômes dépendent de la gravité de l'augmentation et du caractère chronique ou aigu de la maladie. En général, avec la méthémoglobinémie héréditaire, la MetHb dépasse rarement 30%; des niveaux plus élevés (jusqu'à 50 - 70%) sont observés chez les personnes atteintes de méthémoglobinémie acquise [65, 66].

- Une légère augmentation (MetHb comprise entre 2 et 10%) est généralement asymptomatique

- Une augmentation modérée (10 à 30%) est presque toujours associée à un certain degré de cyanose. Un essoufflement lors d'un effort léger peut être ressenti
- Une augmentation plus sévère (30 à 50%) peut provoquer une cyanose, des maux de tête, un essoufflement, des étourdissements, de la léthargie et de la fatigue
- Une augmentation sévère (50 à 70%) peut provoquer une cyanose, des dysrythmies cardiaques, de la confusion, des convulsions, de la somnolence, un coma et une acidose lactique
- MetHb >70% est associé à une hypoxie tissulaire grave entraînant une défaillance organique et est souvent mortel

Cyanose dans la méthémoglobinémie

La cyanose est presque toujours présente chez les patients atteints de méthémoglobinémie; il résulte de la couleur bleu foncé / marron du MetHb. Contrairement à la cyanose qui peut survenir dans les maladies respiratoires et cardiaques, qui résulte d'une augmentation des concentrations de désoxyhémoglobine (HHb), la cyanose de la méthémoglobinémie n'est pas atténuée par l'administration d'oxygène supplémentaire et n'est pas associée à une réduction de la pO_2 . Le sang veineux prélevé contenant des concentrations accrues de MetHb a une couleur foncée caractéristique, souvent décrite comme «brun chocolat» [67].

Shunter

La fraction de shunt (F_{Shunt}) est la partie du sang qui traverse les poumons sans être complètement oxygénée dans les alvéoles. F_{Shunt} est défini comme le rapport entre le débit cardiaque shunté (Q_s) et le débit cardiaque total (Q_t). Il peut être calculé comme le rapport entre la différence de teneur totale en oxygène artériel alvéolaire et la différence de teneur totale en oxygène veineux artério-mixte. Ainsi [35]:

$$F_{Shunt} = \frac{Q_s}{Q_t} = \frac{ctO_2(A) - ctO_2(a)}{ctO_2(A) - ctO_2(v)}$$

où $ctO_2(A)$: teneur totale en oxygène dans l'air alvéolaire
 $ctO_2(a)$: teneur totale en oxygène du sang artériel
 $ctO_2(v)$: teneur en oxygène du sang veineux mélangé

Exemple: F_{Shunt} de 0,1 indique que 10% du sang veineux passe dans les poumons sans être oxygéné, après quoi il est mélangé avec du sang entièrement oxygéné.

Le F_{Shunt} peut être calculé avec l'entrée d'échantillons artériels et veineux mixtes collectés simultanément. L'échantillon veineux mélangé doit être prélevé sur l'artère pulmonaire. Si les échantillons de sang de l'artère pulmonaire ne sont pas disponibles, le shunt F peut être estimé à partir d'un seul échantillon artériel en utilisant une teneur fixe en oxygène veineux mélangé d'alvéoles ($ctO_2(A) - ctO_2(v)$) valeur de 2,3 mmol/L (5,1 mL/dL) [39].

Shunt d'intervalle de référence - exemple

	%	Fraction
Adulte	4 - 10	0,04 - 0,10

[39]

Rapport ventilation/perfusion, espace mort et shunt

La relation entre la quantité d'air atteignant les alvéoles et la quantité de sang atteignant les alvéoles est appelée rapport ventilation-perfusion (V/Q). Le rapport AV/Q égal à 1 se réfère à une ventilation normale et à des conditions normales de perfusion (Fig.8).

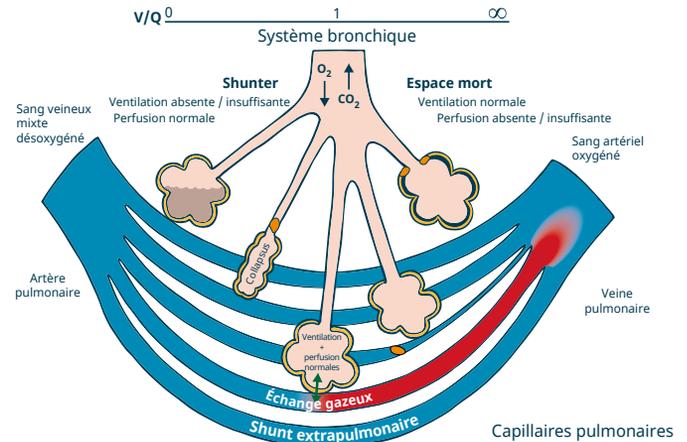


Figure 8: Illustration du shunt et de l'espace mort, voir la description dans le texte ci-dessous.

Bleu: sang désoxygéné; Rouge: sang oxygéné; Orange: obstruction

Un rapport V/Q augmenté se produit dans l'embolie pulmonaire, où la perfusion est altérée par rapport à la ventilation. Dans ce cas, la ventilation alvéolaire ne sera pas physiologiquement efficace, en raison de l'obstruction de l'alimentation capillaire et de l'absence de perfusion. Cette modification du rapport V/Q est appelée espace mort.

Une diminution du rapport V/Q est observée dans la plupart des troubles pulmonaires, où la ventilation est altérée par rapport au flux sanguin normal. En général, lorsque le rapport V/Q diminue, l'artère pO_2 diminue et l'artère pCO_2 augmente. Ici, la perfusion alvéolaire ne sera pas physiologiquement efficace, car la zone n'est pas ventilée. Ceci est appelé shunt.

Un shunt peut survenir à la suite d'une circulation sanguine de droite à gauche à travers une ouverture cardiaque (shunt extrapulmonaire) ou de malformations artério-veineuses pulmonaires (shunt intrapulmonaire). Dans le shunt extrapulmonaire, une proportion significative de sang désoxygéné est autorisée à contourner complètement la circulation pulmonaire. En shunt intrapulmonaire, aucun échange gazeux n'a lieu, car la ventilation n'atteint pas la zone perfusée [218].

Lorsque le rapport V/Q est égal à zéro, on dit que le patient a un vrai shunt, car le sang n'a eu aucune possibilité d'échange gazeux, et dans les shunt extrapulmonaire et intrapulmonaire, le sang désoxygéné est autorisé à entrer dans la circulation systémique du côté gauche. Les patients avec un vrai shunt ne répondent pas à la thérapie supplémentaire d'oxygène (100%) [218].

Chez l'individu sain, le shunt normal de droite à gauche représente environ 3% du débit cardiaque [220].

Les conditions, lorsque la perfusion capillaire pulmonaire est supérieure à la ventilation alvéolaire, sont appelées shunt relatif ou effet de type shunt. Ces conditions sont facilement corrigées par l'oxygénothérapie [220].

Pourquoi déterminer le FShunt?

FShunt est utilisé comme un indicateur de l'absorption adéquate d'oxygène dans les poumons, mettant en évidence la mesure dans laquelle le système pulmonaire contribue à l'hypoxémie. Chez les patients gravement malades, le calcul du FShunt semble être un indice fiable pour évaluer et quantifier le déficit de transfert d'oxygène pulmonaire [219].

Quand faut-il déterminer FShunt?

La détermination de FShunt est utile dans le diagnostic, l'évaluation et la surveillance des patients gravement malades souffrant d'une maladie respiratoire grave ou d'une insuffisance respiratoire due à des conditions autres que les maladies respiratoires (par exemple, les maladies cardiaques).

Directives d'interprétation pour FShunt chez les patients gravement malades équipés d'un cathéter pulmonaire

Chez les patients gravement malades équipés d'un cathéter pulmonaire, un shunt F entre 10 et 19% nécessiterait rarement un soutien significatif. Cependant, un Fshunt entre 20 et 29% peut mettre la vie en danger chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est limitée. Si le shunt F est supérieur à 30% dans ce groupe de patients, il nécessite généralement un soutien cardiovasculaire important [219].

Causes de l'augmentation de F_{Shunt}

Shunt intrapulmonaire [220]

- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
- Asthme
- Maladies pulmonaires avec inflammation ou œdème entraînant l'épaississement des membranes
- Pneumonie
- Fibrose kystique
- Coffre à fléaux
- Maladies pleurales
- Atélectasie
- Tuberculose
- Inhalation de fumée

Cardiopathies congénitales extrapulmonaires [220]

- Tumeurs vasculaires pulmonaires
- Fistules intrapulmonaires
- Œdème pulmonaire cardiogénique

Shunt relatif [220]

- Hyperventilation
- Pneumoconiose
- La bronchite chronique
- Asthme
- Emphysème
- Fibrose kystique
- Médicaments pouvant entraîner une augmentation du débit cardiaque

Symptômes associés à une augmentation de la F_{Shunt}

Les symptômes liés à l'augmentation du shunt F sont identiques aux symptômes associés à une diminution de pO_2 (voir pO_2).

Statut acido-basique

La fonction cellulaire normale dépend du maintien du pH du liquide extracellulaire à environ 7,4. Le processus physiologique responsable de cela, appelé homéostasie acido-basique (ou équilibre acido-basique) implique une régulation continue de l'excrétion de dioxyde de carbone (CO_2) par les poumons ainsi qu'une régulation de l'excrétion d'acide non carbonique et régénération du tampon de bicarbonate (HCO_3^-) par les reins. La perturbation de l'homéostasie acido-basique se caractérise par une anomalie d'un ou plusieurs des trois paramètres suivants: pH, pCO_2 et HCO_3^- . Lorsque ces paramètres sont dans leurs intervalles de référence respectifs, on peut supposer que les mécanismes impliqués dans le maintien du pH du sang dans des limites saines fonctionnent de manière adéquate et que le statut acido-basique normal est assuré.

Le déséquilibre de l'état acido-basique peut être causé par une perturbation primaire de l'excrétion de CO_2 (respiratoire) ou une perturbation primaire de l'excrétion d'acide non carbonique / HCO_3^- régénération (métabolique). Des troubles respiratoires et métaboliques peuvent tous deux être présents (cause mixte). Ces anomalies peuvent être ajustées par le mécanisme de régulation acido-basique de l'organisme (Fig.9).

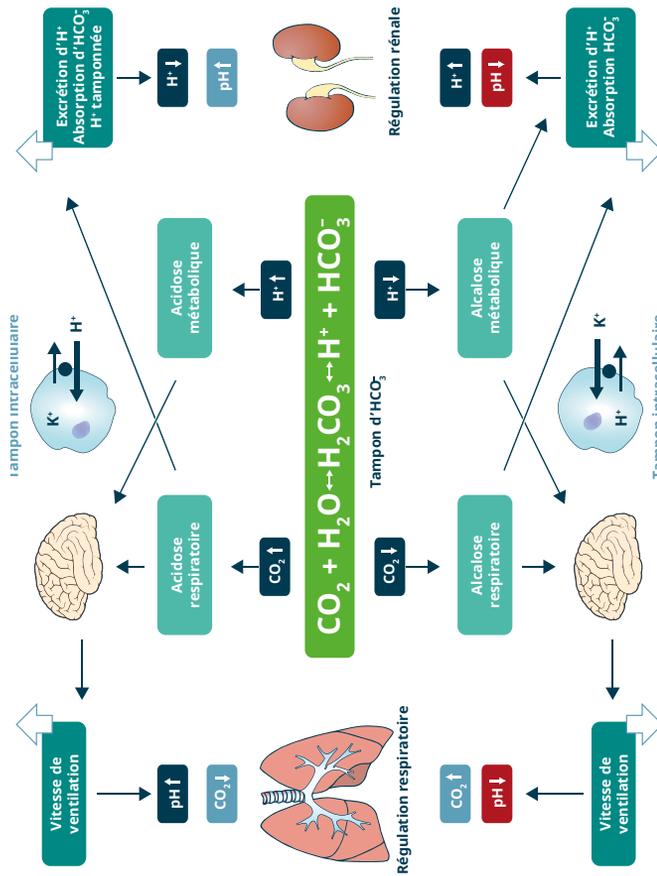


Figure 9: Mécanismes de régulation du pH extracellulaire (homéostasie acido-basique).

Le tableau acido-basique de Siggaard-Andersen

Le diagramme acido-basique de Siggaard-Andersen [68] (Fig.10) et l'organigramme acido-basique (Fig.11) est une aide à la description/interprétation de l'état acido-basique du sang.

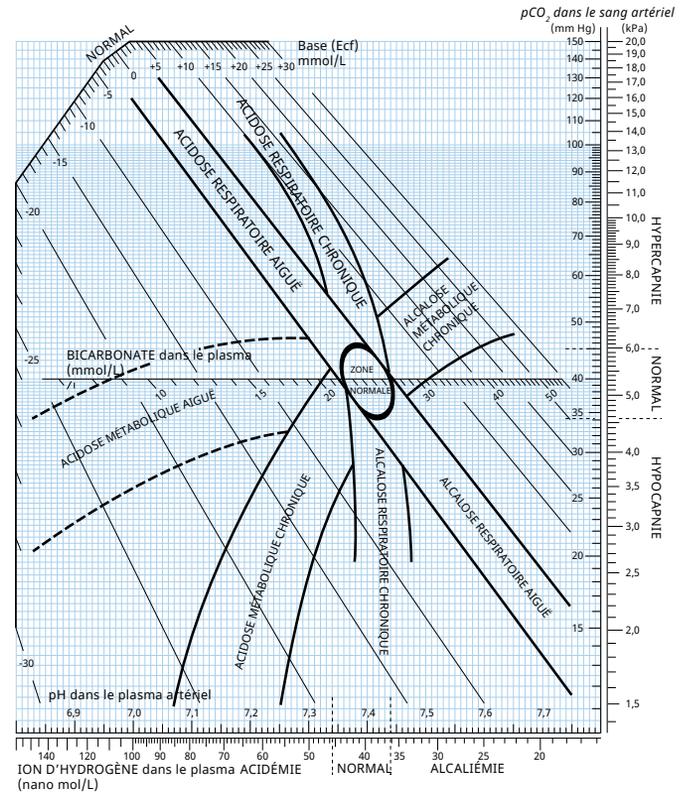


Figure 10: Le graphique de Siggaard-Andersen montre les valeurs normales et les valeurs à attendre dans les perturbations acido-basiques typiques, c'est-à-dire l'acidose respiratoire aiguë et chronique et l'alcalose. Abscisse: pH, ordonnée: pCO_2 , oblique: cBase (Ecf). L' HCO_3^- est indiqué sur l'échelle au milieu du graphique.

Définition des termes utilisés pour interpréter le statut acido-basique [6, 23, 68, 69, 70]

Acidémie: Augmentation de la concentration d'ions hydrogène (H^+) dans le sang, c'est-à-dire un pH sanguin réduit; généralement défini comme $pH < 7,35$.

Acidose: Terme clinique pour le processus qui donne lieu à l'acidémie. Il est associé à un $pH < 7,35$ au départ, mais le processus peut inclure une réponse compensatoire qui pourrait entraîner une normalisation du pH.

Alcaliémie: Diminution de la concentration de H^+ dans le sang, c'est-à-dire augmentation du pH sanguin; généralement défini comme $pH > 7,45$.

Alcalose: Terme clinique désignant le processus qui donne lieu à une alcalémie. Il est associé à un $pH > 7,45$ au départ, mais le processus peut inclure une réponse compensatoire qui pourrait entraîner une normalisation du pH.

Acidose métabolique: Perturbation acido-basique résultant de la réduction de HCO_3^- . Il est toujours associé à une diminution du pH. La réponse physiologique normale à l'acidose métabolique est une ventilation accrue et donc une réduction du pCO_2 . Ce mécanisme de compensation respiratoire augmente le pH vers la normale, c'est-à-dire réduit la sévérité de l'acidose.

Alcalose métabolique:

Perturbation acido-basique résultant d'une augmentation de HCO_3^- . Il est toujours associé à une augmentation du pH. La réponse physiologique normale à l'alcalose métabolique est une diminution de la ventilation et donc une augmentation du pCO_2 . Ce mécanisme de compensation respiratoire fait baisser le pH vers la normale, c'est-à-dire réduit la sévérité de l'alcalose.

Hypercapnie:

Augmentation de pCO_2 , c'est-à-dire $> 6,0$ kPa (45 mmHg). Une distinction est faite entre l'hypercapnie aiguë et chronique, cette dernière étant une caractéristique des maladies respiratoires chroniques.

Hypocapnie:

Diminution de pCO_2 , c'est-à-dire $< 4,5$ kPa (34 mmHg).

Hypercapnie permissive:

Décision clinique pragmatique appliquée à certains patients atteints d'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique. La ventilation est ajustée pour minimiser le risque de lésions pulmonaires associées au ventilateur et ces réglages du ventilateur entraînent souvent une hypercapnie. Dans ce cas, l'hypercapnie (légère) est la conséquence prédite d'un objectif thérapeutique.

Conservation du CO_2 : Accumulation pathologique de CO_2 dans le sang due à une excrétion réduite de CO_2 par les poumons. Cela entraîne une hypercapnie et une acidose respiratoire.

Acidose respiratoire: Perturbation acido-basique résultant d'une augmentation primaire de $p\text{CO}_2$. Elle est toujours associée à une diminution du pH (en l'absence de compensation métabolique) et est presque toujours associée à une hypoventilation alvéolaire. Il est généralement, mais pas nécessairement, le résultat d'une maladie respiratoire.

Alcalose respiratoire: Perturbation acido-basique résultant d'une diminution primaire de $p\text{CO}_2$. Elle est toujours associée à une augmentation du pH (en l'absence de compensation métabolique) et à une hyperventilation alvéolaire et peut résulter à la fois d'une maladie respiratoire et non respiratoire.

Compensation respiratoire: Réponse physiologique à une perturbation acido-basique non respiratoire (acidose métabolique et alcalose métabolique) visant à normaliser le pH. Elle implique un ajustement de la ventilation alvéolaire et une modification résultante du $p\text{CO}_2$. La compensation de l'acidose métabolique implique une ventilation accrue et une réduction du $p\text{CO}_2$ qui en résulte, tandis que la compensation de l'alcalose métabolique implique une diminution de la ventilation et une augmentation $p\text{CO}_2$.

Organigramme acide base

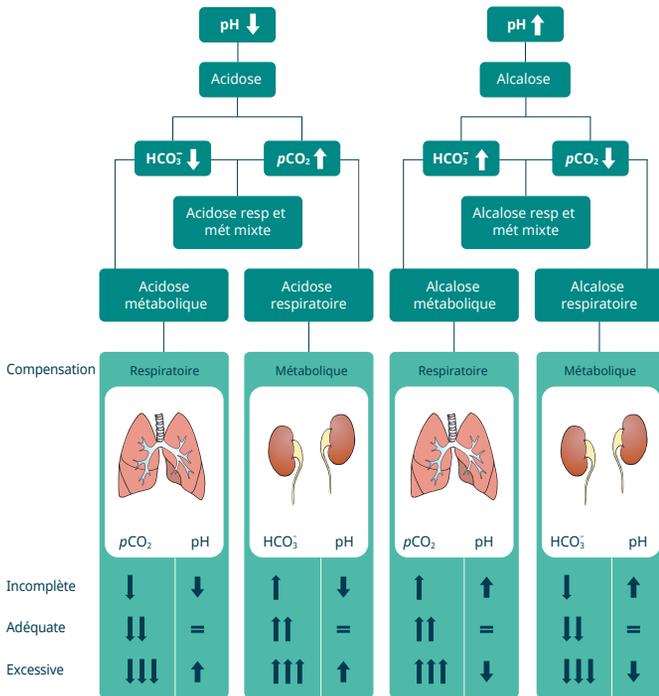


Figure 11: Organigramme acide-base.

↑ : Augmentation de la valeur

↓ : Valeur décroissante

= : Dans l'intervalle de référence normal

pH

Le degré d'acidité ou d'alcalinité de tout liquide (y compris le sang) est fonction de sa concentration en ions hydrogène [H⁺], et le pH est simplement une manière d'exprimer l'activité des ions hydrogène. La relation entre le pH et la concentration en ions hydrogène est décrite ainsi [24]:

$$\text{pH} = -\log a_{\text{H}^+}$$

où a_{H^+} est l'activité des ions hydrogène

Un pH bas est associé à une acidose et un pH élevé à une alcalose.

Intervalle de référence pH - exemples

Adulte, enfant (a):	7,35 - 7,45
Adulte, enfant (v):	7,32 - 7,43
Adulte de 60 à 90 ans (a):	7,31 - 7,42
Adulte > 90 ans (a):	7,26 - 7,43

Nouveau née

48 heures prématurées (a):	7,35 - 7,50
Durée complète 24 heures (a):	7,29 - 7,45
Sang de cordon (a):	7,18 - 7,38
Sang de cordon (v):	7,25 - 7,45

[4] a: artériel; v: veineux

Pourquoi mesurer le pH?

Le métabolisme normal est associé à la production continue de H^+ et CO_2 qui ont tous deux tendance à diminuer le pH. Malgré cette tendance normale à l'acidose, le pH reste étroitement contrôlé dans des limites très étroites (7,35 - 7,45). Même un petit écart en dehors de cette plage normale peut avoir de nombreux effets néfastes sur le métabolisme cellulaire qui se traduisent par un dysfonctionnement des tissus/organes; et un pH inférieur à 6,8 ou supérieur à 7,8 est généralement incompatible avec la vie. Par conséquent, il est essentiel qu'un pH anormal soit détecté et la cause identifiée, afin de pouvoir effectuer l'intervention médicale nécessaire. Le maintien d'un pH normal (homéostasie acido-basique) est une synergie complexe d'actions impliquant les poumons, les reins, le cerveau et les tampons chimiques présents dans le sang (Fig. 9) [6]. Le pH prouve que ces mécanismes homéostatiques fonctionnent normalement ou sont perturbés d'une manière ou d'une autre. Bien que la mesure du pH soit essentielle pour l'évaluation de l'état acido-basique du patient (voir acido-basique), elle n'est pas suffisante en soi; deux autres paramètres, pCO_2 et le bicarbonate (HCO_3^-) sont également nécessaires (voir pCO_2 et HCO_3^-) pour identifier avec précision une perturbation acido-basique et formuler une thérapie efficace.

Quand faut-il mesurer le pH (pCO_2 et HCO_3^-)?

Le pH (avec pCO_2 et HCO_3^-) est utilisé à la fois pour diagnostiquer et pour surveiller perturbation acido-basique [73]. Compte tenu de la complexité de l'homéostasie acido-basique, impliquant comme elle le fait la fonction de plusieurs systèmes organiques, la mesure du pH (pCO_2 et HCO_3^-) a une valeur clinique dans le contexte de nombreuses maladies aiguës ou graves ainsi que de blessures importantes (traumatismes). Les mesures de pH sont donc généralement effectuées en milieu hospitalier, par ex. salle d'urgence, salle d'opération, soins intensifs / soins intensifs, etc. En termes généraux,

toutes les perturbations acido-basiques peuvent être attribuées à l'une des trois causes principales:

- Maladie ou lésion de l'un des trois organes (poumons, reins, cerveau) dont la fonction est nécessaire pour maintenir le pH dans des limites saines normales
- Maladie ou état qui entraîne une production accrue d'acides métaboliques (par exemple, acide lactique, acides céto) de sorte que les mécanismes homéostatiques pour le maintien d'un pH normal sont dépassés
- Intervention médicale (la ventilation mécanique ainsi qu'un certain nombre de médicaments peuvent provoquer ou contribuer à une perturbation acido-basique)

Causes des troubles acido-basiques

Une liste non exhaustive de maladies ou conditions dans lesquelles l'acide-base peut être perturbé et le pH (pCO_2 et HCO_3^-) la mesure peut être utile pour le diagnostic et / ou la surveillance comprend [74]:

- Insuffisance / détresse respiratoire (p. Ex. BPCO, pneumonie, œdème pulmonaire, embolie pulmonaire, asthme, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome de Guillain-Barré et traumatisme thoracique)
- Insuffisance rénale aiguë / chronique
- Acidocétose diabétique
- Insuffisance / choc circulatoire (p. Ex. Hémorragie, brûlures, septicémie, arrêt cardiaque et autres affections engendrant une augmentation de la production d'acide lactique)
- Insuffisance hépatique (associée à une diminution de l'élimination de l'acide lactique)
- Lésion cérébrale traumatique, œdème cérébral, tumeur cérébrale
- Détresse fœtale
- Surdosage médicamenteux / intoxication toxique (par exemple salicylate, antiacides, opiacés, barbituriques, diurétiques, méthanol, éthanol et éthylène glycol)

Symptômes de troubles acido-basiques

Symptômes pouvant indiquer une perturbation acido-basique et une mesure rapide du pH, de la $p\text{CO}_2$ et de l' HCO_3^- :

- Conscience réduite, somnolence, confusion
- Convulsions / crises
- Diminution de la pression artérielle
- Fréquence respiratoire réduite ou augmentée
- Arythmie cardiaque
- Anurie / polyurie
- Spasme musculaire / tétanie
- Perturbation électrolytique
- Hyperglycémie
- Anémie / hémorragie
- Hypoxémie

Interprétation clinique

Voir le chapitre sur l'état acido-basique, Fig.9 et Fig.11.

Bien que la mesure du pH puisse identifier un trouble acido-basique, que ce soit l'acidose ou l'alcalose, et fournisse une indication de sa gravité, elle ne fournit aucune indication sur sa cause. Cela dépend de deux autres paramètres: $p\text{CO}_2$ et HCO_3^- qui sont liés au pH. Donc:

$$\text{pH} \propto \frac{[\text{HCO}_3^-]}{p\text{CO}_2}$$

Cette relation permet de faire la distinction entre les perturbations acido-basiques causées par une maladie respiratoire, dans laquelle $p\text{CO}_2$ est la principale anomalie, et les perturbations acido-basiques causées par le métabolisme maladie (non respiratoire), dans laquelle HCO_3^- est la principale anomalie.

Avec ces deux paramètres supplémentaires, il est possible de classer la perturbation acido-basique dans l'un des quatre types [6]:

Acidose respiratoire:	caractérisée par une diminution du pH, une augmentation du $p\text{CO}_2$ et HCO_3^- normal
Alcalose respiratoire:	caractérisée par une augmentation du pH, une diminution $p\text{CO}_2$ et HCO_3^- normal
Acidose métabolique:	caractérisée par une diminution du pH, une diminution de l' HCO_3^- et normal $p\text{CO}_2$
Alcalose métabolique:	caractérisée par une augmentation du pH, une augmentation de l' HCO_3^- et normal $p\text{CO}_2$

En raison de l'importance physiologique primordiale du maintien du pH dans les limites normales, les perturbations acido-basiques sont associées à une réponse compensatoire qui vise à normaliser pH (Fig.11).

La perturbation métabolique, dans laquelle le principal déterminant d'un pH anormal est une concentration anormale de HCO_3^- , est associée à une réponse respiratoire compensatoire qui change $p\text{CO}_2$, de sorte que le rapport HCO_3^- à $p\text{CO}_2$ et ainsi le pH se rapproche de la normale. De la même manière, les troubles respiratoires provoquent une réponse compensatoire qui modifie le HCO_3^- . En pratique, ces réponses compensatoires déplacent le pH vers la normalité mais n'atteignent généralement pas la normalité, bien que cela puisse se produire. Il est important de savoir que le pH dans les intervalles de référence n'exclut pas une perturbation acido-basique; il peut simplement refléter cette réponse compensatoire. Les perturbations

acido-basiques mixtes (alcalose et acidose) sont une raison courante pour un patient souffrant de troubles acido-basiques d'avoir un pH normal. Dans de tels cas, le pH anormalement élevé associé à l'alcalose est couvert par le pH anormalement bas associé à l'acidose.

pH du cuir chevelu fœtal et pH du cordon ombilical

Dans les soins obstétricaux / périnataux, le pH du cuir chevelu fœtal est souvent utilisé comme paramètre autonome pour prendre des décisions cliniques pendant le travail dans les grossesses à haut risque, lorsque la surveillance fœtale électronique (EFM) indique un risque d'hypoxie fœtale. La réduction du pH fœtal (acidose) indique une hypoxie, une condition qui peut affecter de manière significative la fonction de divers systèmes d'organes fœtaux, tels que le système nerveux central et le système cardiovasculaire [75]. Étant donné qu'un pH bas (acidose) est associé à un risque d'asphyxie à la naissance et de lésions neurologiques consécutives [76], il s'agit d'une indication pour un accouchement urgent par césarienne. Cela se reflète dans les conseils du NICE (National Institute for Clinical Excellence) [77] qui stipule que le pH du cuir chevelu fœtal doit être utilisé chaque fois que possible pour confirmer la détresse fœtale suggérée par l'EFM, avant d'entreprendre une césarienne. Un pH fœtal égal ou supérieur à 7,25 est considéré comme normal et rassurant de l'absence de détresse fœtale, mais un pH fœtal inférieur à 7,20 est généralement considéré comme une preuve non équivoque d'acidose et d'un fœtus en détresse qui nécessite un accouchement urgent [78]. Cependant, les résultats du pH du cuir chevelu fœtal doivent être interprétés dans le contexte de chaque travail individuel.

Tout comme le pH du cuir chevelu fœtal est utilisé pour détecter l'acidose fœtale et le risque d'hypoxie associé pendant le travail, le pH artériel du cordon ombilical fournit les mêmes preuves par rapport

aux bébés au moment de la naissance. Une acidémie sévère à la naissance indique une hypoxie et un risque de déficit neurologique grave à long terme lié à l'hypoxie, pouvant aller jusqu'à et y compris celui associé à la paralysie cérébrale. Le pH du cordon ombilical est mesuré à la naissance si le bébé est considéré comme à risque d'hypoxie soit en raison de complications pendant le travail, soit en cas de signes de détresse fœtale (p. Ex. Diminution du pH du cuir chevelu) pendant le travail. NICE recommande la mesure du pH du cordon ombilical pour tous les bébés nés par césarienne en raison de la détresse fœtale, afin d'identifier l'asphyxie à la naissance et les lésions neurologiques [77]. L'utilisation de tests de sang de cordon sur tous les nouveau-nés est discutée dans un article de synthèse [332].

pH dans le liquide pleural

La mesure du pH du liquide pleural est parfois utile dans l'évaluation des patients présentant un épanchement pleural. Le liquide pleural normal a un pH de 7,60 à 7,66. L'utilisation la plus courante est probablement la prise en charge des patients dont l'épanchement pleural est le résultat d'une pneumonie. Pour ces patients, un pH du liquide pleural <7,2 indique une maladie avancée et la nécessité d'un drainage urgent de la cavité pleurale. L'utilité clinique du pH du liquide pleural, qui ne se limite pas à ce groupe de patients, est pleinement discutée dans un article de synthèse [79].

Pression partielle de dioxyde de carbone - $p\text{CO}_2$

Le dioxyde de carbone (CO_2) est un gaz acide; la quantité de CO_2 dans le sang est largement contrôlée par la fréquence et la profondeur de la respiration ou de la ventilation. $p\text{CO}_2$ est la pression partielle de CO_2 dans le sang. Il s'agit d'une mesure de la pression exercée par cette petite partie (~ 5%) du CO_2 total qui reste à l'état gazeux, dissoute dans le plasma sanguin [22]. $p\text{CO}_2$ est la composante respiratoire de l'équilibre acido-basique et reflète l'adéquation de la ventilation pulmonaire. La gravité de l'insuffisance ventilatoire ainsi que la chronicité peuvent être jugées par les changements d'accompagnement de l'état acido-basique (voir état acido-basique).

Intervalle de référence $p\text{CO}_2$ - exemples

	kPa	mmHg
Femme adulte (a):	4,26 - 5,99	32 - 45
Mâle adulte (a):	4,66 - 6,38	35 - 48
Nourrisson (a):	3,59 - 5,45	27 - 41
Nouveau-né (a):	3,59 - 5,32	27 - 40
Nouveau-né (c):	3,80 - 6,50	29 - 49

[4, 80] a: artériel; c: capillaire

Signification physiologique de $p\text{CO}_2$

Le métabolisme cellulaire entraîne une production continue de CO_2 , qui doit être éliminé par les poumons dans l'air expiré. Le CO_2 est délivré aux poumons par le sang veineux. La plupart (90%) du CO_2 produit dans le corps est transporté dans le sang sous forme

de bicarbonate (HCO_3^-) (voir HCO_3^-). HCO_3^- n'est pas inclus dans la mesure $p\text{CO}_2$. Le CO_2 se diffuse du sang vers l'air alvéolaire à travers la membrane alvéolaire-capillaire, et le taux de ventilation alvéolaire détermine la quantité de CO_2 expirée.

La quantité de CO_2 dissous dans le sang ($p\text{CO}_2$) détermine son pH selon la relation suivante dérivée de l'équation de Henderson-Hasselbalch [6]:

$$\text{pH} \propto \frac{[\text{HCO}_3^-]}{p\text{CO}_2}$$

Afin de maintenir le pH dans des limites saines normales, la quantité de CO_2 excrétée par les poumons doit être continuellement ajustée pour correspondre à la quantité de CO_2 actuellement produites par les tissus. Ceci est réalisé par la régulation de la ventilation alvéolaire [21]; Le CO_2 est au cœur de cette réglementation. Les chimiorécepteurs aortiques / carotidiens réagissent aux changements de CO_2 et transmettent des signaux au centre respiratoire du cerveau, entraînant un changement de ventilation compensatoire (Fig.9).

Pourquoi mesurer la $p\text{CO}_2$?

Mesure de $p\text{CO}_2$:

- Est essentiel avec le pH et le HCO_3^- pour le diagnostic et la surveillance des perturbations acido-basiques [73]. $p\text{CO}_2$ reflète la contribution «respiratoire» à l'état acido-basique
- Fournit la preuve de l'adéquation de la ventilation alvéolaire
- Fournit les moyens de distinguer l'insuffisance respiratoire de type I et de type II (voir insuffisance respiratoire ci-dessous)
- Est utilisé pour surveiller la sécurité / l'efficacité de l'oxygénothérapie et de la ventilation mécanique chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire de type II

Quand doit-on mesurer la $p\text{CO}_2$ (pH et HCO_3^-)?

Compte tenu de la complexité de l'homéostasie acido-basique, qui est une condition préalable au bon fonctionnement des organes, la mesure de $p\text{CO}_2$, ainsi que le pH et le HCO_3^- est d'une importance majeure dans l'évaluation des maladies aiguës ou graves ainsi que des blessures graves (traumatisme). $p\text{CO}_2$ avec pH et HCO_3^- les mesures sont souvent prises à l'urgence ou en milieu de soins intensifs/de soins intensifs.

En termes généraux, toutes les perturbations acido-basiques peuvent être attribuées à l'une des trois causes principales:

- Maladie ou état avec altération de la fonction des poumons et des reins
- Maladie ou état avec production accrue d'acides organiques (par exemple acide lactique, cétoacides) ou accumulation d'acides toxiques (par exemple méthanol)
- Intervention médicale (p. Ex. Ventilation mécanique, médicaments)

Causes de l'augmentation de la $p\text{CO}_2$

Entraînant une acidose respiratoire [74]

- MPOC - emphysème et bronchite chronique
- Asthme sévère
- Œdème pulmonaire
- Suppression du centre respiratoire du tronc cérébral par des médicaments (p. Ex. Opiacés, barbituriques)
- Lésion cérébrale traumatique / accident vasculaire cérébral
- Le syndrome de Guillain Barre
- Ventilation mécanique inadéquate (mais prévue pour l'hypercapnie permissive)
- Obésité morbide (peut provoquer une hypoventilation)
- Alcalose métabolique (réponse compensatoire pour préserver le pH normal)

Causes de la diminution de la $p\text{CO}_2$

Entraînant une alcalose respiratoire [74]

- Hyperventilation liée au stress due à la douleur ou à l'anxiété
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
- Embolie pulmonaire
- Hypoxie, hypoxémie (peut induire une augmentation de l'hyperventilation alvéolaire)
- Anémie sévère
- Surdosage de salicylate (le salicylate stimule le centre respiratoire)
- Ventilation mécanique excessive
- Acidose métabolique (réponse compensatoire pour préserver le pH sanguin)

Symptômes liés au déséquilibre $p\text{CO}_2$

Les symptômes sont identiques aux perturbations acido-basiques pour le pH (voir pH) et HCO_3^- .

Une $p\text{CO}_2$ anormale a un effet sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux central, ce qui entraîne les symptômes suivants pouvant inciter à mesurer la $p\text{CO}_2$.

Symptômes d'augmentation et de diminution de la $p\text{CO}_2$

Augmentation de $p\text{CO}_2$

> 6,5 kPa (49 mmHg)

- Pouls bondissant
- Peau chaude et rouge
- Transpiration
- Mal de crâne
- Confusion
- Tremblement de la main battant (astérixis)
- Arythmie cardiaque
- Réflexes tendineux déprimés
- Crise d'épilepsie
- Stupeur, coma

Diminution de $p\text{CO}_2$

<2,7 kPa (20 mmHg)

- Étourdissements / étourdissements
- Crampes musculaires
- Parasthésie (picotements, «fourmis» et engourdissement) dans les mains et les pieds
- Tétanie

[74, 81]

Interprétation clinique

Voir les chapitres sur l'état acido-basique et le pH.

Insuffisance respiratoire de type I et II

Le système respiratoire comprend l'organe échangeur de gaz (poumons) et la pompe du ventilateur (muscles respiratoires et thorax) (voir statut d'oxygène). L'échange de gaz pulmonaire est le processus par lequel l'oxygène est extrait de l'air inspiré dans le sang et simultanément le CO_2 est éliminé du sang et expiré. Un échange gazeux pulmonaire altéré définit une insuffisance respiratoire. Il existe deux types d'insuffisance respiratoire [74]:

Type I:

L'insuffisance respiratoire est une altération de l'oxygénation du sang avec une ventilation inchangée. Il est défini comme $p\text{O}_2(\text{a}) < 8,0$ kPa (60 mmHg) (hypoxémie) en association avec la normale $p\text{CO}_2$ ou réduit $p\text{CO}_2(\text{a})$ en raison d'une ventilation accrue provoquée par l'hypoxie.

Type II:

L'insuffisance respiratoire (insuffisance respiratoire hypercapnique) est une altération de l'oxygénation du sang avec une ventilation inadéquate et est définie comme $p\text{O}_2(\text{a}) < 8,0$ kPa (60 mmHg) (hypoxémie) en association avec $p\text{CO}_2(\text{a}) > 6,6$ kPa (50 mmHg) (hypercapnie).

Bicarbonate - HCO_3^-

Réel ($\text{cHCO}_3(\text{P})$) et standard ($\text{cHCO}_3(\text{P, st})$) HCO_3^-

Le bicarbonate (HCO_3^-) est un indicateur de la capacité tampon du sang. Le pH du plasma dépend du rapport entre la concentration de HCO_3^- et la pression partielle de dioxyde de carbone ($p\text{CO}_2$). Le but du système tampon bicarbonate/acide carbonique est de «neutraliser» l'excès d'acide ou de base et de maintenir le pH plasmatique dans les limites (Fig. 9). HCO_3^- est appelé composant métabolique (non respiratoire) de l'équilibre acido-basique. Après le chlorure, HCO_3^- est le deuxième anion le plus abondant dans le plasma et il est donc important pour le maintien de la neutralité électrochimique du plasma.

La concentration de HCO_3^- dans le plasma sanguin est calculée à partir de la $p\text{CO}_2$ et du pH mesurés en utilisant cette équation dérivée de l'équation de Henderson-Hasselbalch. Ainsi [24]:

$$\text{cHCO}_3^-(\text{P}) = 0.23 \times p\text{CO}_2 \times 10^{(\text{pH}-6.095)}$$

Deux types de bicarbonate: Le bicarbonate réel ($\text{cHCO}_3(\text{P})$) est le résultat obtenu à partir de l' HCO_3^- équation décrite ci-dessus et bicarbonate standard ($\text{cHCO}_3(\text{P, st})$) est le $\text{cHCO}_3(\text{P})$ dans le plasma du sang qui est équilibré avec un mélange gazeux avec $p\text{CO}_2 = 5,3$ kPa (40 mmHg) et $p\text{O}_2 \geq 13,3$ kPa (100 mmHg) à 37°C (98,6°F) pendant la mesure [85].

Intervalle de référence HCO_3^- - exemples

	mmol/L, meq/L
Mâle adulte:	22,2 - 28,3
Femelle adulte:	21,2 - 27,0
Nouveau-né:	17,5 - 28,7
Sang de cordon prématuré du nouveau-né (a, c):	22 - 31

[82 - 84] a: artériel; c: capillaire

Signification physiologique de l' HCO_3^-

Le métabolisme cellulaire est associé à la production continue de CO_2 , qui doit être éliminé du corps dans l'air expiré. Environ 70 à 80% du CO_2 sont transportés des tissus aux poumons dans le plasma sanguin sous forme de HCO_3^- [22]. Le CO_2 diffuse en raison de son gradient de pression partiel des cellules tissulaires, où il est produit, au liquide interstitiel puis au plasma sanguin dans la microvascularisation tissulaire. Une petite quantité (~5%) est dissoute dans le plasma, mais la plupart (~90%) diffuse du plasma vers les érythrocytes. Ici, une petite quantité (2 à 5%) se combine avec la désoxyhémoglobine pour former la carbaminohémoglobine, mais la plupart est convertie en HCO_3^- . Cette conversion implique une première hydratation du CO_2 en acide carbonique (H_2CO_3) par l'enzyme anhydrase carbonique, suivie d'une dissociation immédiate, presque complète du carbonique acide à H^+ et HCO_3^- . Donc:



Les ions hydrogène (H^+) sont tamponnés par l'hémoglobine et le HCO_3^- passe des érythrocytes à plasma en échange d'ions chlorure (changement de chlorure). Dans la microvascularisation des alvéoles, le processus est inversé, l' HCO_3^- passe du plasma aux érythrocytes (en

échange d'ions chlorure), où il est reconverti au CO_2 . Donc:



Ce CO_2 diffuse le long d'un gradient de pression partiel des érythrocytes au plasma sanguin et à travers la membrane alvéolaire vers l'air alvéolaire, et est finalement excrété du corps dans l'air expiré.

HCO_3^- est le principal système tampon chimique du sang. Le maintien d'un pH sanguin normal, malgré la production continue d'ions hydrogène provenant de l'alimentation et d'autres processus métaboliques, dépend de manière cruciale du maintien d'une quantité adéquate de HCO_3^- dans le plasma sanguin. HCO_3^- concentration de sang détermine son pH selon la relation suivante définie par Henderson-Hasselbalch [6].

$$\text{pH} \propto \frac{[\text{HCO}_3^-]}{p\text{CO}_2}$$

Régulation rénale de HCO_3^- : perte dans les urines et HCO_3^- régénération par les cellules tubulaires rénales veillent à ce que la concentration plasmatique en HCO_3^- et donc le pH sanguin restent dans les intervalles de référence normaux.

Pourquoi mesurer l' HCO_3^- ?

Détermination de HCO_3^- :

- Est essentiel avec le pH et le $p\text{CO}_2$ pour le diagnostic et le suivi des perturbations acido-basiques [73]. HCO_3^- reflète la contribution «non respiratoire» ou «métabolique» au statut acido-basique
- Est essentiel pour le calcul de l'écart anionique (voir AG); un paramètre qui a une utilité diagnostique principalement pour l'investigation de patients atteints par exemple d'acidose métabolique

Quand faut-il mesurer l' HCO_3^- (pH et $p\text{CO}_2$)?

HCO_3^- (avec le pH et le $p\text{CO}_2$) est utilisé à la fois pour diagnostiquer et surveiller les perturbations acido-basiques [73].

Etant donné la complexité de l'homéostasie acido-basique, impliquant comme elle le fait la fonction de plusieurs systèmes organiques, la détermination de HCO_3^- (pH et $p\text{CO}_2$) a une valeur clinique dans le contexte de nombreuses maladies aiguës ou graves ainsi que de blessures importantes (traumatismes). Les déterminations HCO_3^- sont donc généralement effectuées dans une salle d'urgence ou un établissement de soins intensifs / intensifs.

Interprétation clinique

Voir les chapitres sur l'état acido-basique et le pH.

Causes de la diminution de l' HCO_3^-

La plupart des causes de diminution de l' HCO_3^- (entraînant des acidoses métaboliques) peuvent être résumées sous trois rubriques [86]:

Consommation de HCO_3^- dans l'acide lactique et les cétoacides en excès tampon:

- Choc hémorragique associé à une perte de sang traumatique
- Choc cardiogénique / arrêt cardiaque
- Sepsis / choc septique
- Insuffisance hépatique
- Acidocétose diabétique (ACD)
- famine
- Intoxication alcoolique
- Surdosage de salicylate

Perte de HCO_3^- du corps:

- Diarrhée prolongée, fistules pancréatiques / intestinales (via le tractus gastro-intestinal)
- Insuffisance rénale (via l'urine)

Échec de la régénération de HCO_3^- par les reins:

- Acidose des tubules rénaux

La réponse physiologique (compensatoire) normale à l'alcalose respiratoire implique une diminution de la régénération rénale de HCO_3^- et par conséquent une réduction de HCO_3^- . Ainsi, une HCO_3^- réduite mEq/L n'indique pas nécessairement une acidose métabolique; il peut refléter une compensation pour l'alcalose respiratoire. Dans ce cas, le pH sera augmenté plutôt que réduit [96].

Causes de l'augmentation de HCO_3^-

La plupart des causes d'augmentation de HCO_3^- (entraînant une alcalose métabolique) peuvent être résumées sous deux rubriques [23]:

Perte excessive d'ions H^+ et / ou chlorure

- Via le tractus gastro-intestinal par vomissements prolongés, aspiration gastrique, sténose pylorique
- Via l'urine par des médicaments diurétiques, la maladie de Cushing, le syndrome de Conn (hyperaldostéronisme)
- Hypokaliémie

Administration / ingestion excessive de HCO_3^-

- Utilisation excessive de médicaments antiacides en vente libre
- HCO_3^- intraveineux excessif

La réponse physiologique (compensatoire) normale à l'acidose

respiratoire implique une régénération rénale accrue de HCO_3^- et une augmentation conséquente de HCO_3^- . Ainsi, une augmentation de HCO_3^- n'indique pas nécessairement une alcalose métabolique; il peut refléter une compensation de l'acidose respiratoire. Dans ce cas, le pH sera réduit plutôt que augmenté.

Symptômes liés au déséquilibre HCO_3^-

Les symptômes liés au déséquilibre HCO_3^- sont identiques aux perturbations acido-basiques du pH (voir pH) et $p\text{CO}_2$.

La distinction entre HCO_3^- réel et standard

La théorie acido-basique traditionnelle soutient que les HCO_3^- «réels» et «standard» mEq/L sont égaux dans tous ceux dont le statut acido-basique est normal. Parmi ceux dont les troubles acido-basiques sont attribuables uniquement à une cause métabolique (non respiratoire), les HCO_3^- «réels» et «standard» mEq/L sont égaux mais anormal (les deux sont théoriquement élevés au même degré chez les patients atteints d'alcalose métabolique et réduits au même degré en cas d'acidose métabolique). Une différence entre HCO_3^- «réel» et «standard» mEq/L indique que le composant respiratoire ($p\text{CO}_2$) contribue à un état acido-basique perturbé. Donc:

- Un élément d'acidose respiratoire est indiqué si le HCO_3^- réel est plus élevé que le HCO_3^- standard
- Un élément d'alcalose respiratoire est indiqué si le HCO_3^- réel est inférieur au HCO_3^- standard

Le HCO_3^- standard mEq/L est considéré comme une mesure plus précise du composant métabolique (non respiratoire) que le HCO_3^- réel mEq/L car le processus de standardisation vise à éliminer tout effet du composant respiratoire sur HCO_3^- [3].

Excédent de base - BE

Excédent de base réel (cde base (B) ou ABE)

Excédent de base standard (cBase (Ecf) ou SBE)

Le concept de BE

BE est la quantité théorique d'acide qui doit être ajoutée ou soustraite du sang avec une pression partielle normale de dioxyde de carbone ($p\text{CO}_2$) pour le renvoyer à un pH normal. Clairement, si $p\text{CO}_2$ et le pH sont tous les deux normaux, alors BE est égal à zéro, ou au moins dans l'intervalle de référence. L'intérêt clinique du BE est qu'il fournit les moyens de quantifier la composante métabolique (non respiratoire) de l'équilibre acido-basique [3]. Il n'est par définition pas affecté par la composante respiratoire, $p\text{CO}_2$. Il fournit essentiellement les mêmes informations que le bicarbonate standard (HCO_3^-) (voir HCO_3^-), le paramètre le plus largement utilisé pour l'évaluation de la composante métabolique (non respiratoire). Le concept de BE est que bien que HCO_3^- soit le principal tampon dans le plasma sanguin, il y en a d'autres et chacun apporte une certaine contribution à la base tampon totale et donc la composante non respiratoire du statut acido-basique. Étant donné que BE prend en compte HCO_3^- ainsi que d'autres acides et tampons non carboniques qui peuvent affecter le composant métabolique, il est, théoriquement au moins, un paramètre plus satisfaisant pour l'évaluation du composant métabolique que HCO_3^- .

Intervalle de référence cBase (Ecf) - exemples

	mmol/L
Femelle adulte:	- 2,3 à 2,7
Mâle adulte:	- 3,2 à 1,8
Nouveau-né (wb):	- 10 à -2
Bébé (wb):	- 7 à -1
Enfant (wb):	- 4 à 2

[82, 84] wb: sang total; Ecf: fluide extracellulaire.

Excédent de base réel (cBase (B) ou ABE)

L'excès de base réel est la concentration de base titrable lorsque le sang est titré avec une base forte ou un acide à un pH plasmatique de 7,40 à un $p\text{CO}_2$ de 5,3 kPa (40 mmHg) et 37°C (98,6°F) à saturation réelle en oxygène *in vitro* [87, 88]. Il est calculé à partir de trois variables: pH, HCO_3^- et ctHb, en utilisant le Van Slyke équation [24]. Ainsi [89]:

$$\text{cBase(B)} = \{[\text{HCO}_3^-] - 24.8 + (1.43 \times \text{ctHb} + 7.7) \times (\text{pH} - 7.4)\} \times (1 - 0.014 \times \text{ctHb})$$

Excédent de base standard (cBase (Ecf) ou SBE)

Lorsque $p\text{CO}_2$ augmente, le pH a tendance à baisser davantage dans le liquide interstitiel tamponné que dans le sang bien tamponné. H^+ a donc tendance à se diffuser du liquide interstitiel vers le sang, entraînant une chute de BE du sang. L'indépendance vis-à-vis de $p\text{CO}_2$ est obtenue en utilisant le fluide extracellulaire en excès de base standard *in vivo* (Ecf) (cBase (Ecf)), dont le sang représente environ un tiers. La valeur de base c (Ecf) est calculée sur le principe que l'hémoglobine sanguine tamponne efficacement le plasma ainsi que l'Ecf beaucoup plus grande, c'est-à-dire que le comportement est celui du sang anémique ($\text{Hb} = 3 \text{ mmol/L}$ (5 g/dL)). L'hémoglobine

sanguine est diluée dans le plus grand volume Ecf à ctHb/3 [90]. Ainsi [91]:

$$\text{cBase(Ecf)} = \text{cHCO}_3^- - 24.8 + 16.2 \times (\text{pH} - 7.4)$$

La c base (Ecf) prédit la quantité d'acide ou de base nécessaire pour ramener le plasma *in vivo* à un pH normal en conditions standard. Les capacités de tampon diffèrent dans les compartiments extracellulaires, ce qui rend cBase (Ecf) plus représentative de *in vivo* BE par rapport à cBase (B) et meilleur indicateur des perturbations acido-basiques non respiratoires [82].

Certains [88, 92, 93] recommandent l'utilisation de cBase (Ecf) sur cBase (B), et cBase (Ecf) est devenu presque synonyme de BE [94]. Dans le texte ci-dessous, BE est utilisé et peut désigner à la fois BE dans le sang et BE dans le liquide extracellulaire [91].

Pourquoi déterminer BE?

BE est utile pour l'élucidation des perturbations acido-basiques. Il a une valeur particulière pour évaluer la gravité de l'acidose métabolique et de l'alcalose métabolique et pour identifier la compensation métabolique chez les personnes souffrant de troubles respiratoires primaires acido-basiques.

Interprétation clinique

BE peut avoir une valeur négative ou positive, selon que la base du tampon est augmentée ou diminuée. L'amplitude de l'écart par rapport à zéro indique la gravité de la perturbation métabolique (Fig. 10). Une valeur anormalement négative - parfois appelée déficit basique - indique une diminution de la base (principalement HCO_3^-) ou une augmentation relative de l'acide non carbonique et un diagnostic

d'acidose métabolique. Une valeur anormalement positive indique une augmentation de la base (principalement HCO_3^-) ou une diminution de l'acide non carbonique et un diagnostic d'alcalose métabolique [82]. BE est normal dans l'acidose respiratoire non compensée et l'alcalose respiratoire. Un BE anormal chez les personnes souffrant d'acidose respiratoire et d'alcalose respiratoire est la preuve d'une compensation rénale (métabolique); il est anormalement positif ($>+2$) dans l'acidose respiratoire compensée et anormalement négatif (<-2) dans l'alcalose respiratoire compensée. L'EB peut être normal dans les troubles acido-basiques complexes impliquant à la fois l'alcalose et l'acidose, l'effet alcalinisant d'une perturbation annulant l'effet acidifiant de l'autre.

BE doit toujours être interprété en relation avec $p\text{CO}_2$ et pH. En général, il existe une bonne corrélation entre BE et HCO_3^- , BE étant anormalement négatif chez ceux dont le HCO_3^- est réduit ; et anormalement positive chez les personnes ayant une HCO_3^- élevée ; [95].

Causes d'un BE anormalement négatif

La plupart des causes d'EB négatif (entraînant une acidose métabolique) peuvent être résumées sous trois rubriques [23, 86]:

Consommation de HCO_3^- dans l'acide lactique et les cétoacides en excès tampon:

- Choc hémorragique associé à une perte de sang traumatique
- Hypoxie
- Choc cardiogénique/arrêt cardiaque
- Sepsis/choc septique
- Insuffisance hépatique
- Acidocétose diabétique (ACD)
- famine

- Intoxication alcoolique
- Surdosage de salicylate

Perte de l' HCO_3 du corps:

- Diarrhée prolongée, fistules pancréatiques / intestinales (via le tractus gastro-intestinal)
- Insuffisance rénale (via l'urine)

Échec de la régénération de l' HCO_3 par les reins:

- Acidose des tubules rénaux

La réponse physiologique (compensatoire) normale à l'alcalose respiratoire implique une diminution de la régénération rénale de HCO_3 et par conséquent une réduction de HCO_3 et donc un BE anormalement négatif. Ainsi, un BE négatif n'indique pas nécessairement une acidose métabolique; il peut refléter une compensation pour l'alcalose respiratoire. Dans ce cas, le pH sera augmenté plutôt que réduit [96].

Causes d'un BE anormalement positif

La plupart des causes de BE anormalement positif (entraînant une alcalose métabolique) peuvent être résumées sous deux rubriques [23]:

Augmentation de la génération de base (HCO_3) consécutive à une perte excessive d'ions hydrogène et / ou d'ions chlorure:

- Via le tractus gastro-intestinal par vomissements prolongés, aspiration gastrique, sténose pylorique
- Via l'urine par des médicaments diurétiques, la maladie de Cushing, le syndrome de Conn (hyperaldostéronisme)
- Hypokaliémie

Administration/ingestion excessive de HCO_3 :

- Utilisation excessive de médicaments antiacides en vente libre
- HCO intraveineux excessif;

La réponse physiologique (compensatoire) normale à l'acidose respiratoire implique une régénération rénale accrue de HCO_3 et une augmentation consécutive de HCO_3 et donc un BE anormalement positif. Ainsi, un BE anormalement positif n'indique pas nécessairement une alcalose métabolique; il peut refléter une compensation de l'acidose respiratoire. Dans ce cas, le pH sera diminué plutôt que augmenté [96].

Anion Gap - AG

Le trou anionique (AG) est un paramètre calculé dérivé du bicarbonate (HCO_3^-) et de deux (ou trois) concentrations mesurées d'électrolytes plasmatiques/sériques: sodium (Na^+), de potassium (K^+) et de chlorure (Cl^-) [97]. Il existe deux équations AG; le plus couramment utilisé définit AG comme la différence entre la concentration du principal cation plasmatique, Na^+ et les concentrations combinées des deux principaux anions plasmatiques, Cl^- et HCO_3^- . La deuxième équation comprend le cation K^+ . Donc:

$$\text{Trou anionique} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

$$\text{Trou anionique (K}^+) = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Intervalle de référence AG - exemples

	mmol/L, meq/L
Trou anionique	8 - 16
Trou anionique (K^+)	10 - 20

[98]

Quelle que soit l'équation utilisée, il existe une certaine variation de l'AG en fonction de l'analyseur utilisé pour effectuer les déterminations d'électrolytes [99]. Les intervalles de référence locaux doivent être utilisés pour interpréter avec précision les valeurs AG du patient.

Concept et signification clinique de l'AG

La loi de neutralité électrochimique exige que la concentration totale d'anions (mesurée et non mesurée) dans le plasma soit égale à la concentration totale de cations (mesurée et non mesurée). AG reflète le fait que la concentration du cation le plus abondant (Na^+) dans le plasma dépasse la concentration combinée des deux anions les plus abondants (Cl^- et HCO_3^-) dans le plasma. Il existe d'autres cations non mesurés (Mg^{2+} , Ca^{2+}) et des anions (protéines (par ex. albumine), acides organiques (par exemple lactate), sulfates et phosphates) dans le plasma (Fig. 12). Un AG augmenté indique qu'il y a une perte de HCO_3^- sans augmentation simultanée de Cl^- . L'électroneutralité est maintenue par les niveaux élevés d'anions non mesurés, qui ne sont pas inclus dans le calcul de l'AG et donc un résultat de trou anionique élevé. En d'autres termes, AG est la différence entre les anions non mesurés et les cations non mesurés [97].

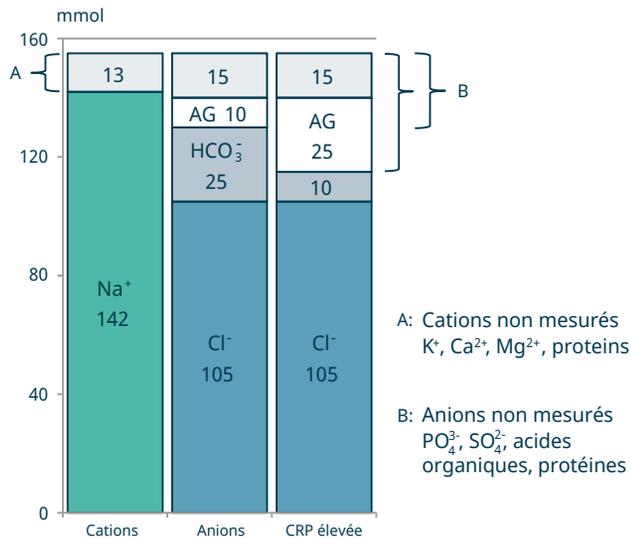


Figure 12: Composition électrolytique du plasma [97].

Acides organiques: par exemple lactate, pyruvate, cétone. Protéines: par exemple albumine, IgA, IgG

Cette définition de l'AG explique le mieux son utilité clinique parce qu'une anomalie cliniquement importante de l'AG est presque invariablement due à une augmentation ou une diminution des cations non mesurés ou des anions non mesurés.

L'augmentation de l'AG, qui est beaucoup plus courante que la diminution de l'AG, est généralement le résultat d'une augmentation des anions non mesurés, mais peut théoriquement résulter d'une diminution des cations non mesurés. La diminution de l'AG, en revanche, résulte d'une augmentation des cations non mesurés ou d'une diminution des anions non mesurés.

Pourquoi déterminer l'AG?

La principale utilité clinique de l'AG est la détection et l'analyse des perturbations acido-basiques, en particulier l'acidose métabolique. Pour ceux qui ont un diagnostic confirmé d'acidose métabolique, l'AG peut fournir des informations utiles sur sa cause. L'anomalie de l'AG ne se limite pas aux personnes souffrant de troubles acido-basiques, de sorte que le test a une signification diagnostique plus large limitée [100].

Acidose métabolique et AG

L'acidose métabolique est généralement associée à une augmentation marquée des anions non mesurés, dérivée de la dissociation d'acides métaboliques non carboniques (volatils) accumulés. Par exemple, l'acidose lactique - la cause la plus fréquente d'acidose métabolique - est associée à l'accumulation du lactate d'anion non mesuré. Cette augmentation de l'anion non mesuré entraîne une augmentation de l'AG. L'acidose métabolique qui est principalement due à une accumulation anormale d'acide métabolique (l'étiologie la plus courante) est associée à une augmentation de l'AG et est appelée «acidose métabolique à haute AG».

Il existe d'autres mécanismes qui provoquent une acidose métabolique et ceux-ci sont associés à un AG normal. Dans ces cas, il n'y a pas d'augmentation des anions non mesurés mais une anomalie des anions mesurés: le HCO₃ plasmatique est réduit (comme dans tous les cas de acidose métabolique) et la Cl plasmatique est augmentée pour maintenir la neutralité électrochimique. L'ampleur de la réduction de HCO₃ correspond à l'ampleur de l'augmentation de Cl; donc l'effet global est un AG normal. La dénomination «acidose métabolique AG normale» ou «acidose métabolique hyperchlorémique» est appliquée dans ces cas. La cause la plus fréquente d'acidose métabolique normale-AG est la diarrhée sévère,

dans laquelle l'acidose est principalement due à la perte de HCO_3^- du corps. Les causes moins fréquentes incluent l'acidose tubulaire rénale dans laquelle l'acidose métabolique normale-AG est due à l'incapacité des cellules tubulaires rénales à réabsorber/régénérer HCO_3^- de manière adéquate (Tableau III).

Si AG >30 mmol/L, le patient a une acidose métabolique; cependant, seuls 2/3 des patients avec une AG de 20 à 29 mmol/L auront une acidose métabolique [101].

Changement d'anion	Effet sur AG	Troubles acido-basiques
$\text{HCO}_3^- \downarrow$ $\text{Cl}^- \uparrow$	Mineur	La diarrhée Acidose métabolique hyperchlorémique Acidose tubulaire rénale
$\text{HCO}_3^- \downarrow$ $\text{Cl}^- \downarrow$ Lactate \uparrow	$\uparrow \uparrow$	Acidose lactique
$\text{HCO}_3^- \downarrow$ $\text{Cl}^- \downarrow$ Cétoacides \uparrow	$\uparrow \uparrow$	Acidocétose

Tableau III: Aperçu des modifications de l'AG dans certains troubles acido-basiques.

Interprétation clinique

AG <20 mmol/L indique rarement une acidose significative et est le plus souvent secondaire à des changements de protéines, de phosphates ou d'équivalents de changement.

Une AG >30 mmol/L est généralement causée par une acidose organique facilement identifiable (acidose lactique ou acidocétose) [102, 103].

Causes de l'augmentation de l'AG

A - associé à une acidose métabolique:

(c.-à-d. acidose métabolique élevée en AG) [23, 100]

Augmentation de la production d'acide:

- Acidose lactique (la plus courante)
- Acidocétose diabétique (ACD)
- Acidocétose de famine
- Acidocétose alcoolique

Diminution de l'excrétion d'acide:

- Insuffisance rénale (DFG <20 mL/min) (voir créatinine)
- Acidose pyroglutamique (5-oxoproline)

Augmentation de l'ajout d'acide (toxines):

- Surdosage d'aspirine (acide salicylique)
- Intoxication au méthanol (méthanol métabolisé en acide formique)
- Intoxication à l'éthylène glycol (éthylène glycol métabolisé en acide glycolique)
- Intoxication au toluène (toluène métabolisé en acide hippurique)

Le mnémotique KULT a été conçu pour aider à rappeler les principales causes ci-dessus de l'acidose métabolique à haute AG:

- Kétoacidose
- Uremia
- Lacidose actique
- Toxines

B - non associé à une acidose métabolique [100].

Augmentation de l'albumine plasmatique:

- L'albumine est chargée négativement et contribue de manière significative au total des anions non mesurés dans le plasma. Pour chaque augmentation de 10 g/L d'albumine plasmatique, l'AG est augmentée de 2,5 mmol/L [104]

Myélome IgA:

- La paraprotéine IgA est chargée négativement et en raison de sa concentration élevée dans le plasma des patients atteints de myélome IgA, elle contribue de manière significative au nombre total d'anions non mesurés dans le plasma
- Alcalose métabolique - seulement une légère augmentation (~5 mmol/L) et seulement dans certains cas

Causes de la diminution de l'AG

Moins fréquent que l'augmentation de l'AG [23, 105]

Diminution de l'albumine sérique (cause la plus fréquente):

- Pour chaque réduction de 10 g/L de l'albumine plasmatique, l'AG est diminuée de 2,5 mmol/L [104]. (L'anomalie de l'albumine sérique doit être prise en compte lors de l'interprétation du patient AG. Ceci est particulièrement important pour les patients gravement malades, qui ont généralement une diminution de l'albumine plasmatique. La réduction de l'AG causée par l'hypoalbuminémie peut masquer des signes d'acidose métabolique chez ces patients [105])

Myélome IgG:

- L'IgG est chargée positivement et, en raison de sa concentration élevée dans le plasma des patients atteints d'un myélome à IgG,

elle contribue de manière significative aux cations non mesurés dans le plasma

- Augmentation marquée des IgG polyclonales

Surdose de lithium:

- Le lithium est un cation non mesuré
- Hypercalcémie sévère ou hypermagnésémie sévère. (Le calcium et le magnésium sont des cations non mesurés)

Potassium - K⁺

Le potassium (K⁺) est le cation principal du liquide intracellulaire, où il a une concentration 25 à 37 fois plus élevée (~150 mmol/L dans les cellules tissulaires, ~105 mmol/L dans les érythrocytes) que dans le liquide extracellulaire (~4 mmol/L) [4, 106]. K⁺ a plusieurs fonctions vitales dans le corps, par exemple la régulation de l'excitabilité neuromusculaire, la régulation du rythme cardiaque, la régulation du volume intracellulaire et extracellulaire et le statut acido-basique.

Intervalle de référence K⁺ - exemples

	mmol/L, meq/L
Mâle adulte (P):	3,5 - 4,5
Femelle adulte (P):	3,4 - 4,4
Adulte (S):	3,5 - 5,1
Enfant (S):	3,4 - 4,7
Bébé (S):	4,1 - 5,3
Nouveau-né (S):	3,7 - 5,9
Cordon nouveau-né (S):	5,6 - 12,0
Prématuré, 48 heures (s):	3,0 - 6,0
Cordon prématuré (S):	5,0 - 10,2

[4] P: plasma; S: sérum

Les échantillons de sérum renvoient des valeurs légèrement [3 - 5%] plus élevées que les échantillons de plasma [108].

Distribution et signification physiologique du potassium

Le corps humain contient environ 3500 mmol (137 g) de K⁺; dont la quasi-totalité (98%) est contenue dans les cellules; seulement

1,5% est contenu dans le fluide extracellulaire à une concentration approximative de 4,0 mmol/L (Fig.13). La concentration intracellulaire de K⁺, en revanche, est proche de 150 mmol/L [110]. Le rapport intracellulaire/extracellulaire (150/4) se traduit par un gradient de potentiel électrique à travers la membrane cellulaire et joue un rôle majeur dans l'établissement du potentiel de membrane cellulaire au repos, en particulier dans les cellules cardiaques et neuromusculaires [112]. Même de petits changements dans la concentration extracellulaire de K⁺ auront des effets significatifs sur le gradient de potentiel transmembranaire, et donc sur la fonction des tissus neuromusculaires et cardiaques [112]. Ce large gradient de concentration à travers les membranes cellulaires est maintenu par la pompe Na⁺ / K⁺ - ATPase, située dans la membrane cellulaire [113].

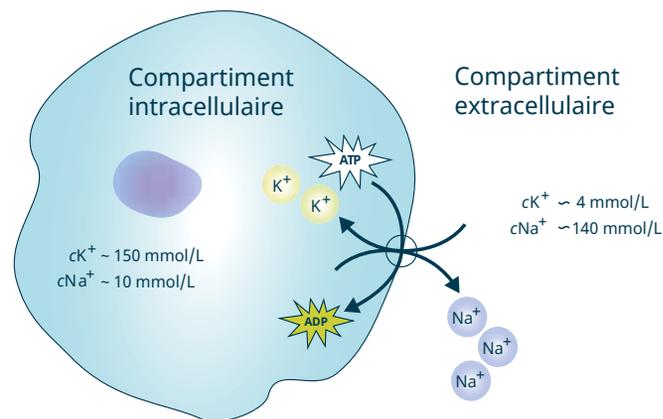


Figure 13: La pompe Na⁺ / K⁺ - ATPase dans le membrane cellulaire [114].

Il s'agit d'un processus énergivore de «pompage» continu de deux K⁺ dans des cellules en échange de trois Na⁺ [115]. Le gradient de concentration K⁺ est un déterminant du potentiel de membrane au repos et donc des propriétés électriques des cellules «excitables», y

compris leur capacité à transmettre des signaux électriques.

Pourquoi mesurer le potassium ?

La perturbation de la manipulation du potassium et l'anomalie consécutive de K⁺ sont une caractéristique potentielle d'un certain nombre de maladies aiguës et chroniques, dont certaines sont relativement courantes. Il s'agit également d'un effet indésirable potentiel de certains médicaments couramment prescrits [109]. On estime que 20 à 30% des patients hospitalisés ont un K⁺ [110] anormal. Le diagnostic de la perturbation K⁺ est importante car si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner une morbidité importante et dans les cas les plus graves, un arrêt cardiaque soudain [111]. Tout cela explique que K⁺ est l'un des paramètres les plus fréquemment demandés/mesurés de la chimie du sang.

Contrôle physiologique de la concentration de potassium dans le liquide extracellulaire

La concentration en fluide extracellulaire K⁺ (cK⁺) représente l'équilibre entre K⁺ apport et K⁺ perte. Un régime alimentaire occidental typique assure un apport K⁺ d'environ 40 à 200 mmol/jour [113]. Bien qu'une petite quantité (~5 mmol/jour) soit normalement excrétée par le tractus gastro-intestinal, la principale voie d'excrétion est l'urine et l'équilibre K⁺ dépend en grande partie des mécanismes qui garantissent la fonction rénale régulation de la perte de K⁺ dans l'urine pour qu'elle corresponde à l'apport de K⁺ [110]. La régulation rénale de l'excrétion de K⁺ dépend de l'aldostérone, l'hormone surrénalienne; la hausse cK⁺ stimule sa synthèse et sa libération [116]. L'aldostérone réduit ainsi cK⁺ en augmentant l'excrétion rénale de K⁺:

La redistribution interne de K⁺; c'est-à-dire le mouvement de K⁺ dans et hors des cellules, est un facteur supplémentaire qui peut affecter

cK⁺ sans affecter le potassium du corps entier [110]. L'insuline stimule la pompe Na⁺ / K⁺ -AT Pase et ainsi le mouvement de K⁺ dans les cellules; l'insuline a donc pour effet de réduire cK⁺. Le mouvement réciproque de K⁺ et des ions hydrogène (H⁺) à travers les membranes cellulaires détermine que cK⁺ est affecté par l'état acido-basique (Fig.9). En raison de cette concentration intracellulaire élevée de K⁺; toute pathologie associée à une destruction cellulaire marquée (lyse) entraîne un efflux massif de K⁺ des cellules et une augmentation consécutive de cK⁺:

Le maintien du potassium dans les intervalles de référence dépend de:

- Apport alimentaire adéquat de K⁺
- Fonction rénale normale
- Fonction normale du tractus gastro-intestinal
- Production normale d'aldostérone par les glandes surrénales
- Maintien de l'équilibre acido-basique normal
- Action normale de la pompe Na⁺ / K⁺ - ATPase et intégrité des membranes cellulaires

La perturbation de l'un des éléments ci-dessus peut entraîner une anomalie de K⁺:

La réduction de cK⁺ (c'est-à-dire <3,5 mmol/L) est appelée hypokaliémie [110].

Une augmentation de cK⁺ (c'est-à-dire >5,0 mmol/L) est appelée hyperkaliémie [110].

Des deux conditions, l'hypokaliémie est la plus fréquente, touchant un plus large éventail de patients, tandis que l'hyperkaliémie est potentiellement plus grave et survient presque exclusivement chez les patients présentant certaines anomalies rénales sous-jacentes [112, 117].

Causes de l'hypokaliémie

- Thérapie diurétique - cause la plus fréquente [110]. Confiné aux «diurétiques émaciés K⁺» (thiazidiques et diurétiques de l'anse) qui peuvent entraîner une perte inappropriée de K⁺ dans l'urine
- Diarrhée / vomissements sévères ou chroniques (perte accrue de K⁺ via le tractus gastro-intestinal)
- Alcalose métabolique (mouvement de K⁺ dans les cellules)
- Syndrome de Conn (augmentation des taux d'aldostérone)
- Traitement de l'acidocétose diabétique (due à une perte accrue de K⁺ dans l'urine)
- Apport K⁺ inadéquat (famine)
- Abus de laxatifs (perte accrue de K⁺ via le tractus gastro-intestinal)
- Abus de réglisse (la réglisse contient une substance qui entraîne une augmentation efficace des taux d'aldostérone) [118]
- Traitement médicamenteux bêtabloquant (K⁺ se déplace dans les cellules)
- Surdosage d'insuline (K⁺ se déplace dans les cellules) [111]

Symptômes de l'hypokaliémie

Une hypokaliémie légère, c'est-à-dire cK⁺ de l'ordre de 3,0 à 3,5 mmol/L, est généralement asymptomatique

Les symptômes d'une diminution modérée cK⁺ comprennent [110]:

- Fatigue associée à une faiblesse musculaire
- Constipation due à une altération du tonus musculaire du tractus gastro-intestinal
- Modifications ECG caractéristiques
- Hyporéflexie

Une hypokaliémie sévère (cK⁺ <2,5 mmol/L) peut également provoquer:

- Paralysie flasque
- Insuffisance respiratoire (si la musculature respiratoire est affectée) [120]
- Arythmies cardiaques (y compris arythmie ventriculaire potentiellement mortelle)
- Arrêt cardiaque

Causes de l'hyperkaliémie [110, 116, 119]

- Maladie rénale chronique - cause la plus fréquente (diminution de l'excrétion urinaire de K⁺)
- Acidose métabolique, y compris acidocétose diabétique (mouvement de K⁺ hors des cellules)
- Lésions tissulaires graves, par exemple rhabdomyolyse, traumatisme, chirurgie majeure (K⁺ dérivé de cellules endommagées)
- Thérapie médicamenteuse cytotoxique pour la malignité hématologique (K⁺ dérivé de cellules endommagées par le médicament)
- Maladie d'Addison (taux d'aldostérone réduits)
- Thérapie de substitution K⁺ excessive
- Certains médicaments (inhibiteurs de l'ECA, spironolactone et autres diurétiques dits «K⁺-paring»)

Symptômes de l'hyperkaliémie

Les symptômes peuvent être absents ou relativement non spécifiques, ce qui souligne l'importance clinique de mesurer la cK⁺ chez les personnes à risque; lorsqu'ils surviennent, les symptômes comprennent [110, 116, 121]:

- Faiblesse / fatigue musculaire
- Diarrhée / douleur abdominale
- Palpitations cardiaques
- Modifications ECG caractéristiques

Le risque d'arythmie ventriculaire et d'arrêt cardiaque potentiellement mortels augmente lorsque cK⁺ dépasse 6,5 mmol/L [110, 121].

L'hypokaliémie sévère [111] et l'hyperkaliémie sévère [110] sont des urgences médicales nécessitant une intervention rapide.

Sodium - Na⁺

Le sodium (Na⁺) est le cation dominant dans le liquide extracellulaire, où il a une concentration 14 fois plus élevée (~140 mmol/L) que dans le liquide intracellulaire (~10 mmol/L). Na⁺ est un contributeur majeur de l'osmolalité du liquide extracellulaire et sa fonction principale est en grande partie de contrôler et de réguler l'équilibre hydrique et de maintenir la pression artérielle. Na⁺ est également important pour la transmission de l'influx nerveux et l'activation de la contraction musculaire.

Intervalle de référence Na⁺ - exemples

	mmol/L, meq/L
Adulte:	136 - 145
Enfant:	138 - 145
Bébé:	139 - 146
Nouveau-né:	133 - 146
Cordon nouveau-né:	126 - 166
48 heures prématurées:	128 - 148
Cordon prématuré:	116 - 140

[4]

Distribution et signification physiologique du sodium

Environ 30% des quelque 4 000 mmol (92 g) de Na⁺ présents dans le corps humain sont sous forme de complexes dans les os; presque tout le reste se trouve dans le fluide extracellulaire. En tant que soluté fluide extracellulaire le plus abondant, Na⁺ est le principal déterminant de son osmolalité et donc le principal déterminant de la distribution de l'eau entre les compartiments intracellulaire et

extracellulaire (Fig.13). Cela met en évidence le rôle du Na⁺ dans le maintien du volume sanguin et donc de la pression artérielle. La dysnatrémie peut résulter d'une perturbation de l'équilibre hydrique (la plus courante), d'une perturbation de l'équilibre Na⁺ (moins fréquente) ou d'une combinaison des deux. Si la concentration en Na⁺ du fluide extracellulaire (cNa⁺) est trop faible (hyponatrémie), l'eau pénètre dans les cellules pour équilibrer le niveaux, faisant gonfler les cellules. Ceci est particulièrement dangereux dans les cellules cérébrales, car leur expansion augmente la pression intracrânienne, provoquant un œdème cérébral [126].

Pourquoi mesurer le sodium?

La perturbation du métabolisme du sodium et de l'eau et une anomalie consécutive du cNa⁺ (appelée dysnatrémie) est une caractéristique potentielle d'un certain nombre de maladies aiguës et chroniques, dont certaines qui sont relativement courants. Il s'agit également d'un effet indésirable potentiel de certains médicaments couramment prescrits [122]. Une réduction de cNa⁺ (hyponatrémie) survient chez 15 à 20% des patients hospitalisés [123]; l'augmentation de cNa⁺ (hypernatrémie) est moins fréquente, touchant environ 1 à 2% des patients hospitalisés [124]. L'identification de la dysnatrémie est importante car si elle n'est pas corrigée, elle peut, si elle est suffisamment sévère, entraîner une morbidité importante et peut être fatale. La dysnatrémie s'est avérée être un facteur de risque indépendant de décès chez les patients gravement malades [125].

La mesure de cNa⁺ est essentielle pour calculer le trou anionique, un paramètre d'une grande utilité diagnostique, en particulier chez ceux qui présentent une perturbation acido-basique (voir AG).

Bilan sodique

Le corps préserve cNa⁺ dans les limites normales en ajustant continuellement la perte rénale d'eau (volume d'urine) afin que la teneur en eau du liquide extracellulaire soit constante, malgré les variations d'eau admission [127]. La réponse à la soif et la libération appropriée de l'hormone antidiurétique arginine vasopressine (AVP) sont nécessaires pour ce contrôle de la teneur en eau du fluide extracellulaire.

La préservation du cNa⁺ normal dépend également de l'équilibre sodique total du corps. Un minimum de 10 à 20 mmol (0,23 à 0,46 g) de Na⁺ est perdu du corps chaque jour dans l'urine, la sueur et les matières fécales, et cela doit être remplacé pour rester en équilibre. En fait, une alimentation normale contient généralement bien au-delà de ce minimum. L'apport quotidien en Na⁺ (principalement sous forme d'arôme de sel) est généralement d'environ 150 à 170 mmol (3,4 à 3,9 g), mais peut aller de moins de 100 mmol (2,3 g) à plus de 300 mmol (6,9 g) [128]. L'excès de Na⁺ est excrété par les reins dans l'urine, et l'équilibre en Na⁺ dépend de manière critique de la capacité des reins à réguler l'excrétion de Na⁺ pour qu'elle corresponde admission. Ce processus rénal dépend de l'aldostérone, l'hormone surrénalienne, et d'une voie rénine-angiotensine intacte pour une libération appropriée d'aldostérone [127]. Na⁺ est un constituant des sécrétions gastro-intestinales telles que la bile et le suc pancréatique. Au total, environ 1500 mmol (34 g) de Na⁺ sont sécrétés chaque jour dans le tractus gastro-intestinal. Normalement, presque tout ce Na⁺ est réabsorbé et seulement 5 à 10 mmol (0,11 à 0,23 g) sont excrétés dans les selles, mais une perte accrue de Na⁺ via le tractus gastro-intestinal, par exemple, dans les vomissements ou la diarrhée, peut entraîner un déséquilibre grave (épuisement) Na⁺.

En résumé, le maintien de Na⁺ dans les limites normales dépend de:

- Régime contenant une quantité minimale de Na⁺ (au moins 20 mmol (0,46 g)/jour)
- Réponse à la soif intacte et accès gratuit à l'eau
- Fonction rénale normale
- Fonction gastro-intestinale normale
- Libération appropriée de l'hormone arginine vasopressine par la glande pituitaire
- Libération appropriée de l'hormone aldostérone par la glande surrénale
- Voie intacte rénine-angiotensine

La perturbation de l'un des éléments ci-dessus peut entraîner une anomalie de cNa⁺:

Termes utilisés pour interpréter le sodium

Une diminution de cNa⁺ (c'est-à-dire <135 mmol/L) est appelée hyponatrémie [129].

Une augmentation de cNa⁺ (c'est-à-dire >145 mmol/L) est appelée hypernatrémie [130].

Étant donné que la dysnatrémie peut être due à une combinaison variable de Na⁺ et / ou d'épuisement / rétention d'eau, il est important que le statut de volume extracellulaire (eau) des patients souffrant d'hyponatrémie et d'hypernatrémie soit évalué lors de l'examen clinique à un de trois états:

- Hypovolémie (diminution du volume sanguin circulant)
- Hypervolémie (augmentation du volume sanguin circulant)
- Euvoémie (volume sanguin circulant normal)

Cela permet la distinction étiologique / diagnostique importante entre les conditions suivantes:

- Hyponatrémie / hypernatrémie hypovolémique
- Hyponatrémie / hypernatrémie hypervolémique
- Hyponatrémie / hypernatrémie euvoémique

Causes de l'hyponatrémie [131]

- Insuffisance cardiaque
- Cirrhose
- Hyperglycémie - acidocétose diabétique (ACD)
- Maladie rénale aiguë
- Maladie rénale chronique
- Syndrome de l'hormone antidiurétique inappropriée (SIADH) (un effet indésirable potentiel de nombreux médicaments couramment prescrits et une caractéristique de complication de certaines maladies malignes)
- Vomissements / diarrhée chroniques
- Maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne)
- Thérapie diurétique
- Thérapie de remplacement des fluides

Les symptômes de l'hyponatrémie

L'hyponatrémie légère (cNa⁺ 130-135 mmol/L) est généralement asymptomatique, bien que légère chronique l'hyponatrémie est associée à un risque accru d'ostéoporose et de fractures osseuses.

Une hyponatrémie modérée (cNa⁺ 125-130 mmol/L) peut provoquer [127]:

- Anorexie
- Nausées Vomissements
- Crampes abdominales

Hyponatrémie sévère (cNa⁺ <125 mmol/L) peut en outre provoquer l'un des symptômes neurologiques suivants en raison d'un gonflement du cerveau (œdème cérébral):

- Agitation
- Confusion
- Hallucinations
- Fonction mentale altérée

L'hyponatrémie la plus sévère (cNa⁺ <115 mmol/L) peut entraîner des convulsions, un coma et la mort.

L'effet neurologique de l'hyponatrémie est plus sévère si elle s'est développée de manière aiguë (moins de 48 heures).

Causes de l'hyponatrémie [130, 132]

- Maladie rénale chronique
- Prise d'eau inadéquate (fréquente chez les personnes âgées)
- Échec de la réponse à la soif en raison d'une perte de conscience, d'un traumatisme crânien
- Syndrome de Conn
- Syndrome/maladie de Cushing

- Diabète insipide
- Traitement de remplacement du sodium trop vigoureux
- Thérapie au lithium

Symptômes d'hypernatrémie

Une légère hypernatrémie (cNa⁺ 145 - 150 mmol/L) est généralement asymptomatique.

Une hypernatrémie plus grave peut être associée aux éléments suivants [130, 132]:

- Anorexie
- Faiblesse musculaire
- Nausées Vomissements

L'hypernatrémie sévère (cNa⁺ >160 mmol/L), en particulier en cas d'apparition aiguë, est associée à la déshydratation des cellules cérébrales et aux symptômes neurologiques suivants:

- Léthargie
- Irritabilité
- Conscience altérée
- Coma

L'hypernatrémie sévère d'apparition aiguë est potentiellement mortelle.

Une note sur la pseudohypo- et pseudohypernatrémie

Un cNa⁺ faussement bas ou élevé (pseudohypo- ou pseudohypernatrémie) peut être signalé si le plasma contient une concentration particulièrement élevée ou faible de lipides ou de protéines [133].

La pseudohypo- et la pseudohypernatrémie reflètent des artefacts de mesure qui dépendent de la méthode utilisée pour déterminer le cNa⁺ [134].

Chlorure - Cl⁻

Le chlorure (Cl⁻) est le principal anion du liquide extracellulaire et l'un des anions les plus importants du sang. La fonction principale de Cl⁻ est de maintenir la pression osmotique, l'équilibre hydrique, l'activité musculaire, la neutralité ionique dans le plasma et d'aider à élucider la cause de l'acide-base perturbations.

Intervalle de référence Cl⁻ - exemples

	mmol/L, meq/L
Adulte >90 ans (P, S):	98 - 111
Adulte (P, S):	98 - 107
0 - 30 jours (P, S):	98 - 113
Prématuré (P, S):	95 - 110
Sang de cordon (P, S):	96 - 104

[4] P: plasma; S: sérum

Distribution et signification physiologique du chlorure

Comme pour le sodium (Na⁺), la majeure partie des quelque 3 200 mmol (113 g) de Cl⁻ présents dans le corps humain est contenue dans le corps extracellulaire fluide. La concentration extracellulaire (plasma) est d'environ 100 mmol/L, tandis que la concentration de liquide intracellulaire est plus proche de 2 à 5 mmol/L. En tant que deuxième ion de fluide extracellulaire le plus abondant après Na⁺ et l'anion de fluide extracellulaire le plus abondant, Cl⁻ est essentiel pour le maintien d'une osmolarité plasmatique normale, contribuant à 100 des 300 mOsmol de la tonicité extracellulaire [137]. En association avec Na⁺, Cl⁻ détermine le mouvement de l'eau entre les compartiments extracellulaire et intracellulaire et donc la régulation

du volume sanguin et de la pression artérielle. Cl⁻ est essentiel pour maintenir la neutralité électrochimique du plasma, contribuant à 70% de toutes les charges négatives dans le plasma, le bicarbonate (HCO₃⁻) contribuant à la majeure partie du reste.

Les ions Cl⁻ sont sécrétés par les cellules pariétales de l'estomac sous forme d'acide chlorhydrique, un constituant du suc gastrique essentiel pour de nombreux processus impliqués dans la digestion et l'absorption des aliments, ainsi que dans le contrôle de croissance bactérienne dans le tractus gastro-intestinal.

Cl⁻ est présent à des concentrations élevées (~70 mmol/L) dans les érythrocytes par rapport à toutes les autres cellules (2 - 5 mmol/L). Cette concentration élevée permet le mouvement de Cl⁻ entre le plasma et les érythrocytes en échange de bicarbonate (HCO₃⁻) [137]. Ce soi-disant «changement de chlorure» est essentiel pour le transport efficace du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons et le maintien d'un pH sanguin normal (homéostasie acido-basique).

Pourquoi mesurer le chlorure?

L'utilité clinique de la mesure de la concentration de chlorure (cCl⁻) est de aider à élucider la cause des troubles acido-basiques, car des niveaux anormaux de Cl⁻ à eux seuls signifient généralement un trouble métabolique sous-jacent plus grave, comme une acidose métabolique ou une alcalose. Il est également essentiel pour le calcul du trou anionique (AG) [97] (voir AG) qui peut être utile dans l'étude des perturbations acido-basiques [135]. En l'absence de perturbation acido-basique, cCl⁻ presque invariablement est parallèle au sodium (cNa⁺), de sorte que cCl⁻ la mesure est rarement utile dans l'évaluation de routine de l'équilibre hydro-électrolytique; la mesure de cNa⁺ est suffisante et cCl⁻ ne fournit aucune information supplémentaire [136].

Bilan chlorure

Le maintien de Cl⁻ dans les limites normales dépend principalement de la régulation rénale de la perte de Cl⁻ dans l'urine. L'apport alimentaire quotidien en Cl⁻; principalement sous forme d'arôme de sel, varie de 160 à 300 mmol (5,7 - 10,6 g) [137]. C'est bien au-delà de ce qui est nécessaire pour remplacer les pertes physiologiques obligatoires normales de Cl⁻ dans l'urine, la sueur et les matières fécales, de sorte que la majeure partie de cet apport alimentaire doit être excrétée dans l'urine pour rester en équilibre. La régulation rénale de l'excrétion de Cl⁻, comme celle de l'excrétion du sodium, dépend de l'hormone aldostérone et de la voie rénine-angiotensine. L'excrétion de Cl⁻ est liée à la réabsorption / régénération de HCO₃⁻, un mécanisme important de régulation rénale de pH sanguin qui a une implication sur le rôle de Cl⁻ dans la pathogenèse des perturbations acido-basiques.

L'équilibre Cl⁻ dépend également de la capacité du tractus gastro-intestinal à absorber la quasi-totalité du Cl⁻ présent dans les sécrétions gastro-intestinales, par ex. suc gastrique, suc pancréatique, bile. Les vomissements et / ou la diarrhée peuvent entraîner une déplétion en Cl⁻.

Termes utilisés pour interpréter le chlorure

La diminution de cCl⁻ (c'est-à-dire <98 mmol/L) est appelée hypochlorémie [4].

Augmentation de cCl⁻ (c'est-à-dire cCl⁻ >107 mmol/L) est appelée hyperchlorémie [4].

Causes d'hypochlorémie et d'hyperchlorémie

Puisque cCl⁻ est presque invariablement étroitement parallèle cNa⁺ tant en santé qu'en maladie, les causes de l'hypochlorémie sont identiques

aux causes de l'hyponatrémie (voir Na⁺) et les causes de l'hyperchlorémie sont identiques aux causes de l'hypernatrémie (voir Na⁺).

La valeur clinique de la mesure de cCl⁻ se limite à la perturbation acido-basique lorsque cCl⁻ peut ne pas être parallèle cNa⁺:

La valeur du chlorure dans l'étude des perturbations acido-basiques

La mesure de cCl⁻ est utile dans l'investigation de patients souffrant d'acidose métabolique inexpliquée car elle permet de faire la distinction entre high-AG Acidose métabolique et acidose métabolique «AG normale» (voir AG) [138]. Le premier, qui est le plus courant des deux, est caractérisé par une augmentation anormale des anions non mesurés (non chlorés) dérivés d'un acide non volatil causal (par exemple l'acide lactique, l'acide céto). La seconde est caractérisée par une augmentation de l'anion mesuré (Cl⁻), elle est donc associée à une hyperchlorémie. En termes généraux, l'acidose métabolique «à haute AG» est due à une accumulation anormale d'un acide, de sorte que le tampon HCO₃⁻ est consommé et l'acidose métabolique «hyperchlorémique à AG normale» est due à une perte primaire de tampon HCO₃⁻ du corps, soit via le tractus gastro-intestinal ou les reins. La diminution du fluide extracellulaire HCO₃⁻ qui en résulte induit une hyperchlorémie pour corriger le déficit anionique et maintenir la neutralité électrochimique du fluide extracellulaire. Il s'agit d'une condition dans laquelle cCl⁻ n'est pas parallèle cNa⁺; quelle que soit la concentration en sodium, il existe une hyperchlorémie relative.

Causes de l'acidose «à haute AG» [86]

- Acidose lactique (cause la plus fréquente d'acidose métabolique)
- Acidocétose diabétique (ACD)
- Acidocétose alcoolique

- Acidocétose de famine
- Insuffisance rénale (aiguë et chronique)
- Toxines qui se métabolisent en acides (par exemple éthylène glycol, méthanol, salicylates)

Causes de l'acidose «hyperchlorémique à AG normale» [86]

- Acidose des tubules rénaux
- Diarrhée sévère
- Drainage de la sécrétion pancréatique ou biliaire
- Fistule intestinale
- Médicaments inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (par exemple l'acétazolamide)
- Administration excessive de HCl ou de NH₄Cl pour corriger l'alcalose métabolique
- Réanimation liquidienne (p. Ex. Perfusion saline)

Autres troubles acido-basiques associés à un chlorure anormal

L'hypochlorémie peut entraîner une augmentation de la réabsorption rénale de HCO₃ et par conséquent une alcalose métabolique [139]. Cette hypochlorémie est généralement le résultat d'une perte accrue de Cl⁻ via le tractus gastro-intestinal dans le vomissement, mais peut être le résultat de pertes rénales, généralement secondaires à un traitement diurétique. Les symptômes de l'hypochlorémie sont dus à l'alcalose métabolique qu'elle induit.

La compensation rénale de l'acidose respiratoire implique une réabsorption accrue de HCO₃ en échange de Cl⁻; de sorte que l'acidose respiratoire chronique est associée à une perte accrue de Cl⁻ dans l'urine et à une hypochlorémie qui en résulte.

Calcium ionisé - Ca²⁺

L'ion calcium (Ca²⁺) est l'un des cations les plus répandus dans le corps, où environ 1% est présent dans le liquide extracellulaire du sang. Ca²⁺ joue un rôle vital pour la minéralisation osseuse et de nombreux processus cellulaires, par exemple la contractilité du cœur et de la musculature squelettique, la transmission neuromusculaire, la sécrétion et l'action des hormones dans diverses réactions enzymatiques telles que, par exemple, la coagulation sanguine.

Intervalle de référence Ca²⁺ - exemple

	mmol/L	mg/dL
Adulte:	1,15 - 1,33	4,6 - 5,3

[4]

Distribution et signification physiologique du calcium

La quasi-totalité (99%) des quelque 1 kg de calcium présent dans le corps humain est contenue dans les os et les dents. Le 1% restant est réparti entre le liquide intracellulaire de toutes les cellules et le liquide extracellulaire. Seulement 8,7 mmol (350 mg) de calcium circule dans le plasma sanguin à une concentration totale de ~2,5 mmol/L (10 mg/dL). Sur ces 350 mg, environ 40% sont liés à des protéines (principalement de l'albumine) et 10% sont complexés avec une gamme d'anions (bicarbonate, lactate, phosphate, etc.). Les 50% restants circulent sous forme de calcium ionisé «libre» (Ca²⁺) à une concentration de ~1,25 mmol/L (5 mg/dL). Les trois fractions de calcium présentes dans le plasma sanguin sont en équilibre, mais seule la fraction Ca²⁺ est physiologiquement active [142]. Une très faible proportion du calcium dans les os est échangeable avec celle

du plasma; ceci est important pour la régulation de cCa^{2+} (Fig.14). Le maintien de cCa^{2+} dans les limites normales n'est pas seulement important pour l'intégrité structurelle des os, mais pour une gamme de fonctions physiologiques, y compris:

- Hémostase (le calcium est un cofacteur essentiel dans la cascade de la coagulation sanguine)
- Contraction des cellules musculaires cardiaques et squelettiques
- Transmission neuromusculaire
- Action de nombreuses hormones (signalisation calcique)

Pourquoi mesurer le calcium?

La perturbation du métabolisme calcique et la concentration anormale de calcium qui en résulte (cCa^{2+}) sont fréquentes chez les patients hospitalisés, en particulier chez les patients gravement malades pour lesquels la prévalence a été estimée être aussi élevée que 85% [140]. L'augmentation et la diminution de cCa^{2+} ont des effets symptomatiques significatifs et, si elles sont sévères, elles sont toutes deux potentiellement mortelles. Même une anomalie bénigne, si elle n'est pas identifiée et traitée, peut avoir des effets néfastes sur la santé à long terme. «Chez les patients subissant une transfusion massive, il est extrêmement important de surveiller fréquemment les taux de Ca^{2+} et de les maintenir dans la plage normale» [141].

Régulation du calcium

En termes généraux, cCa^{2+} reflète l'équilibre entre le calcium d'origine alimentaire absorbé par le tractus gastro-intestinal et celui perdu par l'organisme dans l'urine. De plus, comme indiqué ci-dessus, le calcium peut se déplacer entre le plasma et les os. L'excrétion urinaire et le mouvement du calcium à partir des os sont régulés par l'hormone parathyroïdienne (PTH), et l'absorption du calcium alimentaire du tractus gastro-intestinal est régulée par l'hormone dérivée de la

vitamine D, le calcitriol (1,25-dihydroxy cholécalciférol). La PTH est libérée des glandes parathyroïdes en réponse à la réduction du Ca^{2+} (Fig.14); il a un effet sur les reins, où il diminue l'excrétion rénale du calcium, et sur les os, où il favorise la libération de calcium des os vers le plasma. La PTH favorise également la libération de sécrétion de calcitriol par les reins, ce qui à son tour favorise une absorption accrue du calcium alimentaire. L'effet net de la PTH et du calcitriol est d'élever cCa^{2+} à un niveau qui arrête par le mécanisme de rétroaction la sécrétion de PTH et ainsi la sécrétion de calcitriol. Par l'action intégrée de la PTH et du calcitriol, cCa^{2+} est maintenu dans les limites normales [143].

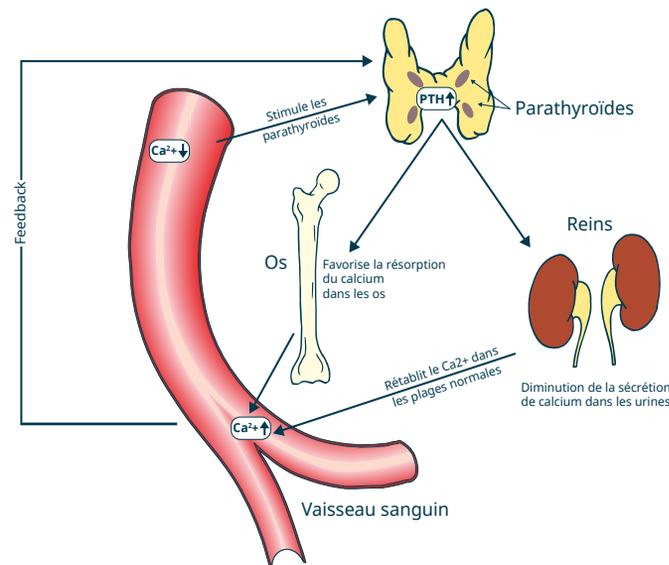


Figure 14: Régulation du taux plasmatique de Ca^{2+} . Modifié à partir de [144].

PTH: Hormone parathyroïdienne

Pour résumer, le maintien de cCa²⁺ dans des intervalles de référence dépend de:

- Régime normal contenant des quantités adéquates de calcium et de vitamine D
- Fonction gastro-intestinale normale pour l'absorption alimentaire des deux
- Exposition à la lumière du soleil pour une production endogène adéquate de vitamine D
- Fonction parathyroïdienne normale pour une sécrétion appropriée de PTH
- Fonction hépatique et rénale normale pour la conversion de la vitamine D en calcitriol
- Fonction rénale normale pour la sécrétion de calcitriol et ajustement approprié de la perte de calcium dans l'urine
- Métabolisme osseux normal pour un mouvement approprié du calcium entre le sang et les os

La perturbation de l'un des éléments ci-dessus peut entraîner une anomalie cCa²⁺:

Termes utilisés dans l'interprétation du calcium

Le plasma réduit cCa²⁺ (c'est-à-dire <1,15 mmol/L (4,6 mg/dL)) est appelé hypocalcémie. Cliniquement, l'hypocalcémie n'est jamais une constatation singulière; elle peut survenir dans le cadre d'une acidose, d'une hypothermie et d'une dilution concomitantes [145].

Une augmentation du plasma cCa²⁺ (c'est-à-dire >1,30 mmol/L (5,2 mg/dL)) est appelée hypercalcémie.

Causes de l'hypocalcémie [146]

- Hypoparathyroïdie (réduction de la PTH due à une maladie / des dommages aux glandes parathyroïdes)
- Carence en vitamine D (production réduite, carence alimentaire, malabsorption)
- Maladie rénale chronique
- Maladie chronique du foie
- Maladie grave, par exemple:
 - État septique
 - Lésion rénale aiguë (AKI)
 - Pancréatite aiguë
 - Rhabdomyolyse
 - Brûlures sévères
 - Transfusion massive de globules rouges
- Prématurité néonatale (p. Ex. Glandes parathyroïdes immatures)

Préserver le plasma normal cCa²⁺ est plus important pour la survie que de préserver des quantités normales de calcium dans les os, et si le calcium est insuffisant, le corps sacrifie minéralisation osseuse afin de maintenir la cCa plasmatique²⁺:

Les symptômes de l'hypocalcémie

Une légère hypocalcémie peut être associée à l'absence de symptômes

Les symptômes reflètent le rôle du calcium dans la signalisation neuronale et la transmission neuromusculaire comprennent [146]:

- Contractions musculaires
- Spasme carpopédien - signe positif de Trousseau
- Parasthésie (picotements, engourdissements)

Une hypocalcémie sévère peut provoquer:

- Tétanie avec spasme laryngé et difficultés respiratoires
- Convulsions, convulsions, crises
- Arythmie cardiaque avec modifications ECG caractéristiques

À long terme, l'hypocalcémie chronique peut provoquer:

- Symptômes neuropsychiatriques
- Cataractes
- Insuffisance cardiaque

Causes de l'hypercalcémie**Les trois causes les plus fréquentes, représentant 90% des cas, sont [147]:**

- Hyperparathyroïdie primaire (sécrétion excessive incontrôlée de PTH)
- Maladie maligne: la plupart des types de cancer peuvent être associés à une hypercalcémie, en particulier des maladies telles que le cancer du poumon, du sein et de l'œsophage avec une production excessive de peptide similaire à la PTH
- Médicaments (p. Ex. Diurétiques thiazidiques, lithium, utilisation excessive d'antiacides, vitamine D excessive)

Les causes rares comprennent:

- Tuberculose
- Sarcoidose
- Hyperthyroïdie
- Hypercalcémie héréditaire

Symptômes de l'hypercalcémie [147]**Une hypercalcémie légère peut survenir sans symptômes:**

- Douleur abdominale
- La nausée
- Faiblesse musculaire
- Constipation
- Soif et polyurie
- Fatigue, fatigue, dépression
- Palpitations - modifications de l'ECG
- Calculs rénaux (calcium)
- Une hypercalcémie sévère peut provoquer des convulsions et un coma
- L'hypercalcémie chronique (de longue date) peut provoquer une maladie rénale chronique irréversible

Glucose

Le glucose, le glucide le plus abondant dans le métabolisme humain, sert de principale source d'énergie intracellulaire (voir lactate). Le glucose est dérivé principalement des glucides alimentaires, mais il est également produit - principalement dans le foie et les reins - via le processus anabolique de gluconéogenèse et de la dégradation du glycogène (glycogénolyse). Ce glucose produit de manière endogène aide à maintenir la concentration de glucose sanguin dans des limites normales, lorsque le glucose d'origine alimentaire n'est pas disponible, par exemple entre les repas ou pendant les périodes de famine.

Intervalle de référence glucose - exemples

	mmol/L	mg/dL
>90 ans, (S à jeun):	4,2 - 6,7	75 - 121
>60 ans, (S à jeun):	4,6 - 6,4	82 - 115
Adulte (wb):	3,6 - 5,3	65 - 95
Adulte, (S jeûne):	4,1 - 5,6	74 - 100
Enfant, (jeûne S):	3,3 - 5,6	60 - 100
Nouveau-né> 1 jour, (S à jeun):	2,8 - 4,5	50 - 80
Nouveau-né 1 jour, (S à jeun):	2,2 - 3,3	40 - 60
Nouveau-né, (S à jeun):	1,7 - 3,3	31 - 60
Prématuré, (S à jeun):	1,1 - 3,3	20 - 60
Cordon, (jeûne S):	2,5 - 5,3	45 - 96

[4] S: sérum; wb: sang total

Signification physiologique de la régulation du glucose et de la glycémie

Le corps ne peut utiliser le glucose que dans les cellules, où il est la principale source d'énergie. Dans chaque cellule du corps, cette énergie est libérée par l'oxydation du glucose en dioxyde de carbone et en eau selon deux voies métaboliques séquentielles: la voie glycolytique et le cycle de l'acide citrique. Au cours de ce processus d'oxydation, le composé adénosine triphosphate (ATP) riche en énergie est formé, ce qui, à son tour, entraîne la multiplicité des réactions chimiques nécessaires pour que les cellules tissulaires restent viables et remplissent leur fonction. L'oxydation d'une molécule de glucose par ce processus donne 36 molécules d'ATP riche en énergie (Fig.15).

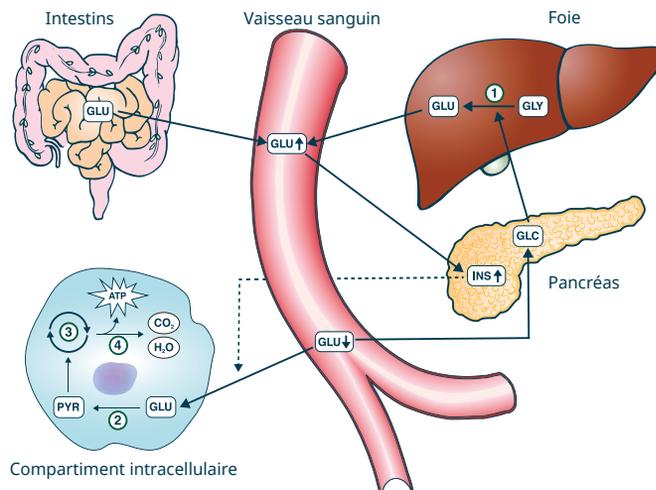


Figure 15: La voie du glucose.

1: Glycogénolyse; 2: Glycolyse; 3: Le cycle de l'acide citrique; 4: La phosphorylation oxydative; GLU: Glucose; GLY: Glycogène; GLC: Glucagon; INS: Insuline; PYR: Pyruvate; ATP: Adénosine triphosphate

Pour que cette fonction génératrice d'énergie se déroule, le glucose doit être transporté des intestins (aliments) ou du foie (gluconéogenèse, glycogénèse) vers les cellules du corps via la circulation sanguine et pénétrer dans les cellules tissulaires. L'entrée du glucose dans les cellules par le sang dépend de l'insuline. Cela explique en partie pourquoi l'hyperglycémie est une caractéristique déterminante du diabète et met en évidence le rôle de l'insuline dans la régulation de la glycémie. Le maintien de la glycémie dans les limites normales dépend en effet de deux hormones pancréatiques: l'insuline et le glucagon. L'insuline est sécrétée par le pancréas en réponse à une augmentation de la glycémie et a pour effet de réduire la glycémie; tandis que le glucagon est sécrété par le pancréas en réponse à la baisse de la glycémie et a pour effet d'augmenter la glycémie. Par l'action synergique opposée de ces deux hormones, la concentration de glucose sanguin reste dans les limites normales.

L'insuline réduit la glycémie de:

- Permettre l'entrée du glucose dans les cellules du sang
- Promouvoir le métabolisme cellulaire (oxydation) du glucose via la voie glycolytique
- Favorise la formation de glycogène à partir du glucose dans le foie et les cellules musculaires
- Inhibition de la production hépatique/rénale de glucose via la gluconéogenèse

Le glucagon augmente la glycémie de:

- Favoriser la production hépatique/musculaire de glucose à partir du glycogène (glycogénolyse)
- Promotion de la production hépatique/rénale de glucose à partir de sources non glucidiques (gluconéogenèse)

Dans les situations où l'apport en glucides des intestins est réduit, la gluconéogenèse devient particulièrement importante pour

maintenir une glycémie normale et donc l'apport de glucose à tous les tissus [151].

Les substrats non glucidiques à partir desquels le glucose est formé pendant la gluconéogenèse comprennent:

- Protéines
- Glycérol
- Intermédiaires du métabolisme du glucose comme le lactate et le pyruvate [152]

Malgré des intervalles largement variables entre les repas ou la consommation occasionnelle de repas avec une charge importante en glucides, la glycémie ne dépasse généralement pas environ 8,0 à 9,0 mmol/L (144-162 mg/dL) ni ne tombe en dessous d'environ 3,5 mmol/L (63 mg/dL) chez des individus sains [153]. Les niveaux les plus élevés (8,0 à 9,0 mmol/L) surviennent 1 à 1,5 heure après la consommation d'aliments contenant des glucides et les niveaux les plus bas surviennent avant les repas le matin (c'est-à-dire après un jeûne d'une nuit).

Pourquoi mesurer le glucose dans le sang / plasma?

La principale raison de mesurer la concentration de glucose circulant est de diagnostiquer et de surveiller le diabète sucré, une maladie métabolique chronique très courante caractérisée par une augmentation de la glycémie (hyperglycémie), due à une carence absolue ou relative de l'hormone pancréatique insuline [148]. Les deux principaux types de diabète sont appelés type 1 (insulino-dépendant) et type 2 (insulino-résistant). Le traitement du diabète, qui vise à normaliser la glycémie, est associé à un risque constant de réduction de la glycémie (hypoglycémie), ce qui peut entraîner une altération de la fonction cérébrale, une altération des performances cardiaques, une faiblesse musculaire et est associé à une déplétion

du glycogène et à une diminution de la production de glucose .

L'anomalie de la glycémie ne se limite pas aux diabétiques. L'hyperglycémie transitoire (liée au stress) est un effet aigu courant d'une maladie grave, quelle qu'en soit la cause. L'identification et le traitement efficace de l'hyperglycémie (c'est-à-dire la normalisation de la glycémie) améliorent les chances de survivre à une maladie critique pour les patients diabétiques et non diabétiques [149].

Les nouveau-nés, en particulier ceux nés prématurément, présentent un risque élevé de réduction de la glycémie (hypoglycémie). Selon [150], la clé pour prévenir les complications d'une carence en glucose «est d'identifier les nourrissons à risque, de promouvoir des tétées précoces et fréquentes, de normaliser l'homéostasie du glucose, de mesurer les concentrations de glucose tôt et fréquemment chez les nourrissons à risque et de traiter rapidement lorsque la carence en glucose est marquée et symptomatique » [150].

Quand le glucose doit-il être mesuré?

Lorsqu'il existe des signes et des symptômes d'hypoglycémie, de suspicion de diabète (hyperglycémie) ou d'hyperglycémie due au stress chez des patients gravement malades [154].

Hyperglycémie et diabète

En l'absence de maladie grave, le diabète est confirmé si la glycémie à jeun est $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) ou si la glycémie aléatoire est systématiquement ≥ 11 mmol/L (>198 mg/dL). Les personnes dont la glycémie à jeun se situe entre 5,6 et 6,9 mmol/L (101 - 124 mg/dL) ont une hyperglycémie à jeun, mais ce n'est pas suffisamment grave pour poser le diagnostic de diabète. L'étiquette «glucose à jeun altéré» est appliquée à ces personnes, qui courent un risque beaucoup plus

élevé que la normale de développer un diabète à un moment donné dans le futur. Les complications à long terme aiguës et chroniques du diabète sont évitées par la normalisation de la concentration de glucose dans le sang à l'aide d'insuline exogène et / ou d'autres médicaments hypoglycémifiants. Les objectifs recommandés sont le maintien de la glycémie préprandiale (à jeun) dans la plage de 3,9 à 7,2 mmol/L (70 à 130 mg/dL), et la glycémie maximale (1 à 2 heures postprandiale) ne doit pas dépasser 10,0 mmol/L (180 mg/dL) [155].

L'hyperglycémie et les patients gravement malades

L'hyperglycémie survient fréquemment, qu'elle soit secondaire au diabète ou induite par le stress (chez les non diabétiques), chez le patient gravement malade [156]. Le corps augmente la production de glucose et peut devenir résistant aux effets de l'insuline, entraînant une hyperglycémie. Dans une étude, une insulinothérapie intensive ciblant des taux de glucose artériel de 4,4 à 6,1 mmol/L (79 à 110 mg/dL) dans une population de patients en USI principalement chirurgicale a entraîné une diminution significative de la morbidité et de la mortalité [154]. Cependant, une insulinothérapie intensive peut entraîner une hypoglycémie [157]. L'American Diabetes Association (ADA) [155] recommande que chez la majorité des patients gravement malades en réanimation, la perfusion d'insuline soit utilisée pour contrôler l'hyperglycémie si la glycémie dépasse 10 mmol/L (180 mg/dL). Le but d'une telle thérapie est de maintenir la glycémie dans la plage de 7,8 à 10 mmol/L (141 à 180 mg/dL). Pour certains patients, des objectifs plus stricts, tels que 6,1 à 7,8 mmol/L (110 à 141 mg/dL), peuvent être appropriés tant qu'ils n'entraînent pas d'hypoglycémie significative. Selon l'ADA, une cible $<6,1$ mmol/L (110 mg/dL) n'est pas recommandée [155].

Causes de l'hyperglycémie [23]

- Traumatisme
- AVC / infarctus du myocarde
- Chirurgie
- Diabète sucré
- Pancréatite aiguë
- Hyperfonction endocrinienne
- Hémochromatose
- Tolérance au glucose altérée / glycémie à jeun altérée
- Médicaments

Symptômes d'hyperglycémie

- Maux de tête
- Déshydratation
- Des palpitations
- Anomalies respiratoires
- Urination fréquente
- Fatigue
- Perte de poids
- La soif
- Troubles gastro-intestinaux
- Altération de l'état mental et / ou stimulation du système nerveux sympathique
- Cétonémie /-urie
- Pseudohyponatrémie
- Acidose métabolique

Les patients gravement malades peuvent ressentir une augmentation de la glycémie en raison de:

- Le traumatisme initial
- Chirurgie
- Anesthésie par inhalation
- Médicaments, en particulier les corticostéroïdes
- Solutions intraveineuses utilisées pour l'administration de médicaments et de liquides
- Solutions de dialyse
- Infections, en particulier septicémie

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est définie comme une diminution de la glycémie. Le niveau de glucose auquel un individu devient symptomatique est très variable; par conséquent, une seule concentration de glucose dans le sang définissant catégoriquement l'hypoglycémie n'est pas établie [158]. Dans certains milieux de soins intensifs, l'hypoglycémie est définie comme une glycémie $<2,2$ mmol/L (40 mg/dL) [156].

Causes de l'hypoglycémie [23]

- Traitement du diabète (cause la plus fréquente)
- Insulinome, maladie du foie
- Postgastrectomie
- Abus d'insuline

Symptômes d'hypoglycémie

Les symptômes d'hypoglycémie peuvent résulter soit d'une décharge adrénargique, soit d'une neuroglycopénie.

Décharge adrénargique	Neuroglycopénie
<ul style="list-style-type: none"> · Anxiété · Nervosité · Tremulousness · Transpiration · Faim · Des palpitations · Irritabilité · La nausée · Rinçage · Angine 	<ul style="list-style-type: none"> · Mal de crâne · La faiblesse · Fatigue · Confusion · Vertiges · Se sentir cool · Mouvements maladroits ou saccadés · Démence sénile · Amnésie · Mention anormale · Stimulation du système nerveux sympathique · Saisies · Coma

Hypoglycémie et nouveau-nés

Chez les nouveau-nés, l'hypoglycémie est un problème métabolique courant. Cependant, il n'y a pas de consensus sur une concentration de glucose sanguin unique définissant l'hypoglycémie dans cette population. Les experts s'accordent à dire que les troubles neurologiques associés à l'hypoglycémie néonatale dépendent de l'âge gestationnel et chronologique et des facteurs de risque associés tels que l'encéphalopathie hypoxique-ischémique et qu'ils surviennent fréquemment après des situations d'hypoglycémie persistante et sévère [159, 160].

Bien qu'il n'y ait pas de consensus, la plupart des auteurs experts soutiennent la valeur seuil de 2 mmol/L (36 mg/dL) pour les nouveau-nés asymptomatiques en bonne santé. Des valeurs allant jusqu'à 1,7 mmol/L (31 mg/dL) ont été suggérées chez un nourrisson à terme par ailleurs en bonne santé [161]. Des seuils opérationnels <2,2 mmol/L (<40 mg/dL) pendant les 24 premières heures et <2,8 mmol/L (<50 mg/dL) par la suite sont également suggérés [162]. De nombreuses unités pour nouveau-nés visent à maintenir la glycémie au-dessus de 2 à 3 mmol/L (26 à 54 mg/dL) et au-dessous de 10 à 15 mmol/L (180-270 mg/dL) chez les bébés de faible poids à la naissance ou malades [163].

Les causes d'hypoglycémie chez les nouveau-nés comprennent [164]:

- Modifications inappropriées de la sécrétion hormonale
- Réserve de substrat insuffisante sous forme de glycogène hépatique
- Des réserves musculaires inadéquates comme source d'acides aminés pour la gluconéogenèse
- Insuffisance des réserves lipidiques pour la libération d'acides gras

Lactate

Le lactate, l'anion qui résulte de la dissociation de l'acide lactique, est un métabolite intracellulaire du glucose. Il est produit par les cellules musculaires squelettiques, les globules rouges (érythrocytes), le cerveau et d'autres tissus lors de la production d'énergie anaérobie (glycolyse). Le lactate se forme dans le fluide intracellulaire du pyruvate; la réaction est catalysée par l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) [165].

Intervalle de référence lactate - exemples

	mmol/L	mg/dL
Adulte (alitement, wb, a):	0,36 - 0,75	3 - 7
Adulte (alitement, wb, v):	0,56 - 1,39	5 - 12
Enfant de 7 à 15 ans:	0,6 - 0,9	5 - 8
Enfant de 1 à 7 ans:	0,8 - 1,5	4 - 17
Nourrisson de 1 à 12 mois:	1,1 - 2,3	10 - 21

[4, 84] Wb: sang total, a: artériel, v: veineux

La concentration sanguine normale de lactate chez les patients non stressés est de 1 à 1,5 mmol/L (9 à 14 mg/dL). Les patients atteints d'une maladie grave sont généralement considérés comme ayant des concentrations normales de lactate <2 mmol/L (<18 mg/dL).

Signification physiologique du lactate

La conversion du glucose en pyruvate est une séquence de 13 réactions enzymatiques, appelée voie glycolytique. Dans les cellules tissulaires bien oxygénées qui contiennent des mitochondries, le pyruvate se diffuse dans les mitochondries et est métabolisé via le cycle de l'acide

citrique et la phosphorylation oxydative en dioxyde de carbone (CO₂), en eau et en adénosine triphosphate (ATP), le corps source d'énergie primaire. Le corps se tourne vers la glycolyse anaérobie moins efficace, chaque fois que les niveaux d'oxygène cellulaire diminuent et/ou que les mitochondries ne fonctionnent pas correctement, pour métaboliser le glucose et produire de l'ATP. Le sous-produit principal de ce processus est le lactate, qui peut s'accumuler plus rapidement que le foie ne peut le décomposer. Dans la glycolyse aérobie, la conversion d'une molécule de glucose en CO₂ et en eau a un rendement énergétique élevé de 36 molécules d'ATP, tandis que dans la glycolyse anaérobie, la conversion d'une molécule de glucose en lactate ne produit que deux molécules d'ATP (Fig.16) [167].

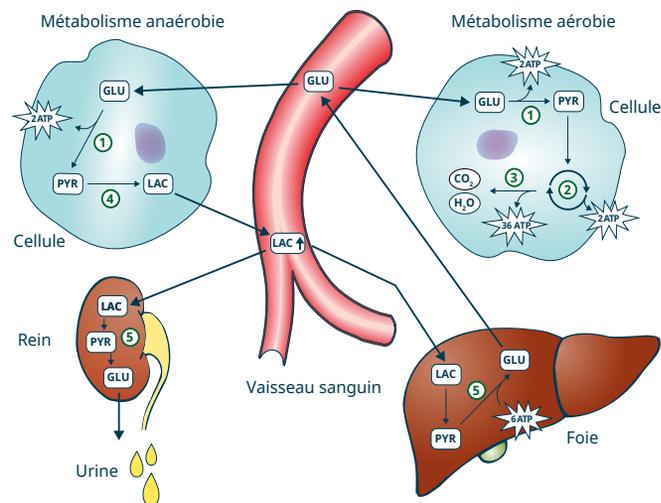


Figure 16: La voie lactate.

1: Glycolyse; 2: Le cycle de l'acide citrique; 3: La phosphorylation oxydative; 4: Fermentation d'acide lactique; 5: Gluconéogenèse
 GLU: Glucose; LAC: Lactate; PYR: Pyruvate; ATP: L'adénosine triphosphate

Les érythrocytes ne contiennent pas de mitochondries, de sorte que le lactate produit en leur sein ne peut plus être métabolisé et est libéré dans la circulation. Dans certains tissus (par exemple le muscle squelettique), le lactate peut être produit à un rythme plus rapide qu'il ne peut être métabolisé et, dans ces circonstances, le lactate sera libéré dans la circulation. La production quotidienne normale de lactate à partir de ces deux sources est d'environ 1300 à 1500 mmol (117 à 135 g) et tant qu'un taux normal d'élimination métabolique par le foie et les reins est maintenu, le lactate sanguin reste dans les limites normales. La concentration sanguine de lactate reflète ainsi l'équilibre entre le taux de lactate libéré dans le sang par les érythrocytes et d'autres cellules tissulaires (principalement les cellules musculaires) et le taux de clairance du lactate dans le sang.

Moins de 2% du lactate est éliminé sous forme inchangée dans l'urine, mais la principale voie d'élimination du lactate dans le sang est l'absorption par le foie et les reins et la conversion en pyruvate dans le liquide intracellulaire de ces cellules tissulaires (Fig.16). Le pyruvate a deux destins possibles: le métabolisme aérobie en CO_2 et ATP dans les mitochondries, ou la conversion en glucose dans le liquide intracellulaire, un processus appelé gluconéogenèse [168] (voir glucose). La capacité du foie à consommer du lactate et à le métaboliser en glucose dépend de la concentration et diminue progressivement à mesure que le taux de lactate sanguin augmente. L'absorption du lactate par le foie est altérée par plusieurs autres facteurs, notamment l'acidose, l'hypoperfusion et l'hypoxie.

Pourquoi mesurer le lactate?

L'augmentation des taux de lactate est un indicateur sensible précoce du déséquilibre entre la demande d'oxygène tissulaire et l'apport d'oxygène [23]. Il est utilisé comme:

- Un indicateur pronostique de l'issue du patient

- Un marqueur de l'hypoperfusion tissulaire chez les patients présentant un choc circulatoire
- Un indice d'adéquation de la réanimation après un choc
- Un marqueur pour le suivi des thérapies de réanimation

Les bénéfices cliniques offerts par les tests de lactate dépendent du contexte clinique [166]. La mesure du lactate est particulièrement utile pour surveiller l'effet du traitement chez les patients gravement malades, car la présence d'un taux de lactate élevé dans cette population est fortement associée à la morbidité et à la mortalité [1].

Quand doit-on mesurer le lactate?

Lorsqu'il existe des signes et des symptômes tels qu'une respiration rapide, des nausées, une hypotension, une hypovolémie et une transpiration qui suggèrent la possibilité d'une oxygénation des tissus réduite ou d'un déséquilibre acide / base, ainsi qu'en cas de suspicion de trouble métabolique ou mitochondrial héréditaire.

Interprétation clinique

Lorsque la concentration de lactate augmente au-delà de 3 à 4 mmol/L (27 à 36 mg/dL) [71], le risque d'acidose associée augmente (voir état acido-basique et AG). La combinaison d'hyperlactatémie et d'acidose est appelée acidose lactique, qui est une perturbation de l'équilibre acido-basique. L'acidose lactique survient dans ~1% des hospitalisations et le taux de mortalité peut être >60%, surtout en association avec une hypotension [4]. L'acidose lactique peut provoquer des symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une respiration rapide, des nausées, des vomissements, des sueurs et même un coma.

Hyperlactatémie

L'hyperlactatémie est généralement définie comme une augmentation du lactate sanguin ($>2,0$ mmol/L (>18 mg/dL)). L'hyperlactatémie apparaît lorsque la vitesse à laquelle le lactate est libéré des cellules des tissus périphériques vers la circulation dépasse la vitesse à laquelle il est éliminé de la circulation par le foie et les reins.

Acidose lactique

Il n'y a pas d'accord universel sur une définition de l'acidose lactique, mais l'acidose lactique est caractérisée par une hyperlactatémie persistante (généralement >5 mmol/L (45 mg/dL)) associée à une diminution du pH sanguin ($<7,25$) [171]. L'acidose lactique est la cause la plus fréquente d'acidose métabolique [172].

Le développement de l'acidose lactique dépend de l'ampleur de l'hyperlactatémie, de la capacité tampon du corps et de la coexistence d'autres affections qui engendrent une tachypnée et une alcalose (par exemple, maladie du foie, septicémie).

L'acidose lactique peut être classée comme suit:

Le type A (hypoxique) - peut être dû à une absorption insuffisante d'oxygène dans les poumons et / ou à une diminution du débit sanguin, entraînant une diminution du transport de l'oxygène vers les tissus.

Le type B (métabolique) - est causé par des conditions qui augmentent la quantité de lactate dans le sang mais ne sont pas liées à une disponibilité réduite d'oxygène (perfusion tissulaire normale et oxygénation tissulaire adéquate).

Causes du type A: Oxygénation tissulaire insuffisante [173, 174, 175]:

- Choc de perte de sang / septicémie
- Infarctus du myocarde / arrêt cardiaque
- Insuffisance cardiaque congestive
- Œdème pulmonaire
- Anémie sévère
- Hypoxémie sévère
- Empoisonnement au monoxyde de carbone

Causes du type B: Dérangements métaboliques [176 - 181]:

- Maladie du foie
- Maladie du rein
- Acidocétose diabétique
- Leucémie
- VIH
- Maladies de stockage du glycogène (par exemple déficit en glucose-6-phosphatase)
- Infections sévères - à la fois septicémie systémique et méningite
- Acidose lactique congénitale: Une variété de maladies métaboliques et mitochondriales héréditaires qui sont des formes de dystrophie musculaire et qui affectent la production normale d'ATP
- Les médicaments et les toxines représentent de loin la cause la plus fréquente de l'acidose lactique de type B (Tableau IV)
- Exercice intense

-
- Biguanides (par exemple metformine)
 - Étanol
 - Méthanol
 - Médicaments antirétroviraux
 - Cyanure
 - Théophylline
 - Cocaïne
 - Simvastatine
 - Salicylates
 - Paracétamol (acétaminophène)
 - Lactulose
 - Propylène glycol
 - Épinéphrine, norépinéphrine
-

TABLEAU IV: Exemples de médicaments et de toxines pouvant provoquer une acidose lactique.

Des taux élevés de lactate sont associés à la mortalité dans les services d'urgence et les patients hospitalisés [1, 182, 183, 184]. La campagne Surviving Sepsis recommande, entre autres, de mesurer le lactate dans les 3 heures suivant l'admission. Si le lactate initial est élevé, une deuxième mesure du lactate doit être effectuée dans les 6 heures [185].

L- et D-lactate

L'acide lactique existe sous deux formes isomères optiques, le L-lactate et le D-lactate. La quasi-totalité du lactate produit dans le corps humain est du L-lactate, et c'est cette forme qui est physiopathologiquement la plus importante [169]. Le D-lactate est un sous-produit du métabolisme bactérien et peut s'accumuler chez les patients atteints du syndrome de l'intestin court ou chez ceux ayant des antécédents de pontage gastrique ou de résection de l'intestin grêle, entraînant une acidose D-lactique [170].

Bilirubine

La bilirubine est le produit de dégradation jaune de la dégradation du groupe hème de l'hémoglobine. Il est transporté dans le sang depuis son site de production - le système réticulo-endothélial - vers le foie, où il est biotransformé avant d'être excrété dans la bile. La jaunisse, la coloration jaune pathologique de la peau, est due à une accumulation anormale de bilirubine dans les tissus et est toujours associée à une concentration sanguine élevée de bilirubine (hyperbilirubinémie).

Intervalle de référence bilirubine - exemples

	µmol/L	mg/dL
Adulte:	0 - 34	0 - 2,0
3 à 5 jours (fb):	68 - 137	4,0 - 8,0
3 à 5 jours (pm):	171 - 240	10,0 - 14
1 à 2 jours (fb):	103 - 171	6,0 - 10
1 à 2 jours (pm):	103 - 205	6,0 - 12
0 - 1 jour (fb):	34 - 103	2,0 - 6,0
0 - 1 jour (pm):	17 - 137	1,0 - 8,0
Sang de cordon ombilical (fb):	<34	<2,0
Sang de cordon ombilical (pm):	<34	<2,0

[4] fb: né à part entière; pm: prématuré

Métabolisme de la bilirubine

La plupart de la bilirubine est le produit du catabolisme de l'hème de l'hémoglobine dans les érythrocytes âgés retirés de la circulation vers les sites réticulo-endothéliaux de la rate, du foie et de la moelle osseuse (Fig.17). Le reste est dérivé d'une érythropoïèse inefficace et du catabolisme d'autres protéines contenant de l'hème, telles que

la myoglobine, les catalases et les cytochromes. Cette bilirubine non conjuguée est libérée dans la circulation où elle est rapidement liée à l'albumine pour être transportée vers le foie. Après la libération de l'albumine, la bilirubine non conjuguée est transportée dans les hépatocytes où elle se combine enzymatiquement avec l'acide glucuronique, produisant des glucuronides de bilirubine (c'est-à-dire de la bilirubine conjuguée), qui sont excrétées dans la bile vers les intestins. L'action des bactéries coliques déconjugue la bilirubine et convertit la bilirubine non conjuguée résultante en produit excréteur final, l'urobilinogène, qui passe du corps dans les matières fécales. Une petite proportion d'urobilinogène est réabsorbée dans la circulation sanguine et renvoyée dans le foie pour être réexcrétée (circulation entérohépatique de bilirubine) ou pour être excrétée dans l'urine par les reins.

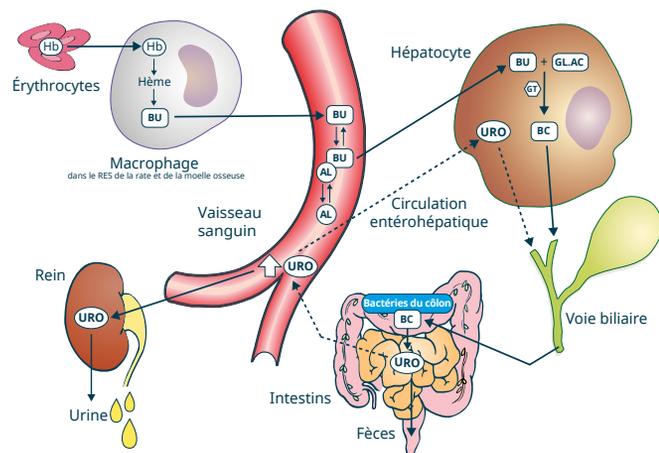


Figure 17: La voie de la bilirubine.

BC: Bilirubine conjuguée; BU: Bilirubine non conjuguée;
 Hb: Hémoglobine; RES: Système réticulo-endothélial; AL: Albumine;
 GLAC: Acide glucuronique; GT: Glucuronosyltransférase;
 URO: Urobilinurine

Plusieurs facteurs propres à la physiologie néonatale contribuent à la jaunisse à cet âge [188]:

- Augmentation de la destruction des globules rouges et donc augmentation de la production de bilirubine
- Foie immature et donc capacité réduite à conjuguer la bilirubine
- Augmentation de la circulation entérohépatique de la bilirubine
- Manque de flore bactérienne intestinale pour convertir la bilirubine en produits d'excrétion

Chez les nouveau-nés, une grande partie de la bilirubine conjuguée dans les intestins est hydrolysée en bilirubine non conjuguée. Cette bilirubine non conjuguée est réabsorbée dans la circulation sanguine par le biais de la circulation entérohépatique, ajoutant une charge supplémentaire de bilirubine au foie déjà surchargé [188].

Types de bilirubine trouvés dans le plasma

- Bilirubine non conjuguée (indirecte) (liée à l'albumine). Il est soluble dans l'eau et non toxique. Cette fraction comprend normalement environ 90% de la bilirubine totale.
- Bilirubine libre non conjuguée (indirecte) (c'est-à-dire non liée à l'albumine). Il est peu soluble dans l'eau et est potentiellement toxique car il peut traverser les membranes lipidiques et provoquer un kernictère. Cette fraction comprend normalement <0,1% de toute la bilirubine non conjuguée.
- La bilirubine conjuguée (directe) (liée à l'acide glucuronique) est soluble dans l'eau et non toxique. Cette fraction comprend normalement environ 10% de la bilirubine totale.
- La delta (δ) bilirubine est liée de manière covalente aux protéines plasmatiques pour former un complexe conjugué bilirubine-protéine. Il est hydrosoluble, non toxique et apparaît dans le sérum lorsque l'excrétion hépatique de la bilirubine conjuguée

est altérée chez les patients atteints d'une maladie hépatobiliaire [187].

La bilirubine totale est généralement définie comme non conjuguée plus conjuguée. La δ -bilirubine étant généralement faible (0 à 2% de la bilirubine totale) et difficile à mesurer, elle n'est le plus souvent pas incluse dans le calcul de la bilirubine totale.

Pourquoi mesurer la bilirubine?

La surveillance de la jaunisse néonatale est l'une des raisons les plus courantes de mesurer la concentration de bilirubine. La plupart des nouveau-nés ont un certain degré de jaunisse, même si elle est généralement légère, bénigne et disparaît sans traitement au cours de la deuxième semaine de vie. La toxicité neuronale potentielle de la bilirubine nécessite que les nouveau-nés atteints de jaunisse soient surveillés afin d'identifier ceux qui pourraient, sans traitement, développer une hyperbilirubinémie sévère, associée à un risque d'encéphalopathie aiguë à la bilirubine ou de kernictère (voir note à la fin de ce chapitre) [186].

Chez les nourrissons plus âgés, les enfants et les adultes, la bilirubine doit être mesurée en cas de suspicion de jaunisse et / ou de maladie du foie ou des voies biliaires.

Quand la bilirubine doit-elle être mesurée?

Chez les nouveau-nés en présence de signes et de symptômes d'hyperbilirubinémie [23, 186]:

- Tache jaune de la peau (jaunisse)
- Vomissement
- Urine foncée
- Mauvaise succion / alimentation

- Léthargie
- Hypo / hypertonie
- Cri aigu distinctif
- Irritabilité
- Fièvre

Chez les adultes en cas de suspicion, par exemple, d'une maladie du foie ou des voies biliaires, d'une anémie hémolytique ou d'une jaunisse.

Interprétation des valeurs de bilirubine

L'augmentation de la bilirubine et la jaunisse qui en résulte peuvent être attribuées à des perturbations à l'une des étapes de la voie métabolique décrite ci-dessus. Il est utile dans le diagnostic différentiel de la jaunisse de savoir si l'augmentation de la bilirubine totale est due à une augmentation prédominante de la bilirubine conjuguée ou non.

Par exemple, l'augmentation de la bilirubine non conjuguée suggère que la jaunisse est due soit à une augmentation de la production de bilirubine à partir de l'hème, soit à une capacité réduite des cellules hépatiques à conjuguer la bilirubine. Ces deux mécanismes fonctionnent dans la jaunisse néonatale physiologique. L'augmentation de la production de bilirubine explique également la jaunisse qui peut survenir chez les personnes atteintes de toute forme d'anémie hémolytique (appelée jaunisse hémolytique). La capacité réduite des cellules hépatiques à conjuguer la bilirubine explique la jaunisse qui survient dans le syndrome de Gilbert, une maladie génétique caractérisée par un déficit héréditaire de l'enzyme nécessaire à la conjugaison de la bilirubine [189].

L'augmentation de la bilirubine conjuguée, par contre, implique que la

bilirubine conjuguée n'est pas excrétée dans la bile aussi efficacement que la normale, mais qu'elle se répand dans le sang. Cela peut être dû à une altération de l'administration de bilirubine conjuguée de l'hépatocyte aux canalicules biliaires ou à une diminution du débit biliaire (cholestase) dans le foie (appelée jaunisse hépatocellulaire ou jaunisse cholestatique); ou obstruction de la circulation de la bile dans les voies biliaires (appelée jaunisse obstructive).

Classification physiologique de la jaunisse

Hyperbilirubinémie non conjuguée chez les nouveau-nés [4, 23]

Augmentation de la production de bilirubine non conjuguée à partir de l'hème:

- **Maladie hémolytique:**
 - Incompatibilité des globules rouges
 - En raison d'une incompatibilité rhésus (Rh); par exemple, la mère Rh (-), le fœtus Rh (+) et le groupe sanguin ABO incompatibilité, la mère (O) et l'enfant (A ou B)
- **Ictère d'allaitement:**
 - En raison de la α -glucuronidase dans le lait maternel, qui s'hydrolyse conjuguée à la bilirubine non conjuguée dans les intestins
- **Érythropoïèse inefficace:**
 - Renouvellement rapide de l'augmentation de la masse des globules rouges chez les nouveau-nés

Diminution de l'absorption de bilirubine non conjuguée à travers la membrane hépatocytaire:

- Inhibition compétitive
- Médicaments
- Syndrome de Gilbert
- Sepsis, jeûne

Diminution de la biotransformation (conjugaison):

- Jaunisse physiologique
- Inhibition (médicaments)
- Héritaire (syndrome de Crigler-Najjar)
- Dysfonction hépatocellulaire
- Syndrome de Gilbert

Hyperbilirubinémie conjuguée (cholestase) [4, 23]

Diminution de la sécrétion de bilirubine conjuguée dans les canalicules:

- **Maladie hépatocellulaire:**
 - Hépatite
 - Cholestase (intra-hépatique)
 - Obstruction extra-hépatique
- Syndrome de Dubin-Johnson
- Syndrome de Roter
- Médicaments

Diminution du drainage:

- Obstruction extra-hépatique :
 - Des pierres
 - Carcinome
 - Rétrécissement
 - Atrésie
- **Obstruction intra-hépatique:**
 - Médicaments :
 - Granulomes
 - Cirrhose biliaire primitive
 - Pénurie des voies biliaires
 - Les tumeurs

Ictère physiologique des nouveau-nés

Les nouveau-nés sont physiologiquement prédisposés à la jaunisse, en raison d'une dégradation accrue de l'hémoglobine et d'une fonction hépatique limitée. Une faible concentration d'albumine augmente le risque d'augmentation de la bilirubine libre non conjuguée, ce qui à son tour augmente le risque de neurotoxicité et d'encéphalopathie aiguë à bilirubine (kernictère) [186, 188]. (Voir note à la fin de ce chapitre).

Chez les nourrissons nés à terme, la jaunisse se développe généralement après 24 heures de vie et culmine au jour 3 ou 4 [23]. Il peut être perceptible comme une coloration jaune de la sclérotique à des niveaux d'environ 34 - 51 $\mu\text{mol/L}$ (2 - 3 mg/dL) [190] et de la peau à des niveaux plus élevés (jaunisse).

Les bébés prématurés sont plus susceptibles de développer une jaunisse que les bébés nés à terme. Chez les nourrissons prématurés, elle débute généralement 48 heures après la naissance, culmine au jour 5 et peut durer 2 semaines [23]. Les nouveau-nés ont besoin d'un traitement si le taux de bilirubine totale est trop élevé ou augmente trop rapidement.

La jaunisse physiologique est généralement bénigne et sans danger, mais des concentrations de bilirubine supérieures à 170 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL), associées à une prématurité, une faible teneur en albumine sérique, une acidose et des substances qui entrent en compétition pour les sites de liaison de l'albumine (par exemple l'aspirine) peut augmenter le risque de kernictère [4].

Traitement de l'hyperbilirubinémie / jaunisse chez les nouveau-nés

- Photothérapie pour convertir la bilirubine en produits qui peuvent contourner le système de conjugaison du foie et être excrétés dans la bile ou dans l'urine sans autre métabolisme [191]
- Transfusion d'échange pour éliminer mécaniquement la bilirubine
- Les agents pharmacologiques administrés pour interférer avec la dégradation de l'hème et la production de bilirubine, accélérer les voies métaboliques normales pour l'apparition de la bilirubine, ou inhiber la circulation entérohépatique de la bilirubine

Limites d'action pour le traitement des nouveau-nés atteints de jaunisse?

Des lignes directrices pour l'utilisation de la photothérapie et de la transfusion d'échange chez les nourrissons à terme et à court terme avec un âge gestationnel de 35 semaines ou plus sont fournies par l'American Academy of Pediatrics [186]. Ces lignes directrices, cependant, ne sont pas fondées sur des données probantes, mais principalement le produit de l'opinion d'experts. L'utilisation de la photothérapie chez les nourrissons de faible poids à la naissance est prophylactique et basée soit sur le poids à la naissance, soit sur l'âge gestationnel [192]. La concentration séculaire de bilirubine de 340 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL), considérée comme une action critique et nécessaire (photothérapie intensive, transfusion d'échange), est aujourd'hui abandonnée et remplacée [4]. Il est maintenant recommandé de surveiller l'augmentation de la concentration totale de bilirubine depuis la naissance jusqu'à la sortie de l'hôpital (36 à 73 heures). Un graphique de la concentration totale de bilirubine en fonction du temps (heures) doit être fait et comparé avec le graphique similaire trouvé dans les lignes directrices de l'American Academy of Pediatrics, sous-comité de l'hyperbilirubinémie [186] pour guider la mise en œuvre de la photothérapie.

Remarque: L'American Academy of Pediatrics, Subcommittee of Hyperbilirubinemia [186] recommande que chez les nourrissons le terme «encéphalopathie aiguë de la bilirubine» soit utilisé pour décrire les manifestations aiguës de toxicité de la bilirubine observées dans les premières semaines après la naissance et que le terme «kernictère» soit réservé aux séquelles cliniques chroniques et permanentes de la toxicité de la bilirubine.

Créatinine

La créatinine est un déchet endogène du métabolisme musculaire, dérivé de la créatine, une molécule d'une importance majeure pour la production d'énergie dans les cellules musculaires. La créatinine est éliminée du corps dans l'urine et sa concentration dans le sang reflète la filtration glomérulaire et donc la fonction rénale.

Intervalle de référence créatinine - exemples

	µmol/L	mg/dL
Mâle (S) adulte (S):	55 - 96	0,62 - 1,10
Femelle adulte (S):	40 - 66	0,45 - 0,75
10 ans (S):	19 - 52	0,22 - 0,59
6 - 9 ans (S):	18 - 46	0,20 - 0,52
2 - 5 ans (S):	4 - 40	0,04 - 0,45
0 - 1 an (S):	4 - 29	0,04 - 0,33

[4] S: sérum

Les valeurs de créatinine sérique (S) et plasmatique (P) sont considérées comme équivalentes [193].

Biochimie et physiologie de la créatinine

La créatinine est un déchet du métabolisme de la créatine; une petite quantité provient de sources alimentaires, principalement de la viande cuite [195]. La créatine est synthétisée dans les reins, le foie et le pancréas par deux réactions à médiation enzymatique et transportée dans le sang vers le muscle (Fig.18). Ici, il est phosphorylé en phosphocréatine, le phosphate étant donné par l'ATP. L'interconversion de la phosphocréatine et de la créatine et

l'interconversion concomitante de l'ADP et de l'ATP fournissent la source d'énergie pour la contraction musculaire. Chaque jour, environ 1 à 2% de la créatine dans le muscle est convertie en un déchet, la créatinine, qui est ensuite libérée des cellules musculaires vers la circulation. La quantité de créatinine produite dépend de la masse musculaire totale et varie donc considérablement d'un individu à l'autre; il est de l'ordre de 0,5 g/jour chez l'enfant, 1,5 g/jour chez la femelle adulte et 2,0 g/jour chez le mâle adulte [196]. Bien qu'il y ait une variabilité entre les individus, pour un individu donné, la production quotidienne de créatinine reste assez bien constante tant que la masse musculaire totale reste inchangée. La créatinine est éliminée du sang par les reins, principalement lors de la filtration glomérulaire; une petite proportion (7 à 10%) est éliminée par sécrétion tubulaire [197].

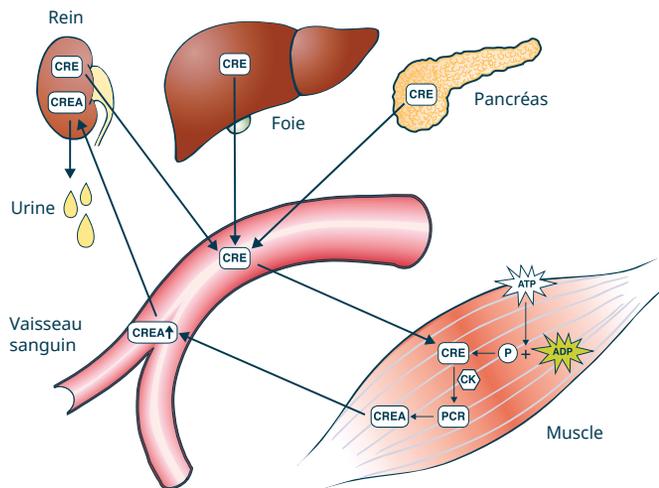


Figure 18: La voie de la créatinine.

CRE: Créatine; PCR: Phosphocréatine; CREA: Créatinine; CK: Créatine kinase; P: Phosphate; ATP: L'adénosine triphosphate; ADP: Adénosine diphosphate

Pourquoi mesurer la créatinine?

La créatinine est mesurée pour évaluer le dysfonctionnement rénal, c'est-à-dire pour détecter et surveiller les maladies rénales chroniques (MRC) et / ou les lésions rénales aiguës (AKI). La mesure de la créatinine permet d'identifier les patients dont la fonction rénale est inadéquate avant qu'ils ne subissent une investigation diagnostique avec des produits de contraste potentiellement néphrotoxiques améliorant l'image.

La fonction principale des reins est la formation d'urine à partir de sang filtré. L'urine est le véhicule d'excrétion de nombreux produits métaboliques toxiques ou déchets - dont la créatinine - ainsi que de substances (eau, sodium, potassium, etc.) essentielles à la vie mais présentes en quantités supérieures aux besoins immédiats de l'organisme. Par leur capacité à faire varier en continu le volume, la composition chimique et le pH de l'urine sur de larges limites, les reins jouent un rôle majeur dans la préservation de l'équilibre normal des fluides, des électrolytes et des acides-bases.

Le processus de formation de l'urine commence par la filtration du sang. Le paramètre débit de filtration glomérulaire (DFG) reflète la vitesse à laquelle le sang est filtré dans les reins et donc d'une importance clinique majeure. La maladie / dysfonction rénale est associée à une réduction du DFG, et qui est inversement corrélée à la gravité de la condition sous-jacente.

La valeur de la créatinine comme marqueur de la fonction rénale est basée sur la constance de la production endogène de créatinine et sur l'observation que la créatinine est éliminée du sang vers l'urine presque entièrement par filtration glomérulaire. Ces facteurs déterminent que la concentration de créatinine reflète largement le DFG et peut être utilisée pour estimer sa valeur. Le National Kidney Disease Education Program (NKDEP) encourage à estimer

systématiquement le DFG avec chaque mesure de la créatinine chez les patients âgés de 18 ans et plus, car les lésions rénales légères et modérées sont mal déduites de la créatinine seule [194].

Quand doit-on mesurer la créatinine?

- Avec des preuves cliniques ou des antécédents de maladie / dysfonction rénale
- Maladie aiguë / critique, c'est-à-dire les patients supposés être à risque d'IRA
- Dans des conditions chroniques, par exemple le diabète, associé à un risque d'insuffisance rénale. Ici, la créatinine est surveillée à intervalles réguliers
- Avant et après l'administration d'agents de contraste néphrotoxiques, par exemple avec tomodynamométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM)
- Avant et après la prescription de tout médicament potentiellement néphrotoxique
- Avant et à intervalles pendant la prescription de médicaments dont la principale voie d'élimination est par les reins

Interprétation clinique

Quelle que soit sa cause, la réduction de la fonction rénale est associée à une augmentation de la concentration de créatinine, bien que la concentration de créatinine soit un marqueur insensible de la CKD asymptomatique précoce. La principale distinction entre CKD et AKI est la vitesse de progression, et donc le taux de baisse du DFG. AKI progresse rapidement sur une période d'heures et de jours et est potentiellement réversible, tandis que l'IRC progresse lentement sur une période de plusieurs mois, années voire décennies et est irréversible, bien qu'une intervention médicale puisse ralentir la progression. La façon dont la concentration de créatinine est utilisée

pour détecter et surveiller l'AKI est légèrement différente de la façon dont elle est utilisée pour détecter et surveiller la CKD (Tableau V).

AKI et CKD peuvent évoluer vers une maladie rénale terminale. Lorsqu'un traitement de remplacement rénal (dialyse ou transplantation) est nécessaire pour la survie, la créatinine dépasse généralement 600 $\mu\text{mol/L}$ (6,8 mg/dL) et peut atteindre 1000 $\mu\text{mol/L}$ (11,3 mg/dL) [198].

Des taux de créatinine supérieurs à la normale peuvent être dus à [199]:

- Nécrose tubulaire aiguë
- Déshydratation
- Néphropathie diabétique
- Glomérulonéphrite
- Insuffisance rénale
- Dystrophie musculaire
- Prééclampsie (hypertension induite par la grossesse)
- Pyélonéphrite
- Diminution du débit sanguin rénal (choc, insuffisance cardiaque congestive)
- Rhabdomyolyse
- Obstruction des voies urinaires

Des taux de créatinine inférieurs à la normale peuvent être dus à [199]:

- Dystrophie musculaire (stade avancé)
- Myasthénie grave

Comment la créatinine est-elle utilisée pour diagnostiquer et mettre en scène l'AKI?

L'AKI est un déclin soudain des fonctions rénales et peut mettre la vie en danger. Elle est définie par KDIGO (International Kidney Disease: Amélioration des résultats mondiaux), lorsque l'un des critères suivants est rempli [200]:

«Augmentation de S_{cr} de $\geq 26 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dl}$) en 48 heures; ou Augmentation de S_{cr} à $\geq 1,5$ fois la valeur de base, qui est connue ou présumée s'être produite dans les 7 jours précédents; ou Volume d'urine $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 heures.»

«La créatinine sérique de référence (S_{cr}) doit être la valeur de créatinine la plus basse enregistrée dans les 3 mois suivant l'événement»

En outre, le KDIGO recommande que la classification d'étape suivante * de l'AKI soit adoptée [200].

Étape	Critères de créatinine sérique (S_{cr})	Critères de sortie d'urine
1	augmentation $\geq 26 \mu\text{mol/L}$ ($0,3 \text{ mg/dL}$) dans les 48 heures ou augmentation $\geq 1,5$ à $1,9 \times S$ de référence S_{cr}	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant > 6 heures consécutives
2	augmentation $\geq 2,0$ à $2,9 \times$ référence S_{cr}	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant ≥ 12 heures
3	augmentation $\geq 3,0 \times S$ de référence S_{cr} ou augmentation $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) ou début d'un traitement de remplacement rénal (RRT) quel que soit le stade	$< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ pendant ≥ 24 heures ou anurie pendant ≥ 12 heures

TABLEAU V: Classification d'AKI

* Doit avoir satisfait aux critères initiaux pour la définition d'AKI

Dans l'AKI, la progression d'une fonction rénale normale à une insuffisance rénale terminale peut survenir sur une période de plusieurs jours ou semaines. La perte de fonction est si rapide que la créatinine est presque invariablement augmentée dans une certaine mesure, et une concentration de créatinine constamment normale exclut un diagnostic d'AKI. L'IRA est particulièrement fréquente chez les patients gravement malades, avec une prévalence $> 40\%$, à l'admission en unité de soins intensifs (USI) en cas de septicémie [201]. Lors de l'admission aux soins intensifs, la prévalence des AKI peut être $> 60\%$ [202, 203]. Les médicaments néphrotoxiques contribuent à l'AKI chez environ 20% des patients, en particulier dans la population de patients gravement malades [204, 205].

Comment la créatinine / DFG est-elle utilisée pour diagnostiquer et stadifier l'IRC?

CKD est un problème mondial qui comporte un risque important de morbidité cardiovasculaire et de mort [206]. Il est défini comme [207, 208]:

«Une atteinte rénale pendant trois mois ou plus, définie par des anomalies structurelles ou fonctionnelles du rein, avec ou sans diminution du DFG, se manifestant par des anomalies pathologiques ou des marqueurs de lésions rénales, y compris des anomalies dans la composition du sang ou de l'urine ou des anomalies dans tests d'imagerie.»

«DFG $< 60 \text{ mL}$ par minute par $1,73 \text{ m}^2$ pendant trois mois ou plus, avec ou sans atteinte rénale.»

La créatinine peut rester dans la plage de référence dans les premiers stades asymptomatiques de l'IRC, ce qui implique à tort aucune perte de la fonction rénale. La méthode préférée de diagnostic et de stadification de la CKD (qui s'est avérée plus sensible que la

concentration de créatinine) consiste à estimer le DFG (DFGe) à partir de la concentration de créatinine (Tableau VI).

Symptômes de l'IRC

Modifications de la miction; gonflement des pieds, des chevilles, des mains ou du visage; fatigue ou faiblesse; essoufflement; haleine d'ammoniacque ou un goût d'ammoniacque ou de métal dans la bouche; douleur au dos ou au flanc; démangeaison; perte d'appétit; nausée et vomissements; et plus d'épisodes hypoglycémiques en cas de diabète.

Causes de CKD

- Diabète
- Hypertension
- Maladie glomérulaire (auto-immune, infections)
- Maladie rénale héréditaire et congénitale
- Poisons
- Traumatisme
- Médicaments

Étape CKD	La description	DFG-e mL/min/1,73 m ²
1	Lésions rénales avec DFG normal ou augmenté (par exemple protéinurie)	≥90
2	Lésions rénales avec légère diminution du DFG (par exemple protéinurie)	60 - 89

3	Diminution modérée du DFG (par exemple, insuffisance rénale chronique / précoce)	30 - 59
4	Diminution sévère du DFG (par exemple, insuffisance rénale chronique / tardive, insuffisance rénale au stade avancé)	15 - 29
5	Insuffisance rénale terminale (insuffisance rénale). Les patients ont besoin d'un traitement de remplacement rénal (dialyse ou transplantation)	<15

TABLEAU VI: Classification de l'insuffisance rénale chronique à l'aide du DFGe [207].

La CKD peut être stable ou progressive. La progression est définie comme un e-DFG >5 mL/min/1,73 m² en 1 an ou >10 mL/min/1,73 m² dans 5 ans

Médicaments néphrotoxiques

Les produits de contraste radiographiques utilisés pour l'imagerie par rayons X, la tomodensitométrie et l'IRM peuvent être néphrotoxiques.

La mesure de la créatinine et le calcul du DFGe peuvent aider à identifier les patients dont la fonction rénale est inadéquate avant qu'ils ne subissent une investigation diagnostique avec des produits de contraste améliorant l'image avant l'imagerie par rayons X, la tomodensitométrie ou l'IRM pour prévenir la fibrose systémique néphrogénique (NSF) et la néphropathie induite par le contraste (CIN).

NSF

Les produits de contraste contenant du gadolinium peuvent provoquer une fibrose systémique néphrogénique (NSF) chez les patients atteints d'insuffisance rénale, en particulier ceux atteints d'IRC de stade 5 (DFGe <15 mL/min/1,73 m²) recevant une dialyse. Les facteurs qui déterminent la sensibilité à la NSF chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère sont inconnus, de sorte que tous ces patients doivent être considérés à risque égal de NSF [198].

CIN

Les agents de contraste iodés (ICA) sont responsables de la néphropathie induite par le contraste (CIN), principalement chez les patients atteints d'IRC et de diabète. CIN n'est pas bien compris; cependant, l'effet indésirable est mis en évidence par l'AKI par une augmentation transitoire de la créatinine (baisse de l'e-DFG) dans les jours suivant l'administration [209]. L'évolution clinique de la CIN est caractérisée par une augmentation de la créatinine dans les 24 heures suivant l'administration du produit de contraste qui culmine dans les 3 à 7 jours et revient à la valeur initiale dans les 14 jours [210]. La CIN est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité. Chez les patients subissant des procédures angiographiques cardiovasculaires, il est fortement recommandé d'utiliser systématiquement le DFGe pour identifier les patients à risque de CIN [211].

Patients à risque de CIN [209]:

- Patients atteints d'IRC
- Les patients diabétiques
- Patients prescrits des médicaments potentiellement néphrotoxiques ou ayant des antécédents de chimiothérapie prescrite
- Patients en état de choc / hypotension (déplétion volémique)
- Patients à un âge avancé (>75 ans)

- Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avancée
- Les personnes gravement / gravement malades (p. Ex. Septicémie)
- Bénéficiaires d'une transplantation rénale

Estimation du taux de filtration glomérulaire

La concentration de créatinine peut être utilisée pour estimer le taux de filtration glomérulaire (DFG) [212]. Le DFG est le paramètre qui définit le mieux la fonction rénale et c'est un indicateur sensible de l'insuffisance rénale chronique précoce (IRC) (Tableau VI). Le DFG estimé (e-DFG) basé sur la concentration de créatinine, l'âge, le sexe et l'appartenance ethnique est apparu ces dernières années comme le moyen internationalement recommandé pour évaluer la fonction rénale et identifier les personnes atteintes d'IRC [8 - 10]. Plus de 25 équations différentes pour le calcul de l'e-DFG chez les adultes et les enfants, utilisant la créatinine corrigée pour tout ou partie du sexe, de la taille corporelle, de la race et de l'âge, sont décrites dans la littérature [208, 213].

Le DFG est défini comme le volume de sang filtré à travers les reins par minute et est exprimé en mL/min. Comme le DFG normal augmente avec l'augmentation de la taille du corps, un facteur de correction utilisant la surface corporelle (BSA) est généralement appliqué. Un BSA adulte moyen accepté est de 1,73 m². Les résultats ajustés du DFG sont ensuite exprimés en mL/min/1,73 m².

Intervalle de référence moyen e-DFG en fonction de l'âge - exemples [194]

Années	mL/min/1,73 m ²
20 - 29	116
30 - 39	107
40 - 49	99
50 - 59	93
60 - 69	85
70+	75

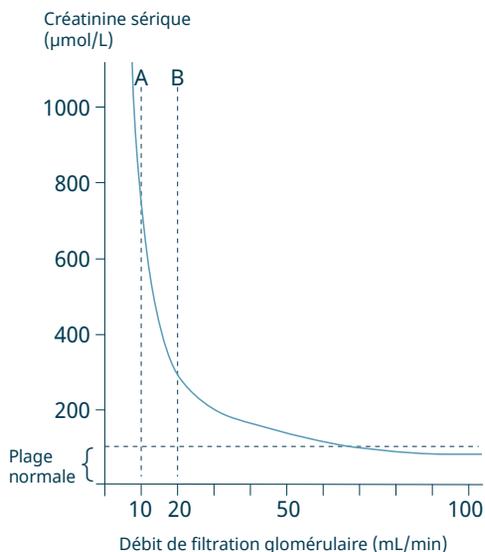


Figure. 19: Relation entre la créatinine et le DFG. Au moment où la créatinine est au-dessus de la plage normale (ligne horizontale en pointillés), la valeur du DFG peut avoir diminué jusqu'à la moitié de sa valeur normale. (Modifié à partir de [212]).

Estimation des équations de DFG recommandées par NKDEP

Équation de l'étude MDRD pour l'âge des patients adultes ≥ 18 ans

L'équation de l'étude Modification du régime alimentaire dans la maladie rénale (MDRD) [212] peut être utilisée pour détecter l'IRC chez les patients présentant des facteurs de risque - diabète, hypertension, maladie cardiovasculaire, antécédents familiaux de maladie rénale ou patients déjà diagnostiqués CKD.

L'équation d'étude MDRD traçable par IDMS (spectrométrie de masse à dilution isotopique) ne nécessite pas de variables de poids ou de taille car les résultats sont rapportés normalisés à 1,73 m² de surface corporelle.

$$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{\text{cr}}/88,4)^{-1,154} \times (\text{Âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-américain}) \text{ (unités SI)}$$

S_{cr} indique la créatinine sérique mesurée en µmol/L.

Une calculatrice est disponible auprès du NKDEP [214].

L'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) pour l'âge du patient ≥ 18 ans:

L'équation CKD-EPI est basée sur les quatre mêmes variables que l'équation de l'étude MDRD mais utilise une « spline » à 2 pentes pour modéliser la relation entre le DFG et la créatinine sérique, l'âge, le sexe et la race. L'équation a été développée spécialement pour créer une formule plus précise que la formule MDRD à un DFG réel >60 mL/min par 1,73 m² [215].

L'équation CKD-EPI, exprimée en une seule équation, est:

$GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018$ (si femme) $\times 1,159$ (si Afro-américain)

où S_{cr} est la créatinine sérique (mg/dL), κ vaut 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes, α est $-0,329$ pour les femmes et $-0,411$ pour mâles, \min indique le minimum de S_{cr}/κ ou 1, et \max indique le maximum de S_{cr}/κ ou 1 [215, 217].

«Le Programme national d'éducation sur les maladies rénales (NKDEP) n'a pas fait de recommandation sur la mise en œuvre générale de cette équation. L'équation est toujours en cours de validation et, bien qu'elle offre une certaine amélioration du DFGe entre 60 et 120 ml/min/1,73m², il n'est pas clair que la mise en œuvre de la CKD-EPI à la place de l'équation MDRD modifierait la détection clinique ou la prise en charge des patients atteints d'IRC» [194].

Un calculateur est disponible auprès de la National Kidney Foundation [216].

L'équation de Bedside Schwartz pour l'âge du patient <18 ans:

Le NKDEP recommande que l'équation de Bedside Schwartz traçable par IDMS [193] soit utilisée pour estimer le DFG pour les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents de moins de 18 ans [194].

$DFG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = (36,2 \times \text{hauteur en cm}) / \text{créatinine en } \mu\text{mol/L}$

Une calculatrice est disponible auprès de NKDEP [214].

Troponines cardiaques - cTnI et cTnT

La troponine cardiaque I (cTnI) et la troponine T cardiaque (cTnT) - sont des protéines des cellules du muscle cardiaque (myocytes cardiaques) normalement à peine détectables ou indétectables dans le sang. Cependant, les dommages à ces cellules, appelés nécrose myocardique, entraînent une fuite du contenu cellulaire - y compris le cTnI et le cTnT - vers la circulation et une augmentation de la concentration dans le sang. Les cTnI et cTnT sont donc des marqueurs sanguins sensibles et spécifiques de la nécrose myocardique. Un certain nombre de maladies cardiaques et certaines maladies non cardiaques sont associées à un certain degré de nécrose myocardique, mais l'infarctus du myocarde (crise cardiaque) est la cause la plus fréquente de nécrose myocardique étendue. La principale utilité clinique du test cTnI et du test cTnT est indiquée comme aide au diagnostic de l'infarctus du myocarde (IM) et à la stratification du risque des patients atteints de syndromes coronariens aigus (SCA) en ce qui concerne leur risque relatif de mortalité. Les deux tests sont également utiles dans leur capacité à détecter la nécrose myocardique [221].

Signification physiologique de la troponine

Le complexe de troponine est un constituant protéique des cellules musculaires striées présentes à la fois dans le muscle squelettique et le muscle cardiaque (myocarde) qui comprend la majeure partie de la paroi cardiaque. Plus précisément, le complexe de troponine est un composant structurel de l'assemblage contractile intracellulaire (myofibrilles) qui permet la contraction musculaire [222]. Il comprend trois sous-unités protéiques, chacune codée par des gènes séparés. Les trois sous-unités sont: la troponine C (TnC), la troponine I (TnI)

et la troponine T (TnT). L'ensemble du complexe de troponine est lié via TnT au filament d'actine de la myofibrille. L'interaction entre les filaments d'actine et de myosine qui facilite la contraction coordonnée des cellules musculaires est initiée par la liaison des ions calcium au TnC. La liaison TnI de l'actine inhibe la contraction. Par ces deux effets opposés, l'un déclenchant la contraction des myofibrilles et l'autre inhibant le processus, le complexe de troponine joue un rôle majeur dans la régulation de la contraction du muscle squelettique et cardiaque [222].

La troponine I et la troponine T (TnI et TnT) dérivées du muscle squelettique sont structurellement distinctes de celles présentes dans le muscle cardiaque. C'est la spécificité tissulaire de la troponine cardiaque I (cTnI) et de la troponine T cardiaque (cTnT) qui assure l'utilité clinique de la mesure de la concentration en cTnT et cTnI dans le sang, pour la détection de la nécrose du myocarde et le diagnostic de l'infarctus du myocarde [223].

Troponines cardiaques et infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde (IM) est la mort de cellules myocardiques (nécrose myocardique) due à une ischémie (apport sanguin réduit). Dans l'IM classique (type 1), l'ischémie précipitante est due à un blocage thrombotique soudain d'une artère coronaire, consécutif à la rupture d'une plaque athérosclérotique ancienne [224]. Il existe d'autres mécanismes qui peuvent donner lieu à un IM, permettant de classer les types 2, 4 et 5 IM (chez le patient de type 3 décédé avant que des analyses de sang cardiaque ne puissent être effectuées), mais par comparaison avec un IM de type 1, ces étiologies sont moins courantes [224]. Le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde et l'instauration d'une thérapie de reperfusion d'urgence peuvent limiter les lésions cardiaques et, en fin de compte, préserver la vie [227]. Étant donné que la mesure des troponines cardiaques (cTnI ou cTnT) dans

le plasma permet une démonstration précoce et rapide de la nécrose myocardique après le début de l'ischémie cardiaque, les tests ont un rôle bien établi dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde [224, 225]. En effet, l'augmentation de la troponine est une caractéristique déterminante de l'infarctus du myocarde.

Les critères suivants satisfont un diagnostic d'infarctus du myocarde aigu, évolutif ou récent [224]:

- Détection d'une augmentation ou d'une baisse de biomarqueurs cardiaques (de préférence cTnI ou cTnT) avec au moins une valeur supérieure à la limite supérieure de référence (URL) du 99^e percentile d'une population saine, et à au moins un des éléments suivants:
 - Les symptômes de l'ischémie cardiaque
 - Modifications ECG compatibles avec une nouvelle ischémie
 - Imagerie de la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable
 - Identification d'un thrombus intracoronarien par angiographie ou à l'autopsie

Quand faut-il mesurer le cTnI / cTnT?

Il est recommandé de n'utiliser que des dosages de troponine présentant des niveaux optimaux d'imprécision analytique au 99^e percentile; ce niveau optimal a été défini comme un coefficient de variation (CV) de préférence inférieur à 10%, et non supérieur à 20% [224, 226].

L'augmentation dynamique de la cTnI et de la cTnT associée à un infarctus du myocarde est généralement détectable pour la première fois dans les 4 à 8 heures suivant le début de la douleur thoracique; les niveaux culminent vers 12 à 48 heures. Les taux plasmatiques de cTnI et de cTnT restent élevés plusieurs jours après un infarctus du myocarde sévère: 4 à 7 jours dans le cas de cTnI, 10 à 14 jours dans

le cas de cTnT [225]. La démonstration d'une élévation et / ou d'une baisse du cTnI ou du cTnT est nécessaire pour identifier l'IM comme la cause de l'augmentation de la troponine, de sorte que des mesures en série sont nécessaires. Il est recommandé de prélever du sang pour mesurer la troponine lors de la présentation, puis de nouveau 3 à 6 heures plus tard [224, 227]. Il peut être nécessaire de refaire le test entre 6 et 12 heures pour exclure définitivement un diagnostic d'infarctus du myocarde si un doute clinique persiste après le test initial et l'évaluation clinique. Un diagnostic d'infarctus du myocarde peut généralement être exclu si la troponine reste négative sur une période de 6 à 12 heures après l'apparition des symptômes. Un infarctus du myocarde est également exclu si un résultat anormal reste inchangé (<20% de variation) pendant les heures suivant l'apparition des symptômes.

Dans la pratique, les patients présentant des symptômes typiques d'ischémie cardiaque et des signes non équivoques d'ischémie actuelle à l'électrocardiogramme (ECG) (élévation du segment ST) reçoivent un diagnostic d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) sans nécessairement démontrer une augmentation du cTnI ou du cTnT [228]. Ceci est dû au fait que la combinaison d'une douleur thoracique ischémique typique et d'une élévation du segment ST est pratiquement diagnostique d'un infarctus du myocarde; le traitement de reperfusion de ces patients n'a pas besoin et ne doit pas être retardé inutilement par des tests de troponine en série [225, 228]. La valeur du test de la troponine dans le contexte de la STEMI est moins diagnostique (bien qu'elle puisse fournir des preuves diagnostiques de confirmation si elle est soulevée lors de la présentation), et plus pronostique: plus le taux de troponine à la présentation est élevé, plus le pronostic est mauvais pour les patients atteints de STEMI [229].

C'est en l'absence de preuves ECG sans équivoque d'IM que la mesure de la troponine en série a la plus grande valeur diagnostique.

Un diagnostic d'infarctus du myocarde sans élévation du ST (NSTEMI) dépend de la mise en évidence d'une élévation (ou d'une baisse) du cTnI ou du cTnT [227].

Indications cliniques de la prescription d'un dosage de cTnI ou de cTnT

Étant donné que la principale utilité clinique pour la mesure des troponines est indiquée comme aide au diagnostic de l'IM, ces tests doivent être réservés aux patients présentant des symptômes et des antécédents médicaux évocateurs d'un syndrome coronarien aigu / IM. Les principaux symptômes [224, 230] comprennent:

- Apparition aiguë de douleurs thoraciques sévères durant plus de 20 minutes pouvant irradier vers le cou, les épaules, les bras, la mâchoire ou le dos
- Absence de sensibilité de la paroi thoracique à la palpation
- Essoufflement
- Transpiration
- Nausées Vomissements
- Modifications de l'ECG suggérant une ischémie cardiaque [224]

Il existe des différences entre les sexes; les symptômes suivants sont plus fréquemment rapportés chez les femmes que chez les hommes [231]:

- Douleur dans l'épaule gauche, la gorge, la mâchoire et entre les omoplates
- Vomissement
- La nausée
- Dyspnée

Interprétation des résultats des tests

Unité de mesure

Bien que l'unité de mesure de la troponine recommandée soit le ng/L [221], elle n'est pas nécessairement utilisée dans tous les établissements de santé. Cela peut prêter à confusion dans l'interprétation des résultats. Les unités alternatives les plus utilisées sont: ng/mL, µg/L et pg/mL.

Exemple: 20 ng/L = 0,02 ng/mL = 0,02 µg/L = 20 pg/mL

Définition d'un résultat de troponine positif

En raison du manque de standardisation entre les dosages cTnI, il n'est pas possible de définir une plage de référence universelle pour cTnI avec laquelle interpréter les résultats des tests des patients (c'est plus facile avec cTnT car il n'y a qu'un seul concédant de licence). Il est donc impératif que la limite de décision déterminée par le laboratoire réalisant le test soit utilisée pour interpréter les résultats du test du patient. Une augmentation du taux de troponine (c'est-à-dire un résultat de troponine positif) est définie comme étant égale ou supérieure au 99^e percentile d'une population de référence présumée saine. Pour 18 dosages cTnI actuellement commercialisés, cette valeur de 99^e percentile va de 13 à 392 ng/L [232]. En fonction du test utilisé, un résultat cTnI positif est défini comme une valeur comprise entre ≥ 13 ng/L et ≥ 392 ng/L.

Il y a moins de variation dans la valeur du 99^e centile pour cTnT car, pour des raisons de licence, les fabricants de cTnT doivent avoir des performances analytiques et cliniques similaires. La valeur du 99^e percentile pour le test de troponine T (hs-cTnT) à haute sensibilité actuellement disponible est d'environ 14 ng/L [233, 234].

Un aperçu des multiples situations associées à des résultats positifs en troponine est présenté in Fig. 20. Lors de l'élaboration d'un diagnostic d'IM, il est impératif de considérer la probabilité de prétest que le patient ait un IM. Dans cet esprit, l'exemple d'arbres de décision représenté sur la figure 21 et la figure 22 fournit une approche raisonnable et pratique. À ce jour, il n'y a pas d'orientations de consensus d'experts sur une procédure pour établir ou confirmer les valeurs delta. Jusqu'à ce que cela soit disponible, les établissements médicaux devraient convenir d'une valeur delta basée sur les données disponibles (revues à comité de lecture, documentation du fabricant), puis modifier en fonction de l'expérience et des commentaires.

Dans tous les cas, le jugement clinique reste primordial.

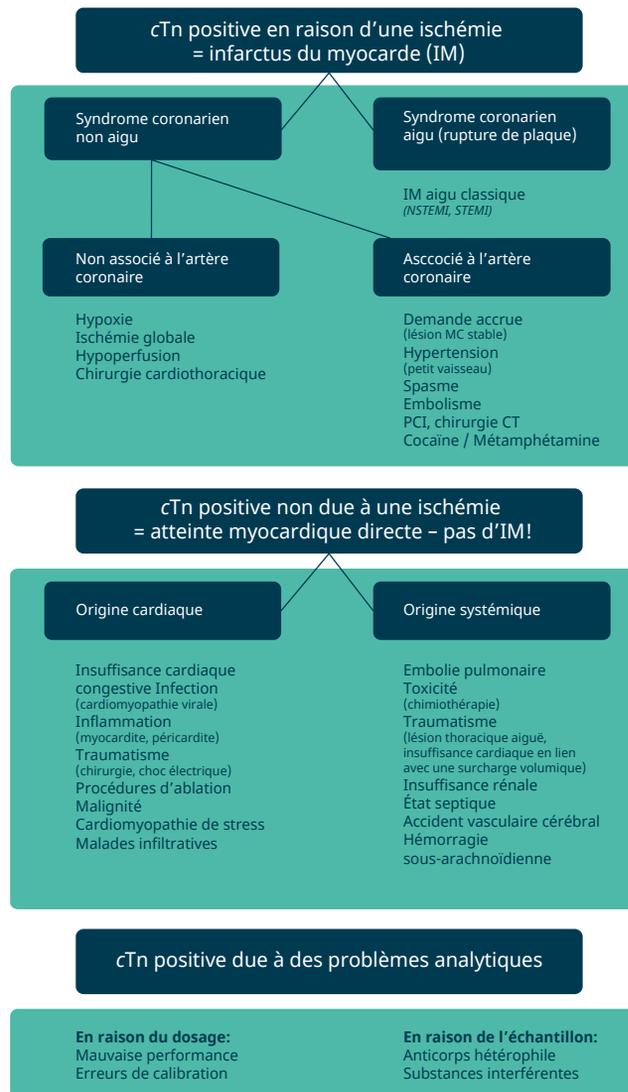


Figure 20: Définition d'un résultat de troponine positif. Modifié à partir de [221].

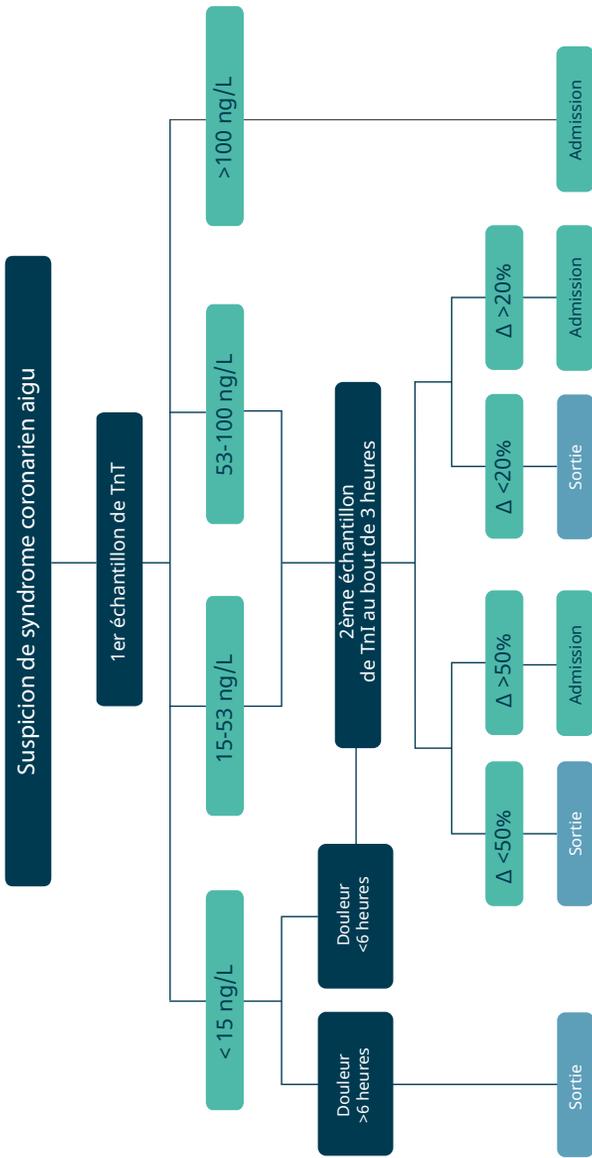


Figure 21: Exemple d'arbre décisionnel pour l'interprétation des résultats de troponine I.
 Δ : augmentation ou baisse entre les échantillons 1 et 2. Modifié depuis [235].

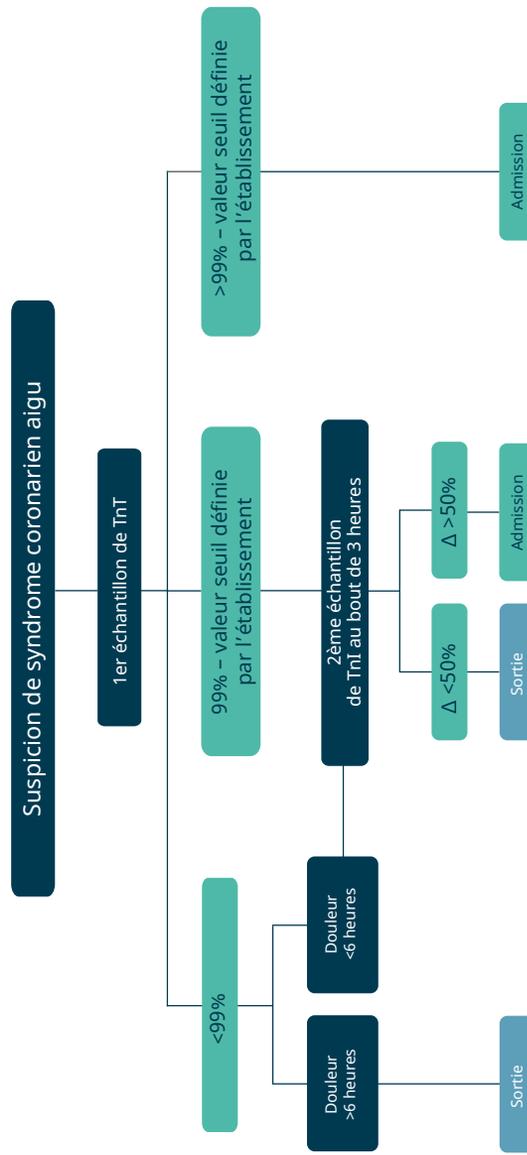


Figure 22: Exemple d'arbre décisionnel pour l'interprétation des résultats de troponine I.
 Δ : augmentation ou baisse entre les échantillons 1 et 2. Modifié à partir de [235].

Taux de troponine chez les patients souffrant d'infarctus du myocarde

Les taux de troponine chez les patients atteints d'IM dépendent de l'importance des lésions myocardiques subies. Dans le cas de lésions minimales (parfois appelées micro-infarctus), le pic des taux de troponine ne peut dépasser 50 à 100 ng/L, tandis que l'infarctus du myocarde le plus grave peut faire monter les taux de troponine à 100 000 ng/L [236].

Causes non-IM de l'augmentation du cTnI et du cTnT

Bien que cTnI et cTnT soient tous deux hautement spécifiques de la nécrose myocardique, aucun n'est spécifique de l'IM. Il existe un certain nombre de conditions autres que l'infarctus du myocarde qui sont associées à une nécrose myocardique et donc à une augmentation de la cTnT et de la cTnI [221, 236, 237]. Par conséquent, il n'est pas possible de diagnostiquer un IM sur la seule base d'une augmentation du cTnI ou du cTnT; il doit y avoir des preuves cliniques supplémentaires (par exemple des symptômes) d'ischémie cardiaque. La démonstration de l'élévation aiguë typique des valeurs de troponine associée à l'IM aide à distinguer les augmentations de troponine dues à l'IM de celles dues à d'autres causes. Une concentration de troponine modérément élevée et relativement stable, par exemple, est souvent le signe d'une maladie cardiaque chronique mais n'est pas compatible avec la nature aiguë de l'IM.

Les causes autres que l'IM pouvant être associées à une augmentation du cTnI et du cTnT comprennent:

- Insuffisance cardiaque
- Tachyarythmie
- Cardiomyopathie
- Myocardite, péricardite

- Insuffisance rénale (ESRD)
- Traumatisme thoracique contondant
- Embolie pulmonaire
- Sepsis / choc septique
- Maladie de la valve aortique
- Accident cérébrovasculaire (AVC)
- Médicaments cardiotoxiques
- Effort extrême (par exemple, course de marathon)

La valeur clinique des tests de troponine dans ces causes n'est pas bien établie. Cependant, pour un certain nombre d'entre eux, une augmentation de la troponine est un signe de mauvais pronostic [221].

Peptides natriurétiques - BNP et NT-proBNP

Le peptide natriurétique de type B (ou cerveau) (BNP) et le peptide natriurétique de type N-terminal-pro-B (NT-proBNP) sont dérivés des cellules du muscle cardiaque et sont présents dans le sang à de très faibles concentrations chez les individus en bonne santé. Des concentrations accrues sont associées à de nombreuses maladies cardiaques et à certaines maladies non cardiaques. Cliniquement, la mesure du BNP et du NT-proBNP aide au diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Les deux tests ont la même valeur diagnostique [238], même si une étude suggère que le NT-proBNP pourrait avoir un profil de stabilité *in vitro* plus favorable que le BNP [239].

BNP et NT-proBNP - physiologie de base

Le BNP est une hormone cardiaque dérivée d'un peptide plus gros (pro-hormone) appelé proBNP [240]. Cette pro-hormone est produite principalement dans les cellules musculaires (myocytes) du cœur [241]. Le proBNP, un peptide comprenant 108 acides aminés, est clivé enzymatiquement; les deux produits de cette action enzymatique sont l'hormone active BNP, comprenant 32 acides aminés, et NT-proBNP, comprenant 76 acides aminés (Fig.23). Le déclencheur physiologique de la synthèse du proBNP dans les myocytes cardiaques et de la libération de BNP et de NT-proBNP dans la circulation est le stress de la paroi cardiaque induit par une augmentation de la pression / du volume [240].

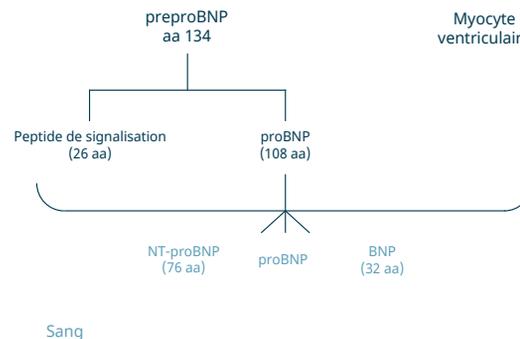


Figure 23: Origine du BNP et du NT-proBNP.

aa: acide aminé.

Le BNP a une multiplicité d'effets hormonaux qui contribuent ensemble à l'homéostasie cardiovasculaire, y compris la régulation du volume sanguin et de la pression artérielle [242, 243]. Par exemple, le BNP favorise une augmentation de la perte de sodium et d'eau dans l'urine (natriurèse et diurèse) et induit une vasodilatation. Il a un effet inhibiteur sur l'axe rénine-aldostérone. En plus de ces effets endocriniens, le BNP a un effet paracrine direct sur le cœur, le protégeant de deux processus pathologiques (fibrose et hypertrophie) [244]. Contrairement au BNP, NT-proBNP n'a aucune fonction connue; c'est un peptide apparemment biologiquement inerte [243].

Bien que le BNP et le NT-proBNP soient sécrétés en quantités équimolaires, la concentration circulante de BNP est significativement inférieure à celle du NT-proBNP en raison des taux d'élimination différents; la demi-vie du BNP est de 20 minutes contre 120 minutes pour le NT-proBNP [245]. La seule voie d'élimination du NT-proBNP se fait par les reins, tandis que le BNP est éliminé par les voies rénale et non rénale. La dysfonction rénale est donc associée à une

augmentation du NT-proBNP et dans une moindre mesure du BNP [246].

Prélèvement d'échantillons pour BNP et NT-proBNP

Pour la mesure du BNP, le sang doit être anticoagulé avec de l'EDTA; l'analyse peut être effectuée soit sur le plasma récupéré de cet échantillon EDTA, soit directement sur l'échantillon de sang total [247].

Pour la mesure du NT-proBNP, le sérum ou le plasma (anticoagulé à l'EDTA ou à l'héparine) convient. L'EDTA et le sang total hépariné peuvent également être utilisés [247].

Interprétation des résultats des tests

Unités de mesure

Le BNP et le NT-proBNP sont exprimés en pg/mL, ng/L ou pmol/L.

1 pg/mL (ou ng/L) de BNP est égal à 0,289 pmol/L de BNP.

1 pg/mL (ou ng/L) de NT-proBNP est égal à 0,118 pmol/L de NT-proBNP.

BNP et NT-proBNP chez les individus en bonne santé [248, 249, 250]

Le BNP et le NT-proBNP augmentent avec l'âge, il existe également une différence significative entre les sexes. Ces effets sont démontrés dans les tableaux suivants [248, 249].

BNP médian pg/ml (plage du 25^e au 75^e centile)

	45 - 54 ans	55 - 64 ans	65 - 74 ans	75 - 83 ans
Homme	12 (3 - 34)	21 (5 - 49)	23 (7 - 58)	29 (17 - 44)
Femme	23 (10 - 55)	29,5 (15 - 68)	37 (19 - 111)	62,5 (26 - 172)

NT-proBNP médian pg/mL (limite supérieure de référence 97,5^e centile)

	45 à 59 ans	≥60 ans
Homme	20 (100)	40 (172)
Femme	49 (164)	78 (225)

Gamme de référence NT-proBNP pour nourrissons et enfants

Intervalle d'âge

NT-proBNP médian pg/mL (5^e - 97,5^e intervalle de centiles)

0 à 2 jours	3183 (321 à 13222)
3 à 11 jours	2210 (263 - 6502)
>1 mois à 1 an	141 (37 - 1 000)
>1 à 2 ans	129 (39 - 675)

>2 à 6 ans	70 (23 - 327)
>6 à 14 ans	52 (10 - 242)
>14 à ≤18 ans	34 (6 - 207)

BNP et NT-proBNP pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique complexe dans lequel, généralement en raison d'un dysfonctionnement ventriculaire, le cœur est incapable de pomper un volume sanguin suffisant [251]. Les patients dont le débit cardiaque est réduit présentent généralement un essoufflement (dyspnée) au repos ou à l'effort et de la fatigue. Il s'agit d'une affection courante, chronique, progressivement débilitante, qui touche principalement les personnes âgées. La prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est de 0,8 à 2,0%, mais de 10 à 20% chez les 70 à 80 ans [251]. La maladie coronarienne préexistante (par exemple, des antécédents d'infarctus du myocarde) est de loin la cause la plus fréquente; les autres causes comprennent l'hypertension chronique et le diabète. La prise en compte de la présentation des symptômes, des résultats de l'examen clinique, de l'électrocardiogramme (ECG) et de la radiographie pulmonaire peut suggérer une insuffisance cardiaque, mais ces modes d'évaluation clinique sont individuellement relativement non spécifiques à l'insuffisance cardiaque, ou manquent de sensibilité suffisante, et le gold- le diagnostic «standard» dépend en définitive de l'imagerie du cœur, généralement par échocardiographie [251].

L'insuffisance cardiaque est associée à une augmentation de l'étirement de la paroi ventriculaire et donc à une augmentation de la concentration circulante de BNP et de NT-proBNP [245]; les niveaux sont en corrélation avec la gravité de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, conformément à cette constatation, en utilisant une valeur seuil de

diagnostic appropriée, le test peut être utilisé pour aider à écarter un diagnostic d'insuffisance cardiaque, éventuellement sans recourir à l'échocardiographie [252, 253, 254].

Valeurs seuils

L'European Society of Cardiology (ESC) a recommandé des valeurs seuils pour aider à écarter un diagnostic d'insuffisance cardiaque dans un contexte aigu chez les patients présentant un début ou une aggravation aiguë des symptômes [251]:

- BNP <100 pg/mL
- NT-proBNP <300 pg/mL

Pour les patients présentant des symptômes non aigus, les valeurs seuils recommandées sont inférieures:

- BNP <35 pg/mL
- NT-proBNP <125 pg/mL

Les lignes directrices britanniques [252] ne font aucune distinction entre la présentation aiguë et non aiguë et recommandent l'utilisation des valeurs seuils suivantes pour aider à écarter un diagnostic d'insuffisance cardiaque pour tous les patients:

- BNP <100 pg/mL
- NT-proBNP <400 pg/mL

Bien qu'un résultat BNP ou NT-proBNP «normal» puisse être utilisé pour exclure une insuffisance cardiaque (valeur prédictive négative élevée), il est moins utile en tant que prédicteur positif de l'insuffisance cardiaque car d'autres conditions sont associées à une augmentation du BNP et du NT-proBNP [255 - 263]:

- Hypertension
- Infarctus du myocarde
- Angine (stable et instable)
- Myocardite

- Arythmies cardiaques
- Hypertension pulmonaire primaire
- Embolie pulmonaire
- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)
- Insuffisance rénale
- Sepsis / choc septique
- Anémie
- Cirrhose
- Accident vasculaire cérébral
- Hyperthyroïdie

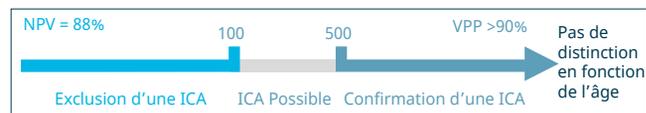
Habituellement, ces conditions sont associées à une augmentation moins prononcée que celle observée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Plus la concentration circulante de BNP ou de NT-proBNP est élevée, plus grande est la probabilité que l'insuffisance cardiaque provoque l'augmentation. Les valeurs suivantes sont proposées comme valeurs seuils pour le BNP et le NT-proBNP, au-dessus desquelles l'insuffisance cardiaque peut être considérée comme hautement probable [264]:

	ans	pg/mL
BNP		> 400
NT-proBNP	<50	> 450
	50 - 75	> 900
	> 75	> 1 800

La sensibilité et la spécificité moyennes globales de ces valeurs pour aider à la règle de l'insuffisance cardiaque sont de 92% et 84%, respectivement [265].

L'algorithme de diagnostic de l'insuffisance cardiaque intégrant ces valeurs seuils est présenté à la Fig.24. Pour les patients dont le BNP ou le NT-proBNP se situe dans la zone grise (entre les valeurs de règle d'entrée et d'exclusion), la mesure du peptide natriurétique fournit des informations diagnostiques limitées. Cependant, cela ne se produit que pour une minorité (~25%) de patients chez lesquels l'évaluation clinique suggère une insuffisance cardiaque [265]. Une proportion majeure (~70%) des patients dont l'évaluation clinique suggère une insuffisance cardiaque et dont les valeurs initiales de BNP ou de NT-proBNP se situent dans la zone grise indéterminée se révèlent après examen plus approfondi (par exemple échocardiogramme) souffrir d'insuffisance cardiaque [265].

BNP



NT-proBNP

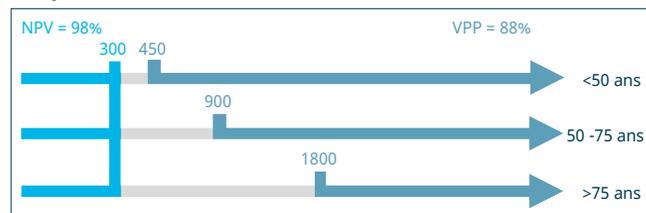


Figure 24: Les valeurs de coupure BNP et NT-proBNP.

NPV: valeur prédictive négative; PPV: valeur prédictive positive;

AHF: insuffisance cardiaque aiguë

L'utilisation pronostique du BNP et du NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque

Les niveaux de BNP [266] et de NT-proBNP [264] sont corrélés à la gravité de l'insuffisance cardiaque telle que déterminée par la classification de la New York Heart Association (NYHA). Cela définit quatre classes de déficience fonctionnelle (classe I - insuffisance cardiaque légère asymptomatique; classe IV - insuffisance cardiaque la plus débilante).

Classe NYHA	BNP moyen pg/mL
Classe I (asymptomatique)	244 ± 286
Classe II (légère)	389 ± 374
Classe III (modérée)	640 ± 447
Classe IV (sévère)	817 ± 435

Classe NYHA	NT-proBNP médian pg/mL	Intervalle interquartile pg/mL
Classe II	3512	1395 - 8588
Classe III	5610	2260 - 11001
Classe IV	6196	2757 - 13295

L'importance pronostique des mesures de BNP et de NT-proBNP est démontrée par l'essai Valsartan sur l'insuffisance cardiaque [267]. Le risque relatif ajusté pour le décès chez les personnes ayant le BNP le plus élevé (>442 pg/mL) et le NT-proBNP (>3863 pg/mL) était quatre fois supérieur à celui de ceux ayant le BNP le plus bas (<31 pg/mL) et le NT-proBNP (<304 pg/mL). Une augmentation de 500 pg/ml par rapport au NT-proBNP de base et / ou une augmentation de 50 pg/ml

par rapport au BNP de base correspondaient à une augmentation de 3,8% et 5,7% du risque de décès, respectivement. D'autres ont trouvé des corrélations positives entre les taux de BNP / NT-proBNP et le risque de morbidité par insuffisance cardiaque, ce qui confirme leur rôle de puissants prédicteurs de la mortalité et de la morbidité chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

La mesure en série du BNP ou du NT-proBNP peut être utile pour guider le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque [268 - 270] car l'amélioration de la fonction cardiaque induite par le médicament est associée à une réduction des peptides natriurétiques circulants. La question de savoir si la posologie du médicament doit être ajustée pour atteindre une concentration «cible» de BNP ou de NT-proBNP est encore une question à l'étude [268].

D-dimère

Une concentration sanguine accrue de D-dimère fournit la preuve d'une fibrinolyse continue et donc de la formation de caillots de fibrine, une caractéristique des maladies thromboemboliques et d'autres conditions associées à un état hypercoagulable. La principale utilité clinique du test D-dimère réside dans l'évaluation des patients soupçonnés de souffrir de deux pathologies thrombotiques apparentées: la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (PE), appelées ensemble thromboembolie veineuse (TEV).

Que sont les D-dimères?

Les D-dimères sont dérivés des caillots de fibrine qui, en santé, se forment pour protéger contre la perte de sang suite à une lésion des vaisseaux sanguins. La fibrine contenue dans un caillot de fibrine est le produit d'un processus complexe appelé cascade de coagulation sanguine [273]. La dernière partie de cette cascade implique la formation de fibrine à partir du fibrinogène, une protéine plasmatique soluble qui contient dans sa structure ce que l'on appelle le domaine D. L'activation de la cascade de coagulation entraîne la production de thrombine, une enzyme qui clive le fibrinogène [273]. Le produit de ce clivage est constitué de monomères de fibrine qui conservent le domaine D. Les monomères de fibrine se rejoignent spontanément pour former de longues protofibrilles double brin. La thrombine active également une autre enzyme, le facteur de coagulation sanguine XIII, qui catalyse la réticulation entre le domaine D des monomères de fibrine contenus dans les protofibrilles de fibrine. La masse accumulée résultante de polymères de fibrine réticulés filiformes forme un gel insoluble; c'est un caillot de fibrine.

La fibrinolyse, le processus de dégradation du caillot de fibrine, fait partie du processus de guérison après une lésion des vaisseaux sanguins, mais sert également à limiter la croissance du caillot dans les vaisseaux sanguins du patient. Un composant central du système fibrinolytique est l'enzyme plasmine, qui clive les liaisons entre le fibrinogène et la fibrine, y compris la fibrine réticulée dans un caillot de fibrine [274]. Le produit de son action est une collection hétérogène de peptides connus collectivement sous le nom de produits de dégradation de la fibrine (ogène) (FDP). Les D-dimères sont un groupe spécifique de FDP qui sont dérivés des polymères de fibrine réticulés présents dans un caillot de fibrine; la réticulation du domaine D induite par le facteur XIII activé est préservée - c'est ce détail structurel, le motif dit D-dimère qui définit les D-dimères et les distingue des autres FDP. Puisque les D-dimères sont dérivés de la fibrine réticulée contenue dans un caillot de fibrine, ils fournissent un marqueur sanguin de la fibrinolyse en cours et donc de l'activation de la coagulation [274].

D-dimères et thromboembolie veineuse (TEV)

La TEV comprend la TVP et sa séquelle potentiellement mortelle, la PE [275]. Le thrombus (caillot sanguin) responsable de la TVP se forme le plus souvent dans les veines profondes de la jambe ou du bassin. Une distinction est faite entre la TVP distale (thrombus dans les veines du bas de la jambe passant par le muscle du mollet) et la TVP proximale (thrombus dans les veines profondes au-dessus du genou) [276]. La croissance vers le haut (propagation) d'une TVP distale peut entraîner une TVP proximale. L'embolie pulmonaire survient principalement chez les personnes atteintes de TVP proximale lorsqu'un thrombus ou un fragment de thrombus se libère et est emporté dans le système veineux vers le côté droit du cœur, puis par l'artère pulmonaire, pour finalement se reposer dans le système vasculaire des poumons. En conséquence, la perfusion sanguine d'une zone du poumon

est compromise, entraînant une perte de la fonction pulmonaire (voir le chapitre sur le statut d'oxygène) et une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire avec une tension résultante vers la droite du cœur. En fin de compte, si la circulation sanguine n'est pas rétablie, un infarctus pulmonaire et / ou une insuffisance cardiaque se développent.

Le thrombus embolisé peut être suffisamment gros pour bloquer un gros vaisseau pulmonaire provoquant une insuffisance circulatoire et respiratoire aiguë soudaine (voir pO_2 et pCO_2) et la mort avant qu'un traitement thrombolytique puisse être administré; on estime que dans 10% des cas, l'EP est rapidement mortelle [277].

La concentration sanguine de D-dimère est augmentée chez presque tous les patients atteints de TEV (à la fois DVT et PE). Malheureusement, la valeur diagnostique du test D-dimères impliquée par sa haute sensibilité pour la VTE (90 - 98% selon le test) est limitée par sa faible spécificité pour la VTE (<50%); il existe de nombreuses maladies/conditions autres que la TEV qui peuvent être associées à une augmentation du D-dimère [278], notamment:

Causes de l'augmentation des D-dimères non associées à la TEV

Maladies thrombotiques artérielles:

- Infarctus du myocarde (IM)
- Accident vasculaire cérébral
- Ischémie des membres
- Fibrillation auriculaire (FA)

Maladie thrombotique veineuse:

- Thrombose veineuse profonde (TVP)
- Embolie pulmonaire (PE)

Autre:

- Coagulation intravasculaire disséminée (DIC)
- Anévrisme aortique disséquant
- Infection / septicémie sévère
- Inflammation sévère
- Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)
- Chirurgie / traumatisme
- Crise drépanocytaire
- Cancer
- Lésion rénale aiguë (AKI)
- Insuffisance rénale terminale (IRT)
- Insuffisance cardiaque (HF)
- Maladie hépatique sévère (cirrhose)
- Prééclampsie et éclampsie
- Grossesse normale
- Utilisation de médicaments thrombolytiques

Pourquoi mesurer le D-dimère?

Il n'est donc pas possible de poser un diagnostic de TVP ou d'EP sur la base d'un D-dimère augmenté, mais un résultat normal de D-dimère est utile pour aider à exclure les diagnostics.

Le diagnostic de TVP et d'EP dépend de l'étude d'imagerie des veines - généralement une échographie de compression des jambes, en cas de suspicion de TVP [275, 279]; et angiographie par tomodensitométrie thoracique, en cas de suspicion d'EP [275, 277, 279]. La valeur principale du test D-dimères est chez les patients avec une faible probabilité de prétest de TEV (TVP ou EP). Dans de tels cas, le diagnostic de TEV peut être exclu de manière fiable si la concentration en D-dimères est inférieure à une valeur seuil de diagnostic prédéfinie [275, 277, 279].

Cela signifie qu'un nombre important de patients n'ont pas besoin d'être soumis à des examens d'imagerie coûteux et longs. Le détail de l'évaluation de la probabilité prétest de TVP et d'EP en utilisant les critères cliniques de Wells [280, 281] ainsi qu'un algorithme de diagnostic pour les deux conditions sont contenus dans la Fig.25.

En plus de son rôle bien établi dans l'exclusion d'un diagnostic de TEV, le test D-dimère peut également être utile pour identifier les patients qui présentent un risque élevé de TEV récidivante et nécessitent donc un traitement anticoagulant à long terme. Un test D-dimère négatif après l'arrêt du traitement anticoagulant indique un faible risque de récurrence [282].

SCORE DE WELLS POUR LA TVP

	Points
Cancer actif	+1
Paralysie ou immobilisation avec plâtre récente	+1
Alitement >3 jours ou intervention chirurgicale <4 semaines	+1
Douleur à la palpation des veines profondes	+1
Gonflement de toute la jambe	+1
Gonflement du molle >3 cm de différence sur le membre affecté	+1
Œdème marqué sur le membre affecté	+1
Veines superficielles dilatées sur le membre affecté	+1
TVP précédemment documentée	+1
Un diagnostic alternatif est au moins aussi probable que la TVP	-2

Score de 2 points ou plus - forte probabilité de TVP
Score de 1 point ou moins - faible probabilité de TVP

SCORE DE WELLS POUR L'EP

	Points
Antécédents d'EP ou de TVP	+1,5
Fréquence cardiaque >100 battements par minute	+1,5
Intervention chirurgicale ou immobilisation récente	+1,5
Signes cliniques de TVP (gonflement, douleur à la jambe)	+3
Diagnostic alternatif moins probable qu'une EP	+3
Hémoptyse (sang dans les expectorations)	+1
Cancer	+1

Score de plus de 4 points - forte probabilité d'EP
Score de 4 points ou moins - faible probabilité d'EP

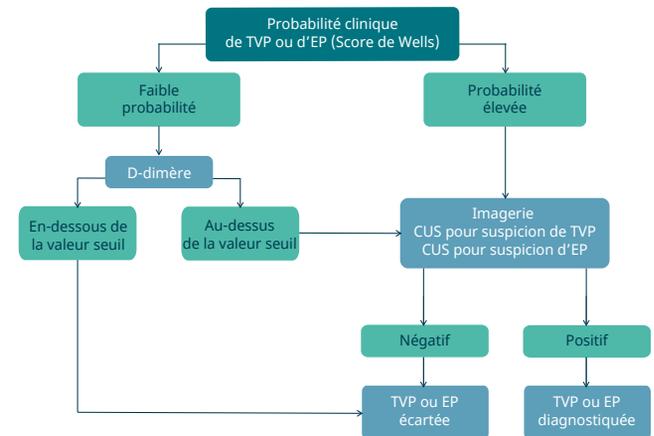


Figure 25: Évaluation clinique de Wells pour déterminer la probabilité de TVP / PE et (ci-dessous) comment ce score est utilisé dans le diagnostic / exclusion de la TVP / EP sur la base des tests D-dimères et des études d'imagerie. Modifié depuis [275, 279].

TVP: Thrombose veineuse profonde; EP: Embolie pulmonaire

CUS: échographie de compression; CTA: Angiographie par tomodensitométrie

L'utilité clinique du test D-dimères ne se limite pas à la TEV

La coagulation intravasculaire disséminée (CID) est une complication potentiellement mortelle de nombreuses maladies graves associées à la formation inappropriée de caillots de fibrine dans les vaisseaux sanguins, à une augmentation de la fibrinolyse et, par conséquent, à une augmentation marquée de la concentration sanguine de D-dimères. Le diagnostic du DIC repose sur un système de notation mis au point par la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) qui tient compte des résultats de plusieurs tests de laboratoire, dont le test D-dimères [283].

Il existe des preuves suggérant que le test D-dimère peut jouer un rôle dans l'investigation des patients suspectés de souffrir d'une dissection aortique aiguë; près de 100% des patients atteints de cette affection ont une augmentation du D-dimère, et il a été proposé qu'un résultat négatif au test du D-dimère puisse être une preuve suffisante pour exclure le diagnostic, bien que cela reste controversé [284].

Quand faut-il envisager le test D-dimères?

Les symptômes compatibles avec une éventuelle TVP [285] pouvant provoquer une mesure des D-dimères comprennent:

- Douleur / sensibilité localisée dans la jambe
- Gonflement des jambes - œdème par piqûres
- Rougissement / décoloration bleu-rouge de la peau de la jambe affectée
- Pyrexie de bas grade

Les symptômes évoquant une éventuelle EP [285] qui pourraient induire un dosage des D-dimères comprennent:

- Dyspnée soudaine

- Douleur thoracique
- Toux (avec ou sans hémoptysie)
- Hypoxie ($pO_2(a) < 80$ mmHg, $SpO_2 < 95\%$)
- Augmentation de la fréquence cardiaque > 100 mmHg
- Symptômes de la TVP

Aucun de ces symptômes n'est spécifique de la TVP/PE, et la TVP et l'EP peuvent être asymptomatiques. La suspicion de TVP/EP et la nécessité consécutive de mesurer les D-dimères sont augmentées chez les personnes ayant des antécédents de l'un des éléments suivants [285]:

- Cancer actif
- Chirurgie majeure / traumatisme récent
- Période prolongée d'immobilisation récente (par exemple, repos au lit / voyage en avion long-courrier)
- Thérapie hormonale
- Grossesse / grossesse récente
- Histoire précédente du TEV

Le message à retenir est que le D-dimère ne doit être commandé qu'en cas de suspicion de TVP ou d'EP si, sur l'application des critères de Wells, il existe une faible probabilité de l'une ou l'autre condition (Fig. 25).

La mesure des D-dimères peut également être indiquée chez les patients gravement malades présentant des symptômes d'hémorragie excessive et de thrombocytopenie, signe d'un possible de DIC.

Interprétation des résultats des tests D-dimères

Les dosages utilisés pour mesurer les D-dimères varient considérablement et il n'existe pas de standard unique par rapport

auquel tous les dosages sont calibrés [286]. Cela signifie que les intervalles de référence des D-dimères et les valeurs seuil de diagnostic utilisées pour exclure la TEV sont spécifiques au test; il n'y a actuellement aucun intervalle de référence universel D-dimère ou valeur de coupure de diagnostic pour l'exclusion de la TEV. Il existe également des variations à la fois dans la littérature et entre les fabricants de dosages D-dimères, en ce qui concerne les unités de mesure des D-dimères. Les résultats sont exprimés en unités équivalentes de fibrinogène (FEU) ou en unités D-dimères (DDU), en utilisant diverses modalités de concentration: ng/mL; µg/mL; µg/L et mg/L. Notez que le D-dimère exprimé en FEU est deux fois plus élevé que le D-dimère exprimé en DDU (c'est-à-dire que le D-dimère 100 ng/mL FEU est identique au D-dimère 50 ng/mL DDU). Cependant, la conversion des résultats de FEU en DDU ou vice versa n'est pas recommandée.

Exemple: 500 ng/mL = 0,5 µg/mL = 500 µg/L = 0,5 mg/L.

Compte tenu de ces différences de dosage, de standardisation et d'unité, il est impératif que seul l'intervalle de référence / seuil de diagnostic publié par le laboratoire réalisant le test soit utilisé pour interpréter les résultats du test D-dimères du patient.

Les questions abordées dans cette section sont traitées plus en détail dans une présentation disponible sur Internet [287].

Protéine C-réactive - CRP

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine relativement grande et hautement conservée (PM ~ 120 000) constituée de cinq chaînes polypeptidiques identiques qui sont synthétisées dans les cellules parenchymateuses du foie (hépatocytes). Chez les individus sains, les concentrations plasmatiques de CRP sont normalement inférieures à 5,0 mg/L, mais pendant la réponse immunitaire innée à une infection ou à toute lésion / insulte tissulaire majeure, la synthèse hépatique augmente et la concentration plasmatique augmente. En ce sens, la CRP, en commun avec le test de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR), est un marqueur sanguin non spécifique de la maladie organique. La mesure de la concentration plasmatique de CRP s'est avérée cliniquement utile dans le diagnostic et la gestion des maladies infectieuses et la surveillance d'une gamme d'états inflammatoires non infectieux. Ces dernières années, il est apparu que la mesure de la CRP peut être utile pour évaluer le risque individuel de maladie cardiovasculaire, mais cela nécessite l'utilisation de tests de CRP à haute sensibilité [288].

Physiopathologie de base

La première propriété de la CRP a été identifiée en 1930, au moment de sa découverte dans le sang de patients souffrant de pneumonie streptococcique. Il a été démontré que la CRP a la capacité de se lier au constituant C-polysaccharide de la paroi bactérienne streptococcique [289]. La CRP est l'archétype de la protéine de réponse en phase aiguë, la réponse en phase aiguë étant un élément de la réponse physiologique complexe à une infection, une inflammation, une lésion tissulaire ou une néoplasie maligne [290]. Le stimulus de la synthèse hépatique de la CRP est la cytokine, l'interleukine-6 (IL-6) libérée par les macrophages activés au site d'infection, de blessure ou d'inflammation. La CRP est parfois appelée «marqueur de

substitution» de l'IL-6. Quelques heures après l'agression initiale qui induit une réponse de phase aiguë, la concentration plasmatique de CRP commence à augmenter rapidement, atteignant un plateau à 24 à 48 heures. La concentration maximale de CRP varie considérablement en fonction de la nature et de la gravité du stimulus qui provoque la réponse de phase aiguë, mais après un stimulus sévère, par exemple une septicémie ou un infarctus aigu du myocarde, l'augmentation par rapport à la concentration de base normale peut être plus de 1000 fois [291]. Lorsque le stimulus est supprimé ou se résorbe, la concentration plasmatique de CRP diminue rapidement, diminuant de moitié toutes les 19 heures [289].

La fonction précise de la CRP reste indéterminée, mais on suppose qu'elle aide à se défendre contre l'invasion microbienne ou atténue les effets de l'invasion microbienne. Ses propriétés de liaison au ligand suggèrent un rôle dans l'élimination sûre du matériel cellulaire endommagé [291].

Valeurs de référence CRP - qu'est-ce qui est normal?

La forme de la distribution de la concentration de CRP dans des populations apparemment saines est fortement biaisée vers la droite, avec une concentration médiane proche de 0,8 mg/L et un intervalle interquartile de 0,3 à 1,7 mg/L [292]. Environ 1% seulement des adultes apparemment en bonne santé ont une CRP > 10 mg/L, et pour la plupart (90 à 95%), la CRP est inférieure à 5,0 mg/L. On suppose que la maladie subclinique est la raison de la distribution asymétrique à droite [292]. Une CRP comprise entre 5,0 et 10,0 mg/L indique probablement une inflammation / infection légère (subclinique) [293], et une CRP >10,0 mg/L est compatible avec une réponse de phase aiguë cliniquement évidente. La valeur seuil utilisée pour distinguer la CRP normale de la CRP anormale varie d'un laboratoire à l'autre, mais se situe entre 5 et 10 mg/L [289].

Mesure de la CRP - la distinction entre les dosages CRP et hsCRP

La sensibilité analytique des dosages CRP varie. Le terme «CRP haute sensibilité» (hsCRP) se réfère spécifiquement aux dosages qui ont une sensibilité suffisante pour détecter de manière fiable la concentration de CRP dans toute la plage de référence («normale» de 0,1 à >10 mg/L) [291]. Les tests moins sensibles (appelés simplement tests CRP) ont une limite de détection comprise entre 2 et 10 mg/L. Bien que ces tests moins sensibles soient capables de détecter l'augmentation de la CRP associée à une réponse en phase aiguë, ils ne sont pas capables de mesurer de manière fiable des concentrations très faibles et ne conviennent pas pour évaluer le risque de maladie cardiovasculaire. Il est important de noter que les dosages hsCRP et CRP mesurent la même substance, la CRP.

Causes associées à une augmentation de la CRP [299, 294 - 296]

- Infection bactérienne
- Infection virale
- Infection fongique
- État septique

- Polyarthrite rhumatoïde
- Arthrite chronique juvénile
- Spondylarthrite ankylosante
- Maladie de Reiter
- Vasculite systémique (par exemple, maladie de Behçet)
- Pseudopolyarthrite rhizomélique
- la maladie de Crohn

- Lupus érythémateux disséminé (LED)
- Sclérose systémique

- Dermatomyosite
- Rectocolite hémorragique
- Le syndrome de Sjogren
- Infarctus du myocarde
- Pancréatite aiguë
- Traumatisme sévère
- Brûlures
- Fractures
- Chirurgie
- Maladie maligne

Utilité clinique de la CRP

La nature non spécifique de la réponse en phase aiguë et l'augmentation résultante de la CRP déterminent que la CRP ne peut pas être utilisée seule pour diagnostiquer une condition. Cependant, il peut fournir des preuves à l'appui pour le diagnostic des causes énumérées ci-dessus, et pour beaucoup de ces causes, le taux de CRP reflète avec précision l'activité de la maladie ou l'étendue des lésions tissulaires [296].

Les maladies infectieuses sont souvent causées par des bactéries et sont généralement associées à une augmentation de la CRP plus élevée que celles causées par des virus [292]. Cette différence est utile sur le plan diagnostique. Les applications spécifiques de la mesure de la CRP dans les maladies infectieuses comprennent [297 - 310]:

- Bactériémie et septicémie chez les adultes, les enfants et les nouveau-nés
- Détection des infections bactériennes et autres chez les patients immunodéprimés
- Détection d'une infection postopératoire

- Détection de l'infection chez les enfants présentant une fièvre inexpliquée
- Distinguer la méningite / pneumonie bactérienne et virale
- Identification de l'appendicite aiguë perforée
- Prédire la gravité de l'infection chez les personnes gravement malades
- Prédire l'infection bactérienne chez les patients présentant des symptômes de grippe
- Guider l'utilisation rationnelle des antibiotiques pour les infections respiratoires en soins primaires
- Mesure en série pour surveiller l'efficacité de l'antibiothérapie dans un large éventail de maladies infectieuses graves

Comme indiqué ci-dessus, la concentration de CRP reflète précisément l'activité / la gravité de la maladie dans la maladie inflammatoire; l'utilité clinique de cette observation générale est la plus largement appliquée dans le diagnostic et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde [296]. Alors que les taux de CRP varient parmi les patients présentant un niveau de gravité de l'arthrite apparemment similaire, les changements observés chez les patients individuels reflètent précisément les changements de gravité pour ce patient, de sorte que la CRP est utile pour confirmer l'efficacité du traitement (diminution de la CRP) ou la progression de la maladie (augmentation dans CRP) [311].

D'autres applications spécifiques de la mesure de la CRP dans les maladies inflammatoires comprennent:

- Évaluation de la gravité au moment du diagnostic et de la réponse au traitement de la maladie de Crohn [312]
- Pourrait être utile pour distinguer la maladie de Crohn (augmentation marquée de la CRP) de la colite ulcéreuse (CRP normale ou seulement légèrement élevée) chez les patients

présentant des symptômes de maladie inflammatoire de l'intestin [313]

- Surveillance de l'activité de la maladie / réponse au traitement de la polymyalgie rhumatismale [314]

Gonadotrophine chorionique humaine - hCG

La gonadotrophine chorionique humaine (hCG; également appelée β hCG ou hCG totale) est une hormone qui n'est normalement produite qu'en quantité mesurable significative pendant la grossesse. La principale utilité clinique de la mesure de l'hCG est pour la détection précoce de la grossesse et pour le diagnostic et la prise en charge de certains troubles courants liés à la grossesse précoce tels que l'avortement spontané et la grossesse extra-utérine [316]. L'hCG est élaborée par les cellules de certaines tumeurs rares dérivées du placenta et par certaines tumeurs germinales des testicules. La mesure de l'hCG a un rôle établi de «marqueur tumoral» dans le diagnostic et le suivi de ces maladies rares malignes ou potentiellement malignes. Enfin, l'observation selon laquelle les femmes enceintes portant un enfant atteint de trisomie 21 (syndrome de Down) ont des concentrations accrues d'hCG, a assuré un rôle spécialisé pour la mesure de l'hCG dans le processus de dépistage prénatal du syndrome de Down proposé aux femmes enceintes [315].

hCG et ses variantes

L'hCG est une hormone glycoprotéique de 237 acides aminés composée de deux sous-unités dissemblables hautement glycosylées (α et β) [316]. La sous-unité α est commune à trois autres hormones glycoprotéiques apparentées produites dans l'hypophyse: l'hormone lutéinisante (LH); l'hormone folliculo-stimulante (FSH); et l'hormone stimulant la thyroïde (TSH). Bien que les deux sous-unités soient nécessaires pour une activité biologique complète, c'est la sous-unité β hCG qui est unique à la molécule et définit la spécificité biologique et immunologique de l'hCG.

Un certain nombre de variantes (isoformes) de l'hCG circulent dans le plasma et l'urine [317, 318]. Ils comprennent:

- HCG active intacte, l'isoforme régulière de l'hCG - produite par les cellules syncytiotrophoblastes des villosités placentaires tout au long de la grossesse - «l'hormone de grossesse»
- HCG hyperglycosylée (h-hCG) - hCG active intacte avec des chaînes latérales de sucre plus longues. Cette isoforme n'est produite physiologiquement par les cellules cytotrophoblastes des villosités placentaires qu'au tout début de la grossesse (3 à 5 semaines de gestation). Pour cette courte période de grossesse, c'est la principale forme d'hCG dans le plasma. Il est détectable dans le sang des personnes souffrant de certaines maladies malignes gestationnelles (par exemple, le choriocarcinome) où il peut représenter jusqu'à 60% de l'hCG totale [319]
- HCG sulfatée, sans rapport avec la grossesse (produite par l'hypophyse). Cette forme explique le niveau très bas (souvent indétectable) d'hCG totale présent dans le sang des femmes en bonne santé non enceintes et des hommes en bonne santé.
- L'hCG surnommée est une hCG partiellement dégradée, le résultat d'un clivage enzymatique en un site spécifique de la sous-unité β (acide aminé 47 - 48); il est biologiquement inactif
- Sous-unités α et β libres (α hCG et β hCG); tous deux physiologiquement inactifs
- La β hCG favorise la croissance tumorale et est une forme d'hCG détectée dans le sang des personnes souffrant d'une maladie maligne gestationnelle et non gestationnelle. Il représente moins de 1% de l'hCG totale pendant une grossesse normale [320]
- D'autres produits de dégradation de l'hCG inactif comprennent: une sous-unité β hCG entaillée; h-hCG entaillé; peptide C-terminal manquant hCG entaillé; et fragment β -core (principal produit de dégradation de l'hCG urinaire - il représente 80% de l'hCG dans l'urine pendant la grossesse [320])
- La capacité variable des dosages d'hCG à détecter complètement

les isoformes autres que l'hCG active intacte et la signification clinique de cette variabilité ont été récemment examinées [318]. Plus important encore, il est essentiel de comprendre que les dosages d'hCG destinés à détecter la grossesse et / ou les troubles liés à la grossesse peuvent ne pas être appropriés pour la détection et la surveillance des tumeurs associées à une augmentation de l'hCG, comme indiqué dans la section «Causes de l'augmentation de l'hCG en dehors de la grossesse»

Physiologie de base - grossesse et hCG

Après la conception, l'œuf fécondé unicellulaire (zygote) subit une série de divisions cellulaires mitotiques toutes les 20 heures lorsqu'il passe dans la trompe de Fallope jusqu'à l'utérus. La masse résultante d'environ 100 cellules identiques - appelées blastocystes - se différencie vers les jours 4 à 5 après la conception soit en cellules trophoblastiques sur la surface externe du blastocyste, soit en cellules embryoblastes. Les cellules embryonnaires sont les cellules pluripotentiels qui se différencient pour former l'embryon en développement, tandis que les trophoblastes sont les cellules précurseurs du placenta. Les cellules trophoblastes interviennent dans l'implantation du blastocyste dans la muqueuse endométriale de l'utérus, environ 8 à 10 jours après la conception [321]. Deux types de cellules trophoblastiques sont apparents à ce stade: les cytotrophoblastes; et un type de cellule productrice d'hormones différencié formé à partir de la fusion de cytotrophoblastes, appelés syncytiotrophoblastes [322].

Au moment de l'implantation, ces deux types de cellules commencent à produire de l'hCG. Dans le cas des cytotrophoblastes, il s'agit de l'isoforme hyperglycosylée de l'hCG (h-hCG); les syncytiotrophoblastes produisent l'hormone active intacte régulière, l'hCG. Pendant la première semaine de la production d'hCG, la

production cytotrophoblastique d'hCG hyperglycosylée prédomine, mais avec la croissance rapide du syncytiotrophoblaste de la fusion des cellules cytotrophoblastes ci-dessous, l'hCG régulière devient bientôt la principale forme d'hCG produite, et finalement les syncytiotrophoblastes deviennent la seule source de hCG tout au long de la grossesse [322].

Avant l'implantation, la concentration plasmatique de hCG est <5 UI/L, mais après l'implantation, la concentration double à peu près tous les 2 jours, atteignant un pic d'environ 120000 UI/L à 8-10 semaines de gestation (soit 8-10 semaines après le début de la dernière période menstruelle). Entre 10 et 20 semaines de gestation, la concentration diminue progressivement jusqu'à environ 20 000 UI/L et reste à ce niveau pour le reste de la grossesse [322]. Comme le démontrent les valeurs de référence ci-dessous, il peut y avoir un écart considérable par rapport à ces concentrations plasmatiques médianes d'hCG.

La fonction principale et la première décrite de l'hCG pendant la grossesse est de stimuler le corps jaune de l'ovaire pour qu'il sécrète de la progestérone jusqu'à ce qu'il y ait suffisamment de cellules syncytiotrophoblastes dans le placenta pour reprendre cette production de progestérone à partir de la quatrième semaine de grossesse [323].

D'autres fonctions plus récemment identifiées, qui expliquent la sécrétion d'hCG tout au long de la grossesse - pas seulement les 4 premières semaines - comprennent [323]:

- Promotion de l'angiogenèse / vasculogenèse utérine nécessaire pour assurer la nutrition via le placenta du fœtus en développement
- Implication dans le processus immunitaire qui protège contre le rejet de l'unité fœtoplacentaire «étrangère»
- Croissance et développement du cordon ombilical

- Promotion de la différenciation des cytotrophoblastes en cellules syncytiotrophoblastes et ainsi croissance des villosités placentaires dans la paroi utérine pendant la placentation

L'hCG hyperglycosylée a une fonction dans le processus d'implantation du blastocyste, mais la fonction de l'hCG hypophysaire (hCG sulfatée) reste incertaine [323].

Valeurs de référence du plasma hCG

- Femmes et hommes préménopausés (non enceintes) 0 - 5 UI/L [320]
- Femmes ménopausées de 0 à 14 UI/L [320]

Valeurs médianes de la grossesse en fonction de l'âge gestationnel (semaines depuis le début de la dernière période menstruelle) [322, 324]:

Semaines	UI/L, mUI/ml
3	22
4	239
5	3 683
6	16 850
7	32 095
8	95 282
9	128 300
10	102 750
11 - 13	95 600
14 - 17	32 275
18 - 26	21 250
27 - 40	21 025

Semaines	UI/L, mUI/ml
4	5 - 100
5	200 - 3000
6	10 000 - 80 000
7 - 14	90 000 - 500 000
15 - 26	5 000 - 80 000
27 - 40	3 000 - 15 000

Utilisation de l'hCG dans le diagnostic précoce de la grossesse et de la perte de grossesse précoce

La découverte d'une hCG plasmatique <5 UI/L exclut la grossesse. L'augmentation rapide (exponentielle) de l'hCG qui commence 6 à 8 jours après la conception (c'est-à-dire avant la date prévue de la prochaine période menstruelle et avant qu'une grossesse puisse être visualisée par échographie) garantit que la mesure de l'hCG fournit la première preuve objective de grossesse. Les fausses couches précoces au cours du premier trimestre sont cependant courantes, survenant dans 20 à 30% des grossesses [325], de sorte que la constatation d'une hCG >5 UI/L ne garantit pas une grossesse viable. C'est la raison pour laquelle un taux d'hCG ≥ 25 UI/L est un bon indicateur de grossesse [324]. Lorsqu'une valeur limite est signalée, un nouvel échantillon de patient doit être prélevé 48 heures plus tard.

Le terme «grossesse biochimique» est utilisé pour décrire une grossesse qui ne progresse pas au point où elle peut être visualisée par échographie, malgré une élévation initiale de l'hCG cohérente avec l'implantation d'un ovule fécondé.

La concentration plasmatique de hCGest utilisée pour prédire une grossesse viable après un traitement de procréation assistée. La concentration médiane d'hCG au jour 12 après le transfert d'embryon s'est avérée être de 126 UI/L (intervalle de 5 à 683 UI/L) chez les femmes dont la grossesse a progressé, mais seulement de 31 UI/L (intervalle de 5 à 268 UI/L) chez les femmes qui a subi une perte de grossesse au cours du premier trimestre. Une valeur d'hCG de 76 UI/L au jour 12 s'est avérée la valeur seuil la plus appropriée pour prédire une grossesse viable [327].

La mesure en série de l'hCG est utile dans l'évaluation des femmes enceintes qui présentent des saignements vaginaux ou des spotting au cours du premier trimestre, une caractéristique commune survenant dans environ 25% de toutes les grossesses [328]. Une grossesse normale est associée à un doublement de l'hCG plasmatique toutes les 48 heures, mais il existe une variabilité considérable; l'augmentation minimale de l'hCG sur une période de 48 heures nécessaire à une grossesse viable est de 53% [326]. La constatation d'un taux normal d'augmentation de l'hCG rassure que le saignement ne reflète aucune menace pour la grossesse, mais un taux d'augmentation de l'hCG $<53\%$ indique soit un échec de grossesse intra-utérine (fausse couche) soit une grossesse extra-utérine [328, 329].

Utilisation de l'hCG dans le diagnostic de la grossesse extra-utérine

La grossesse extra-utérine (c'est-à-dire l'implantation d'un ovule fécondé à l'extérieur de l'utérus, généralement dans les trompes de Fallope) survient dans environ 1 à 2% des grossesses [330]. La rupture d'une grossesse extra-utérine est une urgence clinique potentiellement mortelle. Le diagnostic de grossesse extra-utérine dépend de l'étude qui a défini le taux d'hCG au-dessus duquel une grossesse utérine

normale est détectable par échographie transvaginale. Cette valeur dite discriminatoire est comprise entre 1 500 et 3 000 UI/L. L'absence de preuves échographiques d'une grossesse utérine en association avec une hCG supérieure à 1500 UI/L est fortement évocatrice d'une grossesse extra-utérine; plus l'hCG est élevée au-dessus de 1 500 UI/L, plus la probabilité de grossesse extra-utérine est élevée [330]. Pour les patientes dont l'hCG est inférieure à 1500 UI/L, on ne sait toujours pas où se situe la grossesse; un tel niveau pourrait refléter une grossesse utérine en progression normale ou une grossesse extra-utérine. Pour faire la distinction entre les deux, des mesures d'hCG en série peuvent être utiles car l'hCG augmente plus lentement pendant la grossesse extra-utérine par rapport à la grossesse utérine normale, et peut plafonner ou même diminuer [329].

Surveillance du rôle de l'hCG après une fausse couche et une grossesse extra-utérine

Après une fausse couche, un avortement chirurgical et le traitement de la grossesse extra-utérine, la concentration d'hCG diminue à une concentration hors grossesse (<5 UI/L) à des taux prévisibles [329], de sorte que la mesure en série de l'hCG est utile pour surveiller les deux conditions. L'absence de déclin de l'hCG après une fausse couche ou un avortement chirurgical, par exemple, indique une rétention de tissu trophoblastique nécessitant un traitement supplémentaire.

Causes de l'augmentation de l'hCG en dehors de la grossesse

Bien que la grossesse soit la cause la plus fréquente d'augmentation de l'hCG, il existe d'autres causes. Ceux-ci se répartissent en trois catégories :

- Néoplasie trophoblastique gestationnelle (GTN)

- Autres conditions malignes
- HCG faussement augmentée

GTN

Le GTN le plus courant est le grain de beauté hydatidiforme, une tumeur utérine généralement non maligne qui provient soit de la fusion d'un spermatozoïde avec un ovule dépourvu de matière chromosomique (grain de beauté complet), soit de la fusion de deux spermatozoïdes avec un ovule normal (haploïde) (grain de beauté partiel) [331]. La mole hydatidiforme complète est associée à une augmentation massive de l'hCG plasmatique (valeur médiane ~200 000 UI/L; plage 25 000 - >3 000 000 UI/L). Une mole partielle est associée à un degré moindre d'augmentation (hCG médiane ~50 000 UI/L; intervalle de 11 000 à 220 000) [322].

L'évacuation ou l'ablation chirurgicale de la taupe hydatidiforme est suivie d'une baisse prévisible de l'hCG à des valeurs normales (non enceintes), de sorte que la mesure en série de l'hCG fournit le moyen de confirmer l'efficacité de ces traitements.

Conditions malignes

Le choriocarcinome est une tumeur maligne agressive des cellules placentaires transformées (cytotrophoblastes) qui peut survenir après un grain de beauté hydatidiforme ou, plus rarement, une grossesse normale (1 naissance vivante sur 20 000 est suivie d'un choriocarcinome). L'hCG est un marqueur tumoral utile pour le choriocarcinome avec des niveaux reflétant exactement la masse tumorale [322]. En cas de maladie avancée, avant le traitement, l'hCG plasmatique peut atteindre 5 000 000 UI/L. Plus de la moitié de cette hCG (60%) est l'isoforme hyperglycosylée. L'efficacité de la chimiothérapie est contrôlée par une baisse de l'hCG plasmatique, de préférence en utilisant un test qui détecte 100% de toute isoforme hyperglycosylée présente [322].

Un niveau faussement bas de hCG peut survenir chez les patients atteints de choriocarcinome et de grain de beauté hydatidiforme complet en raison de «l'effet crochet à haute dose». Cela se produit si la concentration d'hCG du patient dépasse la plage de mesure du test hCG (généralement >1 000 000 UI/L) [331].

Certaines formes de cancer du testicule sécrètent de l'hCG et pour ces tumeurs, la surveillance en série de l'hCG permet de contrôler l'efficacité de la chimiothérapie [320].

D'autres affections malignes courantes (non placentaires) qui peuvent être associées à une augmentation modérée de l'hCG plasmatique (principalement la sous-unité β libre) comprennent: le cancer de l'utérus, le cancer de l'ovaire, le cancer du col de l'utérus et le cancer du poumon [320, 322] .

HCG faussement augmentée

Une fausse augmentation de l'hCG est une cause relativement fréquente d'augmentation modérée de l'hCG en dehors de la grossesse, représentant 42% de ces occurrences dans une enquête [333]. Ces «faux positifs» sont dus à la présence d'anticorps hétérophiles dans les plasmas des patients qui interfèrent avec les dosages immunologiques de l'hCG. Dans de tels cas, la concentration urinaire de hCG n'est pas augmentée car les anticorps interférents n'apparaissent pas dans l'urine [333].

Références

1. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF *et al.* Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670-77.
2. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH, Larsen VH. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med* 1995; 23, 7: 1284-93.
3. Wettstein R, Wilkins R. Interpretation of blood gases. In: *Clinical assessment in respiratory care*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2010.
4. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2012.
5. Klastrup E, Trydal T, Pederson J. Reference intervals and age and gender dependency for arterial blood gases and electrolytes in adults. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1495-1500.
6. Higgins C. Why measure blood gases? A three-part introduction for the novice. Part 1. www.acutecaretesting.org Jan 2012.
7. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol* 2009; 10: 598-605.
8. Higgins C. Causes and clinical significance of increased carboxyhemoglobin. www.acutecaretesting.org Oct 2005.
9. Higgins C. Methemoglobin. www.acutecaretesting.org Oct 2006.
10. Siggaard-Andersen O, Ulrich A, Gøthgen IH. Classes of tissue hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39,107: 137-42.
11. Higgins C. Why measure blood gases? A three-part introduction for the novice. Part 3. www.acutecaretesting.org Apr 2013.
12. Sola A, Rogido M, Deulofeut R. Oxygen as a neonatal health hazard : call for détente in clinical practice. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 801-12.
13. White A. The evaluation and management of hypoxemia in the chronic critically ill patient. *Clin Chest Med* 2001; 22: 123-34.
14. Walshaw M, Hind C. Chest disease. In: Axford J, Callaghan CO, eds. *Medicine*. 2nd ed. Oxford UK: Wiley-Blackwell, 2004.
15. Malley W. *Clinical Blood gases: assessment and intervention*. 2nd ed. Elsevier Saunders, 2004.
16. Hennessey I, Japp A. *Arterial blood gases made easy*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2007.
17. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Erythropoiesis and general aspects of anaemia. In: Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE, eds. *Essential haematology*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2006: 12-28.
18. Ranney H, Aharma V. Structure and function of haemoglobin. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *William's hematology*. 6th ed. New York City: McGraw-Hill Professional, 2000: 345-53.
19. Higgins C. Hemoglobin and its measurement. www.acutecaretesting.org Jul 2005.
20. Mclellan SA, Walsh TS. Oxygen delivery and haemoglobin. *CEACCP* 2004; 4: 123-26.
21. West B. *Respiratory physiology: the essentials*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2012: 36-56.
22. Higgins C. Parameters that reflect the carbon dioxide content of blood. www.acutecaretesting.org Oct 2008.
23. Bakerman S. *ABC's of interpretive laboratory data*. 4th ed. Scottsdale: Interpretive Laboratory Data, 2002.
24. CLSI. *Blood gas and pH analysis and related measurements; Approved Guidelines*. CLSI document CA46-A2, 29, 8. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2009.
25. Thomas L. Critical limits of laboratory results for urgent clinician notification. *eJIFCC* 2003; 14,1: 1-8. <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/140103200303.pdf> (Accessed Aug 2013).
26. Wilson B, Cowan H, Lord J. The accuracy of pulse oximetry in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *BMC Emergency Medicine* 2010;

- 10: 9.
27. Gøthgen IH, Siggaard-Andersen O, Kokholm G. Variations in the haemoglobin-oxygen dissociation curve in 10079 arterial blood samples. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50, Suppl 203: 97-90.
 28. Kokholm G. Simultaneous measurements of blood pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ and concentrations of haemoglobin and its derivatives – a multicentre study. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50, Suppl 203: 75-86.
 29. Breuer HWM, Groeben H, Breuer J, Worth H. Oxygen saturation calculation procedures: a critical analysis of six equations or the determination of oxygen saturation. *Intensive Care Med* 1989; 15: 385-89.
 30. Hess D, Elser RC, Agarwal NN. The effects on the pulmonary shunt value of using measured versus calculated hemoglobin oxygen saturation and of correcting for the presence of carboxyhemoglobin and methemoglobin. *Respir Care* 1984; 29: 1101-05.
 31. Shappell SD. Hemoglobin affinity for oxygen, 2,3-DPG, and cardiovascular disease. *Cardiology Digest* 1972; 9-15.
 32. Kosanin R, Stein ED. Measured versus calculated oxygen saturation of arterial blood: a clinical study. *Bull N Y Acad Med* 1978; 54: 951-55.
 33. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008; 63, Suppl VI: 1-68.
 34. Toffaletti J, Zijlstra W. Misconceptions in reporting oxygen saturation. *Anesth Analg* 2007; 105: S5-S9.
 35. Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48, Suppl 189: 7-15.
 36. Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH. Arterial oxygen status determined with routine pH/blood gas equipment and multi-wavelength hemoximetry: reference values, precision and accuracy. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50, Suppl 203: 57-66.
 37. Gutierrez J, Theodorou A. Oxygen delivery and oxygen consumption in pediatric critical care. In: Lucking SE, Maffei FA, Tamburro RF, Thomas NJ, eds. *Pediatric critical care study guide: text and review*. London: Springer-Verlag, 2012: 19-38.
 38. Hameed S, Aird W, Cohn S. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003; 31, Suppl 12: S658-S667.
 39. Siggaard-Andersen O, Gøthgen IH, Wimberley PD, Fogh-Andersen N. The oxygen status of the arterial blood revised: relevant oxygen parameters for monitoring the arterial oxygen availability. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50, Suppl 203: 17-28.
 40. Burnett R. Minimizing error in the determination of $p50$. *Clin Chem* 2002; 48: 567-70.
 41. Banak T. Fetal blood gas values. In: Modak RK, ed. *Anesthesiology Keywords Review*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 212.
 42. Hsia C. Respiratory function of hemoglobin. *New Eng J Med* 1998; 338: 239-46.
 43. Stryer L. *Biochemistry*. 3th ed. New York: W.H. Freeman and company, 1988: 143-76.
 44. Andersen C. Critical haemoglobin thresholds in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F146-48.
 45. Rumi E, Passamoniti F, Pagan L *et al*. Blood $p50$ evaluation enhances diagnostic definition of isolated erythrocytosis. *J Intern Med* 2009; 265: 266-74.
 46. Percy M, Butt M, Crotty G *et al*. Identification of high oxygen affinity hemoglobin variants in the investigation of patients with erythrocytosis. *Hematologica* 2009; 94: 1321-22.
 47. Steinberg M. Hemoglobins with altered oxygen affinity. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, eds. *Wintrob's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
 48. Morgan T. The oxyhaemoglobin dissociation curve in critical illness. *Critical Care and Resuscitation* 1999; 1: 93-100.
 49. Lopez DM, Weingarten-Arams JS, Singer LP, Conway EE Jr.

- Relationship between arterial, mixed venous and internal jugular carboxyhemoglobin concentrations at low, medium and high concentrations in a piglet model of carbon monoxide toxicity. *Crit Care Med* 2000; 28: 1998-2001.
50. Coburn RF, Williams WJ, Foster RE. Effect of erythrocyte destruction on carbon monoxide production in man. *J Clin Invest* 1964; 43: 1098-103.
 51. Breimer L, Mikhailidis D. Could carbon monoxide and bilirubin be friends as well as foes of the body? *Scand J Clin and Lab Invest* 2010; 70: 1-5.
 52. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellini G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem* 2012; 45: 1278-85.
 53. Owens E. Endogenous carbon monoxide production in disease. *Clin Biochem* 2010; 43: 1183-88.
 54. Kao L, Nanagas K. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Clin N America* 2004; 22: 985-1018.
 55. Shusterman D, Quninlan P, Lowengaart R, Cone J. Methylene chloride intoxication in a furniture refinisher. A comparison of exposure estimates utilizing workplace air sampling and carboxyhemoglobin measurements. *J Occup Med* 1990; 32: 451-54.
 56. Widdop B. Analysis of carbon monoxide. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 378-91.
 57. Hampson N. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning. *Chest* 1998; 114: 1036-104.
 58. Price DP. Methemoglobin inducers. In: Goldfrank's toxicological emergencies. 9th ed. New York City: McGraw Hill, 2011: 1698-1707.
 59. Kusin S, Tesar J, Hatten B *et al*. Severe methemoglobinemia and hemolytic anemia from aniline purchased as 2C-E, a recreational drug, on the internet – Oregon, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 85-88.
 60. Modarai B, Kapadia Y, Kerins *et al*. Methylene Blue: a treatment for severe methaemoglobinaemia secondary to misuse of amyl nitrite. *Emerg Med J* 2002; 19: 270-71.
 61. Saxena H, Saxena A. Acute methaemoglobinaemia due to ingestion of nitrobenzene (paint solvent). *Indian J Anaesth* 2010; 54: 160-62.
 62. Hamirani YS, Franklin W, Grifka RG, Stainback RF. Methemoglobinemia in a young man. *Tex Heart Inst J* 2008; 35: 76-77.
 63. Percy M, Lappin T. Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b5 reductase deficiency. *Br J Haem* 2008; 141: 298-308.
 64. Kedar P, Nadkarni A, Phanasgoanker S *et al*. Congenital methemoglobinemia caused by Hb-M_{Ratnagiri} (β -63CAT \rightarrow TAT, His \rightarrow Tyr) in an Indian family. *Am J Hematol* 2005; 79: 168-70.
 65. Choi A, Sarang A. Drug induced methaemoglobinaemia following elective coronary artery bypass grafting. *Anaesthesia* 2007; 62: 737-40.
 66. Rehman H. Methemoglobinemia. *West J Med* 2001; 175: 193-96.
 67. Wolak E, Byerly F, Mason T, Cairns B. Methemoglobinemia in critically ill burned patients. *Am J Crit Care* 2005; 14: 104-08.
 68. Siggaard-Andersen O. An acid-base chart for arterial blood with normal and pathophysiological reference areas. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 27: 239-45.
 69. Higgins C. An introduction to acid-base balance in health and disease. www.acutecaretesting.org Jun 2004.
 70. Higgins C. Why measure blood gases? A three-part introduction for the novice. Part 2. www.acutecaretesting.org Apr 2012.
 71. Kost GJ. Critical limits for urgent clinician notification at US medical centers. *JAMA* 1990; 263: 704-07.
 72. Morgan TJ. What is *p*50. www.acutecaretesting.org March 2003.
 73. Kellum J. Determinants of blood pH in health and disease. *Critical Care* 2000; 4: 6-14.
 74. Cohen R, Woods H. Disturbance of acid-base homeostasis. In: Warrel DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2010.
 75. Nageotte MP, Gilstrap LC III. Intrapartum fetal surveillance. In:

- Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, eds. Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine. Principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009: 397.
76. Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG *et al*. Shoulder dystocia: The unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195: 657-72.
 77. Moody J. UK's National Institute of Clinical Excellence (NICE). Caesarean section clinical guideline. London: RCOG Press, 2004.
 78. Tuffnell D, Haw W, Wilkinson K. How long does a fetal scalp blood sample take. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113: 332-34.
 79. Higgins C. Clinical aspects of pleural fluid pH. www.acutecaretesting.org Oct 2009.
 80. Cousineau J, Ancil S, Carceller A, Gonthier M, Delvin EE. Neonate capillary blood gas reference values. *Clin Biochem* 2005; 38: 905-07.
 81. Marshall W, Bangert S. Hydrogen ion homeostasis and blood gases. In: *Clinical chemistry*. 5th ed. London: Mosby Elsevier, 2004.
 82. Siggaard-Andersen O. Textbook on acid-base and oxygen status of the blood. <http://www.siggaard-andersen.dk/OsaTextbook.htm> (Accessed May 2013).
 83. Gregg A, Weiner C. "Normal" umbilical arterial and venous acid-base and blood gas values. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 1993, 36: 24-32.
 84. Soldin SJ, Wong EC, Brugnara C *et al*. *Pediatric reference intervals*. 7th ed. Washington DC : AACC Press, 2011.
 85. Siggaard-Andersen O. *The acid-base status of blood*. 4th rev ed. Copenhagen: Munksgaard, 1976.
 86. Kraut J, Madias N. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 274-85.
 87. Kellum J. Clinical review: Reunification of acid-base physiology. *Critical Care* 2005; 9: 500-07.
 88. Kofstad J. All about base excess—to BE or not to BE. www.acutecaretesting.org Jul 2003.
 89. Siggaard-Andersen O. The Van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 15-20.
 90. Siggaard-Andersen O. FAQ concerning the acid-base status of the blood. www.acutecaretesting.org Jul 2010.
 91. Kofstad J. Base excess: a historical review – has the calculation of base excess been standardized the last 20 years? *Clin Chim Acta* 2001; 307: 193-95.
 92. Morgan T. The Stewart approach – One clinician's perspective. *Clin Biochem Review* 2009; 30: 41-54.
 93. Roemer V. The significance of bases excess (BE_b) and base excess in the extracellular fluid compartment (BE_{ecf}). www.acutecaretesting.org Jul 2010.
 94. Juern J, Khatri V, Weigelt J. Base excess: a review. *J Trauma and Acute Care Surgery* 2012; 73: 27-32.
 95. Toffaletti JG. *Blood gases and electrolytes*. 2nd ed. Washington DC: AACC press, 2009: 1-39.
 96. Verma A, Roach P. Interpretation of arterial blood gases. *Australian Prescriber* 2010: 124-29.
 97. Higgins C. Clinical aspects of the anion gap. www.acutecaretesting.org Jul 2009.
 98. Wallach JB. *Handbook of interpretation of diagnostic tests*. 6th ed. United States of America: Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 1996.
 99. Paulson WD, Roberts WL, Lurie AA, Koch DD, Butch AW, Aguanno JJ. Wide variation in serum anion gap measurements by chemistry analyzers. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 735-42.
 100. Kraut J, Madias N. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-74.
 101. Brandis K. Acid-base physiology: the anion gap. www.anaesthesiamcq.com/AcidBaseBook (Accessed Dec 2012).
 102. Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, Goodman SI, Gross PA, Schrier RW. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *N Engl J Med* 1980; 303: 854-58.
 103. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney*

- Int 1985; 27: 472-83.
104. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Clin Lab Med* 2005; 146: 317-20.
 105. Fidkowski C, Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anesth* 2009; 56: 247-56.
 106. Engquist A. *Fluids / Electrolytes / Nutrition*. 1st ed. Copenhagen: Munksgaard, 1985.
 107. Galindo S. Arterial blood gases (ABGs). SOP number CH010, Version 1. 2010; Aug 23. <http://www.isu.edu/~galisusa/BloodGasSOP.html> (Accessed Jan 2014).
 108. Miles R, Roberts M, Putnam A *et al*. Comparison of serum and heparinized plasma samples of measurement of chemistry analytes. *Clin Chem* 2004; 50: 1704-06.
 109. Horn J, Hansten P. Hyperkalemia due to drug interactions. *Parmacy Times* 2004; January: 66-67.
 110. Firth JD. Disorders of potassium homeostasis. In: Warrel DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2010: 3831-45.
 111. Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol* 2010; 15: e96-99.
 112. Zull DN. Disorders of potassium metabolism. *Emerg Med Clin North Am* 1989, 7, 4: 771-94.
 113. Nyirenda M, Tang J, Padfield P, Seckl J. Hyperkalaemia. *BMJ* 2009; 339: 1019-24.
 114. Wennecke G. Useful tips to avoid preanalytical errors in blood gas testing: electrolytes. www.acutecaretesting.org Oct 2003.
 115. Narins RG. *Maxwell and Kleemann's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1994.
 116. Evans K, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 272-90.
 117. Mandal AK. Hypokalemia and hyperkalemia. *Med Clin North Am* 1997; 81, 3: 611-39.
 118. Van den Bosch A, Van der Klooster J, Zuidgeest D *et al*. Severe hypokalaemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice. *Neth J Med* 2005; 63: 146-48.
 119. Stankovic A. Elevated serum potassium values – the role of preanalytic variables. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: S105-11.
 120. Vendeloo M, Aarnoudse A, van Bommel E. Life-threatening hypokalemic paralysis associated with distal renal tubular acidosis. *Netherlands J Medicine* 2011; 69: 35-38.
 121. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiology Journal* 2011; 18: 233-45.
 122. Liamis G, Milliou H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kid Dis* 2008; 52: 144-49.
 123. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we manage it. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: S4-12.
 124. Palevsky P, Bhagrath R, Greenberg G. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 197-203.
 125. Funk GC, Lindner G, Druml W *et al*. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Medicine* 2010; 36: 304-11.
 126. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: Clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120: 653-58.
 127. Smith D, McKenna K, Thompson C. Hyponatraemia. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 667-78.
 128. Brown I, Tzulaki I, Candais V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 791-813.
 129. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostics approach to the patient with hyponatremia: traditional versus physiology-based options. *Q J Med* 2005; 98: 529-40.
 130. Bhattacharjee D, Page S. Hyponatraemia in adults: a clinical review. *Acute Medicine* 2010; 9: 60-65.
 131. Reddy P, Mooradian A. Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalized patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1494-1508.

132. Adrogué H, Madias N. Hyponatremia. *New Eng J Med* 2000; 342: 1493-99.
133. Fortgens P, Pillay T. Pseudohyponatremia revisited – a modern-day pitfall. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 516-19.
134. Higgins C. Pseudohyponatremia. www.acutecaretesting.org Jan 2007.
135. Tani M, Morimatsu H, Takatsu F *et al.* The Incidence and prognostic value of hypochloremia in critically ill patients. *The Scientific World Journal* 2012; 2012: 1-7.
136. Becket G, Walker S, Rae P, Asby P. *Lecture notes: clinical biochemistry*. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.
137. Berend K, Hulsteijn L, Gans R. Chloride: the queen of electrolytes. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 203-11.
138. Charles J, Heliman R. Metabolic acidosis. *Hospital Physician* 2005; March: 37-42.
139. Galla J. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-75.
140. Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1264-69.
141. Lier H, Maegele M. Incidence and significance of reduced ionized calcium in massive transfusion. *International Journal of Intensive Care* 2012; 77-80.
142. Ramasamy I. Recent advances in physiological calcium homeostasis. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 237-73.
143. Marshall W, Bangert S, Lapsley M. Calcium phosphate and magnesium. In: *Clinical chemistry*. 7th ed. London: Mosby Elsevier, 2012.
144. Higgins C. Ionized calcium. www.acutecaretesting.org Jul 2007.
145. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort-study. *Anaesth Intensive care* 2011; 39: 46-54.
146. Cooper M, Gittoes N. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008; 336: 1298-302.
147. Assadi F. Hypercalcemia – an evidence-based approach to clinical cases. *Iranian J Kidney Disease* 2009; 3: 71-79.
148. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1994; 331: 1428-36.
149. Mulligan, M. Hyperglycemic control in the ICU. www.acutecaretesting.org Apr 2010.
150. Rozance PJ, Hay Jr WW. Describing hypoglycemia – definition or operational threshold. *Early Hum Dev* 2010; 86: 275-80.
151. Young JW. Gluconeogenesis in cattle : significance and methodology. *J Dairy Sci* 1977; 60: 1-15.
152. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. *Human physiology: the mechanisms of body function*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Publishing Company, 1990.
153. Biswajit S. Post prandial plasma glucose level less than the fasting level in otherwise healthy individuals during routine screenings. *Indian J Clin Biochem* 2006; 21, 2: 67-71.
154. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345,19: 1359-67.
155. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35, Suppl 1: S11-S63.
156. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1769-76.
157. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
158. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94,3: 709-28.
159. Eggert L. Guidelines for management of neonatal hypoglycemia. *Intermountain healthcare. Patient and provider publications* 801.442.2963 CPM011, 2012; 1-2.
160. Fernández BA, Pérez IC. Neonatal hypoglycemia – current concepts. In: Rigobelo E, ed. *Hypoglycemia – causes and occurrences*.

- InTech, 2011. <http://www.intechopen.com/books/hypoglycemia-causes-and-occurrences/neonatalhypoglycemia-current-concepts> (Accessed Feb 2013).
161. Fugelseth D. Neonatal hypoglycemia. *Dsskr Nor Laegeforen* 2001; 121,14 : 1713-16.
 162. Chan SW. Neonatal hypoglycemia. Up to date reviews 2011. <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypoglycemia> (Accessed Mar 2013).
 163. Hawdon JM. Glucose and lactate in neonatology (clinical focus). www.acutecaretesting.org Jun 2002.
 164. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal hypoglycemia, part II: pathophysiology and therapy. *Clin Pediatr* 1998; 37: 11-16.
 165. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R502-16.
 166. Shirey TL. POC lactate: A marker for diagnosis, prognosis, and guiding therapy in the critically ill. *Point of Care* 2007; 6: 6192-200.
 167. Mordes JP, Rossini AA. Lactic acidosis. In: Irwin R, Cera FB, Rippe JM, eds. *Irwin and Rippe's intensive care medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
 168. Yudkin J, Cohen RD. The contribution of the kidney to the removal of lactic acid load under normal and acidotic conditions in the conscious rat. *Clin Sci Mol Med* 1975; 48: 121-31.
 169. Higgins C. L-lactate and D-lactate – clinical significance of the difference. www.acutecaretesting.org Oct 2011.
 170. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine* 1998; 77: 73-82.
 171. Mizock B. Controversies in lactic acidosis: implications in critically ill patients. *JAMA* 1987; 258: 497-501.
 172. Casaletto J. Differential diagnosis of metabolic acidosis. *Emerg Med Clin N Amer* 2005; 23: 771-87.
 173. Essex DW, Jun DK, Bradley TP. Lactic acidosis secondary to severe anemia in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1998; 55: 110-11.
 174. Aberman A, Hew E. Lactic acidosis presenting as acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 961-63.
 175. Foster M, Goodwin SR, Williams C, Loeffler J. Recurrent life-threatening events and lactic acidosis caused by chronic carbon monoxide poisoning in an infant. *Pediatrics* 1999; 104: e34-35.
 176. Freidenburg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine*, 2007; 86: 225-32.
 177. John M, Moore CB, James IR *et al*. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 717-23.
 178. Bonnet F, Bonarek M, Abridj A *et al*. Severe lactic acidosis in HIV-infected patients treated by nucleoside reverse-transcriptase analogs: a report of 9 cases. *Rev Med Interne* 2003; 24: 11-16.
 179. Farrell DF, Clark AF, Scott CR, Wennberg RP. Absence of pyruvate decarboxylase in man: A cause of congenital lactic acidosis. *Science* 1975; 187: 1082-84.
 180. Rallison ML, Meikle AW, Zigrang WD. Hypoglycemia and lactic acidosis associated with fructose-1,6 diphosphatase deficiency. *J Pediatrics* 1979; 94: 933-36.
 181. Bianco-Barca O, Gomez-Lado C, Rodrigo-Saez E *et al*. Pyruvate dehydrogenase deficit associated to the C515T mutation in exon 6 of the E1alpha gene. *Rev Neurol* 2006; 43: 341-45.
 182. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D *et al*. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 524-28.
 183. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME *et al*. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intens Care Med* 2007; 33: 970-77.
 184. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment.

- Crit Care Med 2009; 37: 2827-39.
185. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41: 580-637.
 186. American Academy of Paediatrics. Subcommittee of Hyperbilirubinemia. Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 296-316.
 187. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Elsevier health science, 2007.
 188. Maisels MJ. Neonatal jaundice. Pediatr Rev 2006; 27 : 443-54.
 189. Bancroft JD, Kreamer B, Gourlev GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. J Pediatr 1998; 32,4 : 656-60.
 190. Herrine SK. Jaundice. The Merck manuals online medical library for healthcare professionals. 2009. <http://www.merckmanuals.com/professional/search.html?qt=jaundice&start=1&context=%2Fprofessional> (Accessed May 2013).
 191. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. N Engl Med 2008; 358,9: 920-28.
 192. Maisels MJ, Watchko J. Treatment of jaundice in low birth weight infants. Arch Dis Child fetal neonatal Ed 2003; 88: F459-63.
 193. Myers GL, Miller WG, Coresh J *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program (NKDEP). Clin Chem 2006; 52: 5-18.
 194. US recommendations. National Kidney Disease Education Program (NKDEP). www.nkdep.nih.gov, (Accessed Jan 2013).
 195. Preiss DJ, Godber IM, Lamb EJ, Dalton RN, Gunn IR. The influence of a cooked meat meal on estimated glomerular filtration rate. Ann Clin Biochem 2007; 44: 35-42.
 196. Valtin H. Renal dysfunction: mechanisms involved in fluid and solute imbalance. Boston: Little Brown and Company, 1979.
 197. Miller BF, Winkler AW. The renal excretion of endogenous creatinine in man: comparison with exogenous creatinine and inulin. J Clin Invest, 1938; 17; 31-40.
 198. Higgins C. Creatinine measurement in the radiology department 1. www.acutecaretesting.org Apr 2010.
 199. National Institutes of Health (NIH). <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003475.htm> (Accessed Jan 2013).
 200. Kellum JA, Aspelin P, Barsoum RS *et al.* KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney International Supplements 2012; 2: 19-36.
 201. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Crit Care 2008; 12,2: R47.
 202. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care 2006; 10: R73.
 203. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicentre study. JAMA 2005; 17,294: 813-18.
 204. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med 2008; 36: S216-23.
 205. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. Crit Care Med 2010; 38: S169-74.
 206. Vanholder R, Massy Z, Argiles A *et al.* Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1048-56.
 207. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). Kidney International 2005; 67: 2089-100.
 208. Levey AS, Coresh J, Bolton K *et al.* National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease evaluation

- classification and stratification. *Am J kidney Dis* 2002; 39: S1-266. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
209. Higgins C. Creatinine measurement in the radiology department 2. www.acutecaretesting.org Oct 2010.
210. Cronin R. Contrast induced nephropathy: pathogenesis and prevention. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 191-204.
211. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ. Prevention of contrast induced nephropathy: Recommendations for high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007; 69: 135-40.
212. Levey A, Bosch J, Lewis J *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new predictive equation. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
213. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ *et al.* Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 321-45.
214. National Kidney Disease Education Program (NKDEP). <http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators.shtml>. (Accessed Jan 2013).
215. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GRF in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1832-43.
216. National kidney foundation. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm (Accessed Feb 2013).
217. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150,9: 604-12.
218. Peruzzi WT. Setting the record on shunt. www.acutecaretesting.org 2004.
219. Wandrup JH. Quantifying pulmonary oxygen transfer deficits in critically ill patients, *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 2744.
220. Jardins TD, Burton GG. Clinical manifestations and assessment of respiratory disease. 6th edition. Mosby Elsevier 2011.
221. Newby LK, Jesse RL, Babb JD *et al.* ACCF 2012 Expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2427-63.
222. Christenson R, Azzazy H. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998; 44: 1855-64.
223. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92: 987-93.
224. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-67.
225. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 691-99.
226. Apple F. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55: 1303-06.
227. Hamm C, Bassand JP, Agewall S *et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
228. Steg PG, James SK, Atar D *et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
229. Kurz K, Schild C, Isfort P, Katus HA, Giannitsis E. Serial and single time-point measurement of cardiac troponin T for prediction of clinical outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 94-100.
230. Bruyninckx R, Aertgeerts B, Bruyninckx P, Buntinx F. Signs and symptoms in diagnosing acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: a diagnostic meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2008; 58: 105-11.
231. Kirchberger I, Heier M, Kuch B, Wende R, Meisinger C. Sex differences in patient-reported symptoms associated with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1585-89.
232. Apple F, Ler R, Murakami M. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* 2012; 58: 1574-81.

233. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 254-61.
234. Saenger A, Beyrau R, Braun S *et al.* Multicenter analytical evaluation of a high- sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 748-54.
235. Jardine RM, Dalby AJ, Klug EG *et al.* Consensus statement on the use of high sensitivity cardiac troponins. *SAHeart* 2012; 9: 210-15.
236. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus HA. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 404-11.
237. McClean AS, Huang SJ. Cardiac biomarkers in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 1-11.
238. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem* 2007; 53: 813-22.
239. Yeo KT, Wu AH, Apple FS *et al.* Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 107-15.
240. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-60.
241. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. *Endocr J* 2010; 57: 555-65.
242. La Villa G, Stefani L, Lazzeri C *et al.* Acute effects of physiological increments of brain natriuretic peptide in humans. *Hypertension* 1995; 26: 628-33.
243. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1507-14.
244. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 318-28.
245. Kim H-N, Januzzi JL. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011; 123: 2015-19.
246. DeFilippi, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 82-88.
247. Apple FS, Wu HA, Jaffe AS *et al.* National academy of clinical biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: Analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation* 2007; 116: e95-98.
248. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
249. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26 : 2269-76.
250. Nir A, Lindinger A, Rauh M *et al.* NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 3-8.
251. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
252. National Clinical Guideline Centre. Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE CG108 2010. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG108/Guidance/pdf/English>
253. Cowie MR, Collinson PO, Dargie H *et al.* Recommendations on the clinical use of B-type natriuretic peptide testing (BNP or NTproBNP) in the UK and Ireland. *Br J Cardiol* 2010; 17: 76-80.
254. Mozid AM, Papadopoulou SA, Skippen A, Khokhar AA. Audit of the NT-ProBNP guided transthoracic echocardiogram service in Southend. *Br J Cardiol* 2011; 18: 189-92.
255. Zkynthinos E, Kiroopoulos T, Gourgoulis K, Filippatos G. Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and

- non-cardiac diseases. *Heart Lung* 2008; 37: 275-85.
256. Freitag MH, Larson MG, Levy D *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham heart study. *Hypertension* 2003; 41: 978-83.
257. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS *et al.* Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264-72.
258. Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Neth Heart J* 2008; 16: 73-78.
259. Lega JC, Lacasse Y, Lakhali L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism. *Thorax* 2009; 64: 869-75.
260. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33: 537-44.
261. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw H-Y, Chan Y-H, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *CJASN* 2008; 3: 1644-61.
262. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Roukonen E, Pettilä V, FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 1277-83.
263. Desai AS, Ribbins-Domingo K, Shilipak MG, Wu AH, Ali S, Whooley MA. Association between anaemia and N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): findings from the heart and soul study. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 886-91.
264. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the international collaborative of NT-proBNP study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-37.
265. Maisel A, Mueller C, Adams K *et al.* State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824-39.
266. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New Eng J Med* 2002; 347: 161-67.
267. Masson S, Latini R, Anand IS *et al.* Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: The valsartan heart failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006; 52: 1528-38.
268. Richards AM, Troughton RW. The use of natriuretic peptides to guide and monitor heart failure therapy. *Clin Chem* 2012; 58: 62-71.
269. Jourdain P, Jondeau G, Funck F *et al.* Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 24: 1733-39.
270. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA *et al.* Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1881-89.
271. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008; 101: 3-8.
272. Mehra MR, Maisel A. B-type natriuretic peptide in heart failure: diagnostic, prognostic, and therapeutic use. *Crit Pathw Cardiol* 2005; 4: 10-20.
273. Gailani D, Renné T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2507-13.
274. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113: 2878-87.
275. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835-46.
276. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K *et al.* Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11086 patients. *J Thromb*

- Haemost 2009; 7: 2028-34.
277. Takach Lapner S, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ* 2013; 346: f757.
278. Chopra N, Doddamreddy P, Grewal H, Kumar PC. An elevated D-dimer value: a burden on our patients and hospitals. *Int J Gen Med* 2012; 5: 87-92.
279. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE CG144 2012. London: National Institute for Health and Care Excellences. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/cg144>
280. Wells PS, Anderson DR, Rodger M *et al.* Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
281. Wells PS, Anderson DR, Rodger M *et al.* Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.
282. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A *et al.* Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010; 115: 481-88.
283. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.
284. Shimony A, Filion KB, Mottillo S, Dourian T, Eisenberg MJ. Meta-analysis of usefulness of D-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1227-34.
285. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25: 243-51.
286. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011; 57: 1256-62.
287. Raby A. D-dimer assay issues and standardization: QMP-LS studies. Conference: Mayo/NASCOLA coagulation testing quality conference april 17th, 2009.
288. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, *et al.* C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310-20.
289. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12. Correction in: *J Clin Invest*. 2003; 112, 2: 299.
290. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6: 1045-56.
291. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008; 264: 295-314.
292. Reeves G. C-reactive protein. *Aust Prescr* 2007; 30: 74-76.
293. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006; 119: 166.e17-28.
294. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48: 155-70.
295. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 824-33.
296. Pepys M. The acute phase response and C-reactive protein. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford textbook of medicine*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2010: 1752-59.
297. McCabe RE, Remington JS. C-reactive protein in patients with bacteremia. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 317-19.
298. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012; 102: 25-36.

299. Grønn M, Slørdahl SH, Skrede S, Lie SO. C-reactive protein as an indicator of infection in the immunosuppressed child. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 18-21.
300. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA *et al*. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4168-77.
301. Hautemanière A, Florentin A, Hunter PR, Bresler L, Hartemann P. Screening for surgical nosocomial infections by crossing databases. *J Infect Public Health* 2013; 6: 89-97.
302. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2011; 96: 440-46.
303. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1776-80.
304. De Cauwer HG, Eykens L, Hellinckx J, Mortelmans LJ. Differential diagnosis between viral and bacterial meningitis in children. *Eur J Emerg Med* 2007; 14: 343-47.
305. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg* 2013; 83: 79-83.
306. Devran O, Karakurt Z, Adigüzel N *et al*. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7: 47.
307. Nseir W, Farah R, Mograbi J, Makhoul N. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care* 2013; 28: 291-95.
308. Haran JP, Beaudoin FL, Suner S, Lu S. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 137-44.
309. Cals JW, Schot MJ, de Jong SA, Dinant GJ, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2010; 8: 124-33.
310. Póvoa P, Salluh JI. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 32.
311. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 91-104.
312. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
313. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Why measure C reactive protein? *Gut* 1994; 35: 5-7.
314. Leeb BF, Bird HA. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1279-83.
315. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal Care: routine care for the healthy pregnant woman. NICE CG62 2008. London: National Institute for Health and Care Excellences. Available from: <http://nice.org.uk/CG062>
316. Montagnana M, Trenti T, Aloe R, Cervellini G, Lippi G. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1515-20.
317. Cole LA. hCG, the wonder of today's science. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 24.
318. Cole LA, DuToit S, Higgins TN. Total hCG tests. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2216-22.
319. Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 663-72.
320. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 769-84.
321. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1796-99.
322. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 8.

323. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 102.
324. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Clinical chemistry of pregnancy. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2006: 2153-206.
325. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF *et al*. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
326. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 50-55.
327. Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2002; 17: 1901-05.
328. Deutchman M, Tubay AT, Turok D. First trimester bleeding. *Am Fam Physician* 2009; 79: 985-94.
329. Seeber BE. What serial hCG can tell you, and cannot tell you, about an early pregnancy. *Fertil Steril* 2012; 98: 1074-77.
330. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361: 379-87.
331. Yoo A Zaccaro J. Falsely low serum hCG level in a patient with hydatidiform mole caused by the "High-Dose Hook Effect". *Laboratory Medicine* 2000; 31: 431-35.
332. Malin GL *et al*. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1471.
333. Olsen TG, Barnes AA, King JA. Elevated HCG outside of pregnancy – diagnostic considerations and laboratory evaluation. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 669-74.

Whatever comes next, we make sure life comes first

Radiometer products and solutions are used in hospitals, clinics, and laboratories in over 130 countries, providing information on critical parameters in acute care diagnostics. Through connected solutions, expert knowledge, and trusted partnership, we help health care professionals make diagnostic decisions to improve patient care.

Contact us today.

Visit our website to arrange for a demo.

www.radiometer.com

Radiometer, the Radiometer logo, ABL, AQT, TCM, RADIANCE, AQUIRE, PICO, CLINITUBES and QUALICHECK are trademarks of or used under license by Radiometer Medical ApS.

© Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Denmark, 2020. All Rights Reserved.
MAPSSS 000xxx Rx.