

# Mise au point sur les conséquences hémodynamiques de l'acidose lactique dans les états de choc

## Hemodynamic Consequences of Severe Lactic Acidosis in Shock States

C. Fritz · T. Auchet · B. Grandjean · B. Levy · A. Kimmoun

Reçu le 10 octobre 2016 ; accepté le 4 janvier 2017  
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** L'acidose lactique est un marqueur de gravité fréquemment retrouvé à la prise en charge d'un état de choc. Elle reflète la dette tissulaire en oxygène quel que soit son mécanisme initiateur hypoxique ou dysoxique. À la fois cause et conséquence de la dysfonction myocardique et de l'hypovasoactivité observées durant l'état de choc, elle exerce aussi par de nombreux aspects un rôle de protecteur cellulaire face à l'agression inflammatoire du choc. De ces effets contradictoires, il ressort que la recommandation pour le choc septique est uniquement de ne pas traiter symptomatiquement les acidoses métaboliques, dont l'acidose lactique, lorsque le pH est supérieur à 7,15. Pour les valeurs inférieures, aucune recommandation n'existe en dehors du traitement impératif de la cause. Dans cette revue choisie de la littérature sur l'acidose lactique durant l'état de choc, nous aborderons les mécanismes de la génération du lactate, ses conséquences cardiaques et vasculaires ainsi que ses éventuels rôles protecteurs. Nous précisons les arguments en faveur ou non des différentes modalités de traitement symptomatique.

**Mots clés** Lactate · Acidose · Hémodynamique · Choc

**Abstract** High lactate concentration with low pH is systematically considered as a marker of severity in critically ill patients and is also a biological marker of tissue oxygen debt irrespective of the initial hypoxic or dysoxic trigger. Lactic

acidosis is not only the cause and consequence of reduced cardiac contractility and vascular hyporesponsiveness that arise due to the administration of vasopressors during shock state, but it also displays protective effects against shock-induced cytokine storm. In view of these antagonist effects, the most recent septic shock guideline recommends against the prescription of symptomatic treatment for pH above 7.15 while issuing no recommendation for pH levels < 7.15. This work, based on a critical and personal appraisal of the literature, will describe how lactic acidosis increases during shock, its deleterious effects on the cardiovascular system including its counterintuitive protective effects, and finally the literature on which the various therapeutic options are based.

**Keywords** Lactate · Acidosis · Hemodynamic · Shock

### Introduction

L'état de choc se définit comme une défaillance circulatoire à l'origine d'une hypoxie ou d'une dysoxie cellulaire. L'hypoxie est la conséquence d'un déséquilibre entre la consommation et l'apport d'oxygène par le système cardiovasculaire, tandis que la dysoxie correspond à une mauvaise utilisation de l'oxygène par les cellules [1]. Un des principaux marqueurs biologiques de la souffrance tissulaire est la production excessive de lactate à l'origine d'une acidose métabolique.

En pratique clinique, l'acidose lactique se définit par : un pH inférieur ou égal à 7,35 ; un lactate sanguin supérieur à 2 mmol/l associé à une PaCO<sub>2</sub> inférieure ou égale à 42 mmHg [2]. Dans la pratique quotidienne, on considère le plus souvent qu'une acidose métabolique avec un pH inférieur à 7,2 a des effets hémodynamiques délétères et nécessite un traitement [3]. Cependant, malgré une prise en charge optimale par des traitements étiologiques et symptomatiques adéquats, la mortalité des états de choc associés à une

C. Fritz · T. Auchet · B. Grandjean · B. Levy · A. Kimmoun (✉)  
Service de réanimation médicale Brabois,  
pôle cardiovasculaire et réanimation médicale,  
CHRU de Nancy, hôpital Brabois,  
F-54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France  
e-mail : akimmoun@gmail.com

C. Fritz · B. Levy · A. Kimmoun  
Inserm U1116, groupe Choc, équipe 2, faculté de médecine,  
Vandœuvre-lès-Nancy, France

C. Fritz · T. Auchet · B. Levy · A. Kimmoun  
Université de Lorraine, faculté de médecine, Nancy, France

acidose lactique sévère ( $\text{pH} < 7,2$ ) atteint environ 50 %, avec une survie quasi nulle pour les acidoses lactiques avec un  $\text{pH}$  inférieur à 7,0 [4].

De nombreuses études décrivent les conséquences cardiovasculaires de l'acidose métabolique, notamment lactique. Ces études expérimentales rapportent une dépression de la fonction cardiovasculaire en cas d'acidose métabolique sévère par dysfonction myocardique et une hypovasoactivité aux vasopresseurs. Cependant, aucune étude clinique n'a formellement confirmé ces résultats [5,6].

Alors que le traitement étiologique de l'état de choc est la pierre angulaire de la prise en charge, le traitement symptomatique reste débattu. Le bénéfice de l'alcalinisation des patients présentant une acidose lactique est douteux pour certains et nul pour d'autres. La Surviving Sepsis Campaign a pris position en s'opposant clairement au traitement symptomatique des acidoses lactiques présentant un  $\text{pH}$  supérieur à 7,15 et ne se prononce pas pour des acidoses plus profondes. Cette absence de recommandation témoigne d'une part de la pauvreté de la littérature sur les conséquences chez l'homme de l'acidose métabolique lactique sur le système cardiovasculaire et des effets liés à sa correction, quel que soit le traitement symptomatique initié [7]. Néanmoins, l'alcalinisation, en particulier par bicarbonate de sodium, quelle que soit sa modalité d'administration (bolus, hémofiltration...), continue à être largement prescrite en cas d'acidose lactique sévère durant l'état de choc, et ce d'autant plus que les paramètres hémodynamiques sont altérés [8].

Cette revue non systématique, mise à jour d'une précédente publication de notre équipe sur la même thématique, se concentrera uniquement sur les conséquences hémodynamiques d'une acidose métabolique avec une réponse ventilatoire adaptée, à savoir :  $\text{pH}$  inférieur à 7,2 ;  $\text{PCO}_2$  inférieur ou égal à 42 mmHg et lactatémie supérieure ou égale à 5 mmol/l [9]. L'association complexe entre acidose métabolique et respiratoire ne sera pas abordée ici. Les autres types d'acidose métabolique, par défaillance rénale aiguë isolée, perte de bicarbonate, acidocétose diabétique, acidose hyperchlorémique et acidose lactique induite par la metformine, ne seront pas détaillés, sauf comme outils de comparaison.

## Épidémiologie et pronostic des acidoses lactiques sévères

L'acidose lactique est une préoccupation fréquente en réanimation. Cependant, peu d'études cliniques s'intéressent à son incidence et à son pronostic. La littérature rapporte essentiellement des études rétrospectives ou prospectives sur de faibles effectifs.

L'étude prospective la plus solide, multicentrique, est celle conduite par Jung et al. [8]. Une acidose lactique sévère avec hyperlactatémie était rapportée dans 6 % des cas

(200/2 550 patients), avec un  $\text{pH}$  moyen de  $7,09 \pm 0,11$ . Quarante-vingt-trois pour cent des patients étaient traités par vasopresseurs, et la mortalité en réanimation était de 57 %. Dans cette étude, l'hyperlactatémie et sa rapidité de correction étaient associées à la survie. Seulement 18 % des patients présentaient une acidose respiratoire associée.

Le lien direct entre acidose lactique et mortalité n'est pas formellement établi. Ainsi, dans un travail rétrospectif chez les patients admis aux urgences pour choc septique avec une acidose lactique sévère (lactate  $> 10$  mmol/l), les auteurs s'intéressaient à la valeur pronostique de l'acidose lactique en fonction du traitement préalable d'un diabète par metformine. L'acidose lactique sévère dans ce contexte septique était associée sans surprise à une mortalité très élevée de l'ordre de 79 %. Néanmoins, les auteurs retrouvaient qu'à  $\text{pH}$  et valeur de lactate identiques, la mortalité des patients avec un traitement au long cours par metformine était significativement plus basse que celle des patients sans traitement par metformine (56,8 versus 88,1 %) [10]. On peut donc penser que l'acidose lactique sévère est un facteur précipitant plutôt qu'une cause directe de mortalité. À niveau égal d'acidose, le mécanisme physiopathologique à l'origine de l'hyperlactatémie (dysoxie, hypoxie, blocage de la néoglucogénèse...) est probablement un des facteurs principaux qui impactent le pronostic. L'acidose lactique contribue probablement à la décompensation de comorbidités sous-jacentes et de ce fait à un taux de mortalité important.

## Production de lactate et état de choc

Associée aux états de choc, l'acidose lactique est un facteur prédictif majeur de mortalité. C'est principalement un marqueur de dette en oxygène ou d'hypoperfusion tissulaire (acidose lactique de type A de Cohen et Woods) [11]. En effet, dans les conditions d'hypoxie, le pyruvate est réduit en lactate par la lactate-déshydrogénase. Cette réaction est favorisée de dix fois par l'augmentation de la concentration de  $\text{NADH}, \text{H}^+$  induite par l'accélération de la glycolyse [12]. Comparée aux 36 ATPs produits pour une molécule de pyruvate qui est transformée en acétyl-CoA par la pyruvate-déshydrogénase en situation aérobie, la glycolyse simple ne permet la production que de deux ATPs.

Cependant, le lien entre hypoxie et hyperlactatémie n'est pas systématique, et d'autres types de mécanismes peuvent générer une production de lactate en conditions aérobies (acidose lactique de type B de Cohen et Woods) [13].

Avant toute chose, le lactate reste un substrat énergétique non toxique, dont la production représente 1 500 mmol/j. La moitié de la production du lactate est métabolisée par la néoglucogénèse via le cycle de Cori, alors que les 50 % restants sont consommés par oxydation, en particulier lors de l'effort physique [14]. Chez l'adulte, la lactatémie basale reste stable

de 0,5 à 1,5 mmol/l, concentration résultant de l'équilibre entre production et élimination.

Le foie est le principal acteur de l'élimination du lactate, mais le rein participe également à son épuration grâce à la néoglucogenèse effectuée par les cellules corticales. La médullaire rénale fonctionnant physiologiquement en anaérobiose relative, le rein s'avère aussi producteur de lactate.

Au niveau cellulaire, durant l'état de choc, l'hypoxie ou la dysoxie, l'accélération de la glycolyse, l'augmentation du rapport  $\text{NADH,H}^+/\text{NAD}^+$ , l'augmentation du rapport  $\text{ADP} + \text{P}/\text{ATP}$  et l'activation de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase par la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques favorisent tous la production de lactate [13].

Il faut probablement voir l'élévation du rapport lactate/pyruvate comme une réponse adaptative à l'état de choc et à la dette énergétique qu'il induit plutôt que comme un effet indésirable, et ce, même si ses conséquences peuvent être néfastes [14].

Chez les patients en état de choc, les défaillances rénales et hépatiques sont souvent associées à une altération de la clairance du lactate et de ce fait à une augmentation du taux de lactate sanguin en comparaison aux patients indemnes de ce type de défaillances [15]. Cependant, comme ces défaillances d'organe sont indissociables de l'état de choc, leur impact sur la clairance du lactate reste mal défini.

## Hyperlactatémie et acidose métabolique

Une approche simpliste serait de penser que le lactate, métabolite physiologique dénué de toxicité, substrat énergétique de la néoglucogenèse, puisse être, dans certaines circonstances, la source de l'acidose lactique et induire des dommages cellulaires et organiques [16].

Ce paradoxe peut être résolu par l'approche physiopathologique de Stewart-Fencl. Dans ce modèle, toute modification acidobasique est le reflet de la dissociation ionique. Tous les acides forts tels que l'acide lactique sont complètement dissociés à pH physiologique, produisant ainsi des protons. La différence des ions forts (DIF) correspond à la différence entre la somme des concentrations des cations forts et des anions forts :

$$[\text{DIF}] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{autres anions forts}]$$

Durant l'état de choc, quelle que soit son origine, l'augmentation de la production du lactate et la baisse de sa clairance se soldent par la diminution du pH intracellulaire. Pour maintenir le pH intracellulaire dans les normes physiologiques (7,15–7,25), le lactate et les ions  $\text{H}^+$  vont être transportés via le transporteur monocarboxylate à travers la membrane plasmique [17]. Selon le modèle de Stewart, l'accumulation extracellulaire de lactate réduit la DIF et diminue le pH extracellulaire par génération de protons.

Avec cette approche, pour une concentration fixe de chlore, d'albumine, de  $\text{CO}_2$ , l'accumulation de lactate est donc toujours associée à une acidose. Néanmoins, cette situation théorique est loin de représenter la complexité des désordres acidobasiques au lit du patient. L'acidose lactique est ainsi le plus souvent associée à d'autres troubles acidobasiques préexistants, conséquences des comorbidités préalables (insuffisance respiratoire chronique décompensée et acidose respiratoire) ou des thérapeutiques instituées (acidose hyperchlorémique induite par l'expansion volémique) [18].

## Acidose lactique et fonction cardiovasculaire

La régulation du pH intra- et extracellulaire des cellules cardiaques et musculaires lisses vasculaires est essentielle pour maintenir un état hémodynamique stable. L'augmentation de la production de lactate est associée à des modifications du pH intra- et extracellulaire et à l'apparition des défaillances hémodynamiques. Cependant, chez les patients en état de choc, on peut considérer l'acidose lactique sévère soit comme cause de la défaillance multiviscérale, soit comme un simple biomarqueur. Ces deux interprétations, probablement intriquées, restent débattues.

Les conséquences de l'acidose lactique au niveau cellulaire et fonctionnel sont largement décrites dans la littérature. Il faut rester prudent quant à l'interprétation des résultats, car la plupart des études expérimentales utilisent du lactate exogène (non organique) pour induire l'acidose lactique. Il n'existe que très peu d'études sur les effets de l'acidose lactique induite par une accumulation de lactate extracellulaire, réduisant la DIF et abaissant le pH extracellulaire par production de protons. Néanmoins, en extrapolant, il est communément admis que les effets de l'acidose lactique sont principalement associés à ceux de l'acidose métabolique.

Dans la suite de cet article, la technique d'induction de l'acidose sera spécifiée pour chaque référence : acidose lactique d'origine hypoxique (ALH) ou acidose avec administration de lactate exogène (ALE). Le corollaire de la technique expérimentale utilisée est que certains effets de l'acidose lactique ALH peuvent être la conséquence directe de l'hypoxie plus que de l'acidose lactique [19].

## Acidose lactique et dysfonction des cellules myocardiques

La baisse du pH intracellulaire a un impact considérable sur les cellules myocardiques en affectant l'amplitude du transit calcique au temps systolique et le couplage excitation-contraction (ALE) (Fig. 1) [20]. L'acidose lactique intracellulaire augmente l'amplitude du transit calcique par l'augmentation du contenu en calcium du réticulum sarcoplasmique malgré une baisse de la fraction libre (ALE) [21].

Trois mécanismes majeurs régulent la concentration en calcium du réticulum sarcoplasmique :

- la désensibilisation des récepteurs à la ryanodine qui va diminuer l'amplitude du transit calcique au niveau du réticulum sarcoplasmique (ALH) [21] ;
- l'expulsion d'ion  $H^+$  via l'échangeur  $Na^+/H^+$  (ENH), qui augmente la concentration intracellulaire en  $Na^+$ , ce qui va stimuler les échanges  $Na^+/Ca^{2+}$  et donc augmenter la concentration intracytoplasmique en  $Ca^{2+}$  (ALH) [22] ;
- l'inhibition de la  $Ca^{2+}$ -ATPase du réticulum sarco/endoplasmique (SERCA), mais également la phosphorylation du phospholamban, qui augmente à son tour l'apport de  $Ca^{2+}$  du cytosol par le SERCA (ALH) [23].

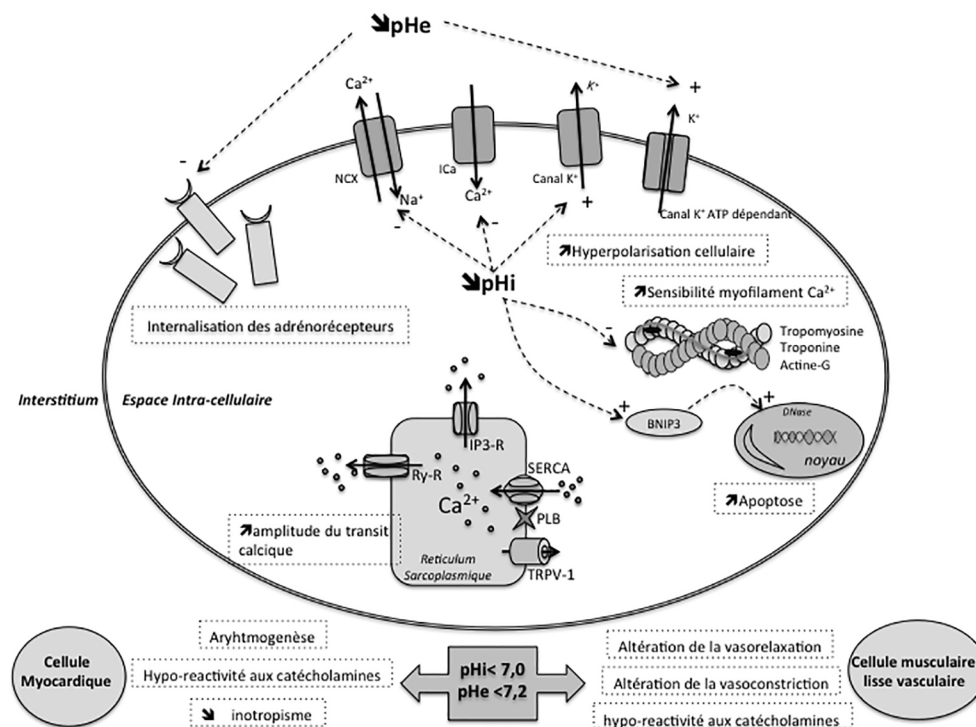
Paradoxalement, l'activation de l'ENH, ayant pour but d'augmenter le pH intracellulaire, a également comme effet délétère d'augmenter la concentration intracellulaire en sodium et indirectement en calcium [24].

L'acidose lactique a également un impact sur tous les mécanismes impliquant un potentiel d'action et sur la délicate balance transmembranaire des flux ioniques entrants et sortants. La littérature, essentiellement expérimentale, rapporte des effets variés sur le potentiel d'action, dépendant du degré et de la méthode de l'acidose utilisés. Un des aspects les plus étudiés de l'acidose concerne les consé-

quences du transit calcique sur le potentiel d'action et les conséquences pratiques sur la survenue d'arythmies. Schématiquement, l'acidose métabolique intracellulaire, incluant l'acidose d'origine lactique, augmente l'amplitude du transit calcique intracellulaire et impacte également la repolarisation cellulaire (ALE) [25].

Il est reconnu qu'une diminution du pH intracellulaire n'affecte pas uniquement l'amplitude du transit calcique, mais altère également les liaisons du  $Ca^{2+}$  à la troponine C (ALH) [26]. Ces effets se manifestent à tous les degrés de l'acidose métabolique et non pas uniquement pour les formes les plus sévères (ALH) [27].

Les conséquences de l'acidose lactique sur les voies de l'apoptose ont été largement étudiées sur des modèles d'ischémie myocardique, mais relativement peu dans les situations de cardiomyopathie d'origine septique. Parmi les mécanismes étudiés, la BNIP3, membre de la famille des protéines proapoptotique Bcl-2, contribue à la mort cellulaire des cardiomyocytes (ALH) [28]. Non détectable dans les cellules saines, l'hypoxie, tout comme l'ischémie myocardique et le choc cardiogénique, augmente l'expression du gène BNIP3 qui s'accumule dans le cytoplasme. Cependant, seul un état d'hypoxie associé à une acidose lactique intracellulaire active sa voie proapoptotique (ALH) [29]. Dans les conditions d'acidose lactique intracellulaire, la protéine



**Fig. 1** Physiopathologie et effets cellulaires de l'acidose lactique sévère ( $pH < 7,2$ ) Ica : Canal calcique L-type ; IP3-R : récepteur inositol-1,4,5-triphosphate ; NCX : échangeur  $Na^+/Ca^{2+}$  ; NHE : échangeur  $Na^+/H^+$  ; pHe : pH extracellulaire ; pHi : pH intracellulaire ; PLB : phospholamban ; Ry-R : récepteur à la ryanodine ; SERCA : sarco/endoplasmique réticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase ; TRPV-1, *transient receptor potential channels-1*

BNIP3 est transloquée dans la membrane mitochondriale et augmente la perméabilité du pore de transition. De ce fait, la mitochondrie libère des facteurs proapoptotiques (notamment cytochrome C, *apoptosis-inducing factor*) qui stimulent la translocation nucléaire de DNase sans activation des caspases (ALH) [28]. D'autres mécanismes décrits dans des modèles utilisant des cellules endothéliales soumises à un stress ischémique retrouvent une accumulation intracytoplasmique de  $\text{Ca}^{2+}$  participant à l'activation des caspases et des voies d'apoptose (ALH) [30]. Enfin, la diminution du pH extracellulaire réduit également le nombre de  $\beta$ -adrénorécepteurs à la surface des cellules myocardiques (ALE) [31].

### Acidose lactique et dysfonction des cellules musculaires lisses

L'acidose métabolique, incluant l'acidose lactique, a des effets majeurs sur les cellules musculaires lisses vasculaires (Fig. 1). L'acidose lactique initie de multiples cascades de signalisation dans ces deux types cellulaires.

Comme pour les cellules myocardiques, l'acidose métabolique intracellulaire altère également le transit calcique et réduit le nombre d'adrénorécepteurs à la surface cellulaire (ALE) [32]. Plus spécifiquement, l'acidose lactique induit une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires par l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants (ALH) [33]. Il a été largement démontré que l'acidose métabolique entraîne une augmentation de l'expression de la NO-synthase inductible (iNOS) dans les cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires. L'hyperproduction d'oxyde nitrique qui en résulte est ainsi responsable d'un effet vasodilatateur direct et majeur (ALH) [34].

La régulation du pH intracellulaire des cellules musculaires lisses vasculaires est en partie dépendante des mouvements ioniques et de l'équilibre acidobasique transmembranaire. Trois mécanismes sont décrits [35–38] :

- l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  extrait des protons en échange de sodium en cas de baisse du pH intracellulaire ;
- l'échangeur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  est activé en réponse à une alcalinisation intracellulaire (ALE), ce qui maintient une forte concentration de chlore intracellulaire ;
- le cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  est également activé par une augmentation du pH intracellulaire (ALE).

### Conséquences myocardiques de l'acidose lactique sévère

L'altération de la fonction myocardique dans un contexte d'acidose lactique est une notion existant depuis les années 1950 (Fig. 1) [38]. Sur un modèle de cœur isolé de lapin, Berger et al. ont mis en évidence que l'acidose lactique déprimait l'élastance ventriculaire (ALH) [5]. De façon similaire, sur un modèle in vivo d'acidose lactique sévère, induit

par un choc hémorragique, l'élastance ventriculaire mesurée par cathéter de conductance est également altérée (ALH) [39]. Reste qu'encore aujourd'hui, au vu des difficultés à mesurer l'inotropisme, les études humaines sur le sujet sont presque inexistantes.

Ainsi, ce n'est qu'indirectement que l'on sait depuis peu que chez l'homme, dans des conditions d'acidose métabolique modérée, sur des trabécules ventriculaires ex vivo, il existe une diminution conjointe de la contractilité et de la réponse  $\beta$ -adrénergique à l'isoprotérénol (ALE) [27]. D'autres travaux expérimentaux confirment l'implication de l'acidose métabolique (à composante lactique) dans la réduction de la réponse contractile aux agents vasopresseurs (ALE) [40]. McCaul et al. étudiaient échographiquement la fonction myocardique dans un modèle d'arrêt cardiaque hypoxique réanimé chez le rat [41]. Le travail portait sur deux groupes selon la durée d'arrêt cardiaque avant RACS. Dans le groupe huit minutes d'arrêt cardiaque versus quatre minutes, l'acidose était significativement plus profonde à 10 et 30 minutes. En parallèle, il existait une dysfonction ventriculaire gauche (fraction de raccourcissement, volume télédiastolique du ventricule gauche, temps de relaxation du ventricule gauche) plus profonde dans le groupe huit minutes versus quatre minutes. Autre exemple, l'étude de Toller et al. portait sur des cœurs porcins isolés perfusés sur colonne de Langendorff par une solution à pH neutre (7,4) ou acide (7,0). Une dysfonction gauche était significativement observée, avec une baisse de la pression télédiastolique gauche développée dans le groupe acidose [42].

Malgré des études disparates sur des modèles de cœurs isolés ou par échocardiographie, l'acidose métabolique, avec composante lactique, semble être également responsable d'une altération de la relaxation myocardique (ALE) [43,44].

A contrario, la littérature est riche sur la physiopathologie de l'arythmie cardiaque favorisée par l'acidose métabolique, principalement dans les modèles d'ischémie-reperfusion. En augmentant l'alternance de l'amplitude du transit calcique, l'acidose favorise la repolarisation (ALE) [25]. La présence d'une onde de repolarisation plus précoce est associée à des troubles du rythme sévères comme la fibrillation ventriculaire [45]. Le lien entre acidose et trouble du rythme semble solide sur le plan expérimental, impliquant le courant potassique lors de la repolarisation cellulaire et des variations de couplage excitation-contraction calcique. Cependant, la réalité clinique de ce lien n'est pas encore démontrée.

### Conséquences fonctionnelles de l'acidose lactique au niveau vasculaire

Les études in vivo et ex vivo ont montré que l'acidose lactique sévère était associée à des conséquences vasculaires délétères. Cependant, ces effets n'ont pas été retrouvés aussi clairement chez l'homme. Expérimentalement, la baisse de

la réponse contractile à des doses croissantes de phényléphrine définit l'hyporéactivité vasculaire. Sur un banc de myographie, l'exposition d'un échantillon d'artère saine de rat à une acidose lactique sévère entraîne une baisse de la réponse contractile à la phényléphrine ou au potassium (ALE, ALH) [6,39]. Cependant, toute variation de la vasoréactivité, évaluée par le tonus vasculaire, n'est pas forcément le reflet exact des variations observées de la pression artérielle moyenne. D'autres facteurs sont également impliqués comme la compliance des vaisseaux et en particulier de l'aorte. Cette dernière participe pour 30 % des résistances vasculaires systémiques. La relaxation des vaisseaux du système artériel est également altérée par l'acidose métabolique sévère, incluant l'acidose lactique, mais cet aspect est bien moins documenté (ALH) [46].

En pratique clinique courante, il n'existe pas de définition claire de l'hyporéactivité vasculaire aux thérapeutiques vasopresseurs. L'impossibilité d'augmenter la pression artérielle malgré de fortes doses de vasopresseurs chez les patients en état de choc pourrait en être une. Il n'existe actuellement chez l'homme que peu de données utilisant cette définition et démontrant une imputabilité directe du lien entre acidose lactique et dysfonction vasculaire.

### Potentiels effets bénéfiques de l'acidose liée à l'hyperlactatémie

En parallèle des effets délétères connus de l'acidose, des études expérimentales datant des années 1980 rapportent quelques effets bénéfiques de l'acidose métabolique modérée (y compris lactique) sur l'hémodynamique [47]. Plusieurs travaux récents, essentiellement en chirurgie cardiaque, retrouvent des effets potentiellement positifs d'une acidose métabolique modérée pour réduire les effets post-opératoires de l'ischémie-reperfusion. Par exemple, dans un modèle canin d'ischémie-reperfusion coronarienne, Fujita et al. rapportent qu'une acidose prolongée pendant la phase précoce de reperfusion permet de réduire l'atteinte myocardique (ALE) [48]. Cet effet contre-intuitif de l'acidose peut être rapporté à une baisse de la charge calcique qui va diminuer la consommation énergétique du myocarde [49]. L'acidose atténue également l'activation des polynucléaires neutrophiles et la production de radicaux libres [50]. De plus, tout en étant à double tranchant, l'augmentation de la production d'oxyde nitrique et d'adénosine contribue aussi à protéger le myocarde de l'agression que représente la reperfusion [51,52]. L'acidose enfin diminue l'activité de la phosphofructokinase, évitant ainsi la poursuite de l'accumulation de lactate [53].

Dans des conditions d'acidose, la courbe de dissociation de l'hémoglobine se décale vers la droite. Il en résulte une diminution de la saturation artérielle en oxygène et une augmentation de l'oxygène délivré aux tissus. De par la forme

de la courbe d'hémoglobine oxydée, les effets d'un tel décalage peuvent être insignifiants à des taux standard de PaO<sub>2</sub>, mais peuvent devenir importants à des niveaux de PaO<sub>2</sub> faibles. Des études in vitro ont déterminé que l'acidose active les canaux potassiques ATP-dépendants, entraînant une vasorelaxation par phénomène d'hyperpolarisation membranaire [54]. Enfin, l'acidose réduit la production d'ATP et la dépense énergétique. Au niveau cellulaire, cela pourrait aussi représenter un facteur protecteur.

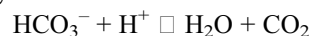
### Existe-t-il un intérêt à l'alcalinisation dans l'acidose métabolique (incluant l'origine lactique) sévère ?

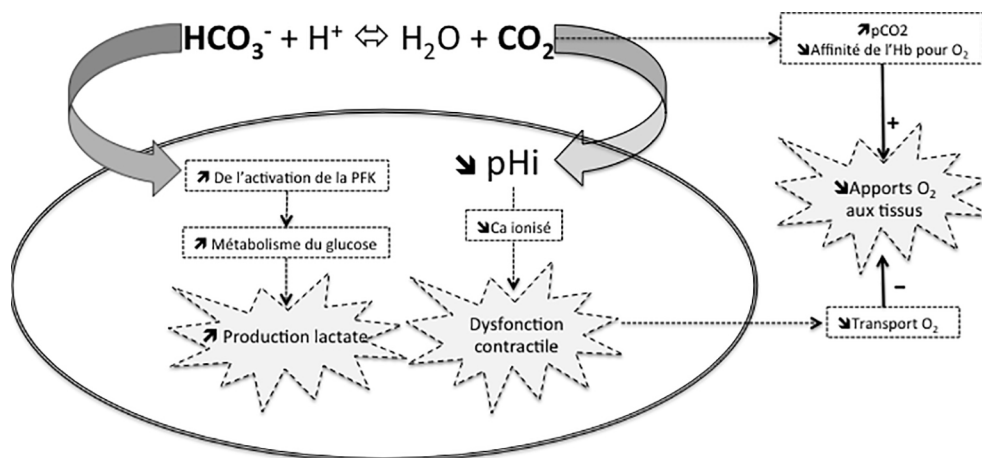
La littérature est contrastée concernant les effets potentiellement bénéfiques de l'alcalinisation ayant comme but de corriger l'acidose métabolique. Comme abordé précédemment, l'acidose lactique sévère avec pH inférieur ou égal à 7,15 apparaît expérimentalement délétère. En conséquence, même en l'absence de preuves cliniques fortes, il apparaît raisonnable de rapidement corriger le pH pour restaurer les fonctions cellulaires. Pour être clair, il n'existe pas de débat quant à l'absolue nécessité de corriger en premier lieu la cause de l'acidose avant de la traiter symptomatiquement. En l'absence d'études cliniques sur le sujet, la plupart des options thérapeutiques sont fondées sur des données expérimentales [55].

### Bicarbonate de sodium

La Surviving Sepsis Campaign ne recommande pas l'utilisation de bicarbonate de sodium pour améliorer l'état hémodynamique chez les patients présentant une acidose lactique sévère avec pH supérieur à 7,15 [7]. En dépit de ces recommandations, 67 % des réanimateurs utilisent les bicarbonates chez les patients présentant une acidose métabolique [3]. Le pH sanguin auquel cette thérapeutique pourrait être débutée reste controversé. Qui plus est, plus de 37 % des réanimateurs débutent un traitement symptomatique en présence d'une acidose métabolique avec un pH supérieur à 7,1 [3]. Une telle divergence entre la littérature et la pratique incite à approfondir le sujet.

Les études cliniques portant sur l'utilisation du bicarbonate de sodium dans les situations d'acidose lactique sévère ont toujours rapporté une augmentation du pH extracellulaire, alors que les études expérimentales sont plus contrastées. Par contre, le pH intracellulaire décroît finalement toujours après administration de bicarbonate de sodium (Fig. 2). La principale explication de cette prétendue acidose intracellulaire paradoxale est fondée sur la réaction chimique du bicarbonate de sodium avec un proton formant de l'eau et du dioxyde de carbone :





**Fig. 2** Effets supposés cellulaires et métaboliques paradoxaux de la perfusion de bicarbonate de sodium. L'alcalinisation transitoire initiale active la phosphofructokinase (PFK) qui favorise la glycolyse et la production de lactate. Rapidement, une acidose intracellulaire paradoxale s'installe, avec comme conséquence une baisse de la contractilité et donc une baisse du transport artériel en oxygène

Cette grande production de dioxyde de carbone a été observée dans toutes les études expérimentales. Le dioxyde de carbone diffuse rapidement à travers les membranes cellulaires, et il en résulte une acidose hypercapnique intracellulaire qui risque d'altérer les fonctions d'organe [56]. L'augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone diminue également l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et peut, de ce fait, augmenter la délivrance en oxygène aux tissus (effet Bohr). Cet effet bénéfique est contrebalancé par la diminution critique du transport artériel en oxygène induite par la dysfonction cardiaque liée à l'acidose intracellulaire paradoxale secondaire à la perfusion de bicarbonate [57]. De plus, l'administration de bicarbonate, de par l'alcalinisation qu'elle produit, favorise le métabolisme du glucose, amplifiant alors l'hyperlactatémie. Par ailleurs, l'administration de bicarbonate est associée en cas d'acidose lactique transitoire à une réduction du métabolisme oxydatif du lactate [58]. L'administration de bicarbonate diminue la concentration de calcium ionisé qui, comme abordé plus haut, joue un rôle pivot dans la contraction cellulaire [39,59]. Il est donc peu étonnant que les études expérimentales et humaines évaluant les effets du bicarbonate de sodium chez les patients en état de choc présentant une acidose lactique sévère n'aient pas montré d'amélioration de la fonction cardiovasculaire [57,60]. Comme suggéré par Boyd et Walley, tous les effets bénéfiques potentiels du bicarbonate de sodium sont minorés par ces deux mécanismes : diminution du calcium ionisé et acidose paradoxale intracellulaire [59]. En réponse à ces effets délétères, une étude expérimentale a décrit les effets cardiovasculaires d'une thérapie par bicarbonate de sodium, incluant à la fois la prévention de l'augmentation du dioxyde de carbone et la baisse du calcium ionisé dans le cadre d'une acidose lactique

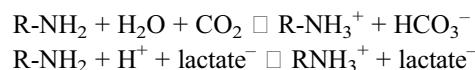
sévère sur choc hémorragique. Le résultat principal était que l'utilisation de bicarbonate de sodium améliorerait les fonctions cardiaque et vasculaire en parallèle de l'augmentation intra- et extracellulaire du pH [39].

À la lumière de ces éléments, l'utilisation de bicarbonate de sodium en traitement d'une acidose lactique sévère lors d'un état de choc pourrait se justifier et faire l'objet d'une étude comparée avec la prise en charge étiologique. La transposition de ces résultats expérimentaux en clinique mériterait des études bien conduites avec une bonne définition des patients pouvant bénéficier de cette stratégie. Néanmoins, la conduite d'un tel travail pourrait être difficile devant une situation clinique qui concerne moins de 6 % des patients admis en réanimation, avec une très grande hétérogénéité dans la cause de l'acidose [8].

### THAM et carbicarb

Devant les effets secondaires du bicarbonate de sodium, d'autres thérapeutiques alcalinisantes ont été développées. Le trishydroxyméthylaminométhane (THAM) et le carbicarb (mélange équimolaire de bicarbonate de sodium et de carbonate de sodium) sont les deux principales molécules développées et testées.

Le THAM tamponne le dioxyde de carbone selon la réaction suivante :



Il diffuse aisément dans l'espace intracellulaire sous forme non ionisée, permettant l'augmentation du pH intracellulaire. En théorie, cet effet pourrait être intéressant ; il est pourtant limité dans le temps en raison d'une excrétion rénale immédiate. Du fait de sa toxicité (hyperkaliémie),

son utilisation est limitée en réanimation, particulièrement en cas d'atteinte rénale avec débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min.

Dans les études expérimentales, la capacité de tamponnement du THAM est comparable à celle du bicarbonate, mais sans génération de dioxyde de carbone [61]. Dans un modèle de cœur isolé perfusé avec du sang à un pH inférieur à 7,0 ; le THAM corrigeait partiellement le pH et améliorait la contraction myocardique ainsi que la relaxation. De façon intéressante, un mélange de bicarbonate de sodium et de THAM semble capable de corriger entièrement le pH et d'améliorer la fonction myocardique tout en prévenant la survenue d'une acidose intracellulaire paradoxale [62]. Les études humaines chez des patients présentant une acidose lactique sévère et évaluant l'efficacité et les effets hémodynamiques du THAM versus d'autres méthodes d'alcalinisation sont méthodologiquement perfectibles. L'étude clinique randomisée la plus récente incluait 18 patients en état d'acidose métabolique modérée (incluant acidose lactique). Les auteurs concluaient à un effet alcalinisant équivalent entre le THAM et le bicarbonate de sodium [63].

Le THAM a cependant également beaucoup d'effets secondaires, à type d'insuffisance hépatique, d'hyperkaliémie, d'hypoglycémie et de nécroses cutanées en cas d'extravasation accidentelle [64]. L'utilisation du THAM est intéressante, mais difficile en pratique courante, notamment du fait de la défaillance rénale fréquemment rencontrée en réanimation.

Le carbicarb a également été développé pour réduire la production de dioxyde de carbone. Cette molécule limite en théorie la diminution du pH intracellulaire. Les études expérimentales chez le chien comparant le carbicarb versus le bicarbonate de sodium ont montré une supériorité du carbicarb en termes d'augmentation du pH intracellulaire et du débit cardiaque [65]. Comme déjà dit précédemment, aucun essai clinique majeur n'a été réalisé en présence de patient avec une acidose lactique sévère.

### Épuration extrarénale

Alors que le bicarbonate de sodium reste une thérapeutique controversée, l'épuration extrarénale (EER) n'est absolument pas discutée en cas d'acidose lactique sévère. Pourtant, il s'agit là aussi d'une méthode d'apport massif de bicarbonate [66].

Comme pour le traitement par bicarbonate de sodium en cas d'acidose lactique sévère, l'EER pourrait être débutée en cas de choc incontrôlé attribué à une acidose lactique concomitante. Deux modalités techniques sont envisageables : l'hémodialyse intermittente (HDI) ou l'hémofiltration veineuse continue (HVVC). Par rapport à l'HDI, l'HVVC corrige le pH plus rapidement. Du fait de l'équilibration en

continue de l'état acide-base, l'HVVC pourrait être préférée à l'HDI [67]. Ce point reste largement un sujet de controverse.

Beaucoup d'études ont comparé l'utilisation de différentes solutions tampons. En condition physiologique, l'acétate et le lactate sont métabolisés en bicarbonate et dioxyde de carbone. Cependant, dans les états de choc, le métabolisme du lactate et de l'acétate est diminué en cas d'atteinte hépatique. Lors d'un état de choc ou en présence d'une défaillance multiorgane (hépatique particulièrement), l'utilisation d'une solution tampon au bicarbonate doit être préférée [68].

Les modalités optimales d'utilisation de l'HVVC ne sont pas clairement définies, en particulier en ce qui concerne la gestion des désordres acidobasiques. Enfin, chez les patients présentant une acidose métabolique peu sévère (principalement non lactique), associée à une atteinte rénale, l'HVVC, prescrite à haut volume par comparaison avec une prescription à volume standard, a des effets similaires sur la correction de l'état acidobasique [69]. Comme suggéré dans la Surviving Sepsis Campaign, une dose de 20 à 25 ml/kg par heure bien respectée est recommandée [7].

En dehors de la normalisation du pH, les effets bénéfiques hémodynamiques éventuels de l'HVVC restent à démontrer. La mesure du pH intracellulaire dans ces conditions thérapeutiques, seule variable réellement intéressante dans la correction d'une acidose lactique associée à un état de choc, n'a pas été étudiée. Finalement, comme pour les options présentées plus haut, aucun argument ne soutient l'intérêt de l'EER comme mesure thérapeutique efficace pour le traitement d'une acidose lactique sévère associée à un état de choc.

### Perspectives thérapeutiques

Comme discuté précédemment, l'alcalinisation n'est pas forcément associée ni à une amélioration des fonctions cellulaires ou hémodynamiques, ni à une amélioration de la survie [18]. Cibler la protéine de régulation ENH (échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) pourrait être une approche innovante dans la prise en charge de l'acidose lactique. L'activation de l'ENH en réponse à une acidose intracellulaire permet l'extrusion d' $\text{H}^+$  aux dépens d'une surcharge calcique et sodique responsable d'une aggravation des lésions d'organe. L'ENH est aussi activé par le stress oxydatif et une grande variété de médiateurs tels que l'angiotensine II, les agents  $\alpha$ -adrénergiques, l'endothéline... Récemment, sur un modèle porcin de choc hypovolémique aggravé par l'administration d'acide lactique, une coadministration de bicarbonate de sodium et de sabiporide, un inhibiteur de l'ENH1, en comparaison de l'administration seule de bicarbonate de sodium, améliorait la fonction cardiovasculaire et l'oxygénation tissulaire, et réduisait l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B et donc la



production de cytokines de l'inflammation [70]. Ces résultats doivent encore être confirmés par d'autres études expérimentales et ensuite chez l'homme.

## Conclusion

Les effets hémodynamiques délétères de l'acidose lactique sont largement suggérés par les études expérimentales mais non confirmés par des essais humains. Le traitement étiologique de la cause de l'acidose lactique reste la pierre angulaire de sa prise en charge. Il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique que l'on puisse recommander pour le traitement symptomatique de l'acidose lactique.

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

## Références

- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A, (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40: 1795–1815
- Morris CG, Low J, (2008) Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia* 63: 294–301
- Kraut JA, Kurtz I, (2006) Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey. *Clin Exp Nephrol* 10: 111–117
- Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Liborio AB, Park M, (2009) Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 37: 2733–2739
- Berger DS, Fellner SK, Robinson KA, Vlasica K, Godoy IE, Shroff SG, (1999) Disparate effects of three types of extracellular acidosis on left ventricular function. *Am J Physiol* 276: H582–H594
- Otter D, Austin C, (2000) Simultaneous monitoring of vascular contractility, intracellular pH and intracellular calcium in isolated rat mesenteric arteries; effects of weak bases. *Exp Physiol* 85: 349–351
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41: 580–637
- Jung B, Rimmel T, Le Goff C, Chanques G, Corne P, Jonquet O, Muller L, Lefrant J-Y, Guervilly C, Papazian L, Allaouchiche B, Jaber S, Group A, (2011) Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care* 15: R238
- Kimmoun A, Novy E, Auchet T, Ducrocq N, Levy B, (2015) Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care* 19: 175
- Doenya-Barak K, Beberashvili I, Marcus R, Efrati S, (2016) Lactic acidosis and severe septic shock in metformin users: a cohort study. *Crit Care* 20: 10
- Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR, (2010) Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock* 33: 113–122
- Levy B, (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12: 315–321
- Suetrong B, Walley KR, (2016) Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management. *Chest* 149: 252–261
- Richter EA, Kiens B, Saltin B, Christensen NJ, Savard G, (1988) Skeletal muscle glucose uptake during dynamic exercise in humans: role of muscle mass. *Am J Physiol* 254: E555–E561
- Levrault J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D, (1998) Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1021–1026
- Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R, (2014) Stress hyperlactatemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2: 339–347
- Bröer S, Schneider HP, Bröer A, Rahman B, Hamprecht B, Deitmer JW, (1998) Characterization of the monocarboxylate transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes by changes in cytosolic pH. *Biochem J* 333: 167–174
- Kraut JA, Madias NE, (2015) Lactic acidosis. *N Engl J Med* 372: 1078–1079
- Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, Gorrasi J, Borotto E, Porta F, Takala J, Bracht H, Shaw S, Lepper PM, Jakob SM, (2012) Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 56: 846–859
- Crampin EJ, Smith NP, Langham AE, Clayton RH, Orchard CH, (2006) Acidosis in models of cardiac ventricular myocytes. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 364: 1171–1186
- Choi HS, Trafford AW, Orchard CH, Eisner DA, (2000) The effect of acidosis on systolic  $Ca^{2+}$  and sarcoplasmic reticulum calcium content in isolated rat ventricular myocytes. *J Physiol* 529: 661–668
- Sikes PJ, Zhao P, Maass DL, White J, Horton JW, (2005) Sodium/hydrogen exchange activity in sepsis and in sepsis complicated by previous injury:  $^{31}P$  and  $^{23}Na$  NMR study. *Crit Care Med* 33: 605–615
- Wu LL, Tang C, Dong LW, Liu MS, (2002) Altered phospholamban-calcium ATPase interaction in cardiac sarcoplasmic reticulum during the progression of sepsis. *Shock* 17: 389–393
- Wu D, Kraut JA, (2011) Potential role of NHE1 (sodium-hydrogen exchanger 1) in the cellular dysfunction of lactic acidosis: implications for treatment. *Am J Kidney Dis* 57: 781–787
- Kapur S, Wasserstrom JA, Kelly JE, Kadish AH, Aistrup GL, (2009) Acidosis and ischemia increase cellular  $Ca^{2+}$  transient alternans and repolarization alternans susceptibility in the intact rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296: H1491–H1512
- Ming MJ, Hu D, Chen HS, Liu LM, Nan X, Hua CH, Lu RQ, (2000) Effect of MCI-154, a calcium sensitizer, on calcium sensitivity of myocardial fibers in endotoxic shock rats. *Shock* 14: 652–656
- Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, Schmitto JD, Gummert J, Quintel M, Bauer M, Maier LS, Sossalla S, (2012) Mild metabolic acidosis impairs the  $\beta$ -adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care* 16: R153
- Graham RM, Frazier DP, Thompson JW, Haliko S, Li H, Wasserlauf BJ, Spiga MG, Bishopric NH, Webster KA, (2004) A unique pathway of cardiac myocyte death caused by hypoxia-acidosis. *J Exp Biol* 207: 3189–3200

29. Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, Webster KA, (2002) Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 12825–12830
30. Kumar S, Kassekert S, Kostin S, Abdallah Y, Schafer C, Kaminski A, Reusch HP, Piper HM, Steinhoff G, Ladilov Y, (2007) Ischemic acidosis causes apoptosis in coronary endothelial cells through activation of caspase-12. *Cardiovasc Res* 73: 172–180
31. Marsh JD, Margolis TI, Kim D, (1988) Mechanism of diminished contractile response to catecholamines during acidosis. *Am J Physiol* 254: H20–H27
32. Ives SJ, Andtbacka RHI, Noyes RD, Morgan RG, Gifford JR, Park SY, Symons JD, Richardson RS, (2013)  $\alpha$ 1-adrenergic responsiveness in human skeletal muscle feed arteries: the impact of reducing extracellular pH. *Exp Physiol* 98: 256–267
33. Kuo JH, Chen SJ, Shih CC, Lue WM, Wu CC, (2009) Abnormal activation of potassium channels in aortic smooth muscle of rats with peritonitis-induced septic shock. *Shock* 32: 74–79
34. Fernandes D, Assreuy J, (2008) Nitric oxide and vascular reactivity in sepsis. *Shock* 30: 10–13
35. Aalkjaer C, Peng HL, (1997) pH and smooth muscle. *Acta Physiol Scand* 161: 557–566
36. Boedtker E, Praetorius J, Aalkjaer C, (2006) NBCn1 (slc4a7) mediates the  $\text{Na}^+$ -dependent bicarbonate transport important for regulation of intracellular pH in mouse vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 98: 515–523
37. Little PJ, Neylon CB, Farrelly CA, Weissberg PL, Cragoe EJ, Bobik A, (1995) Intracellular pH in vascular smooth muscle: regulation by sodium-hydrogen exchange and multiple sodium dependent  $\text{HCO}_3^-$  mechanisms. *Cardiovasc Res* 29: 239–246
38. Weil MH, Houle DB, Brown EB, Campbell GS, Heath C, (1958) Vasopressor agents; influence of acidosis on cardiac and vascular responsiveness. *Calif Med* 88: 437–440
39. Kimmoun A, Ducrocq N, Sennoun N, Issa K, Strub C, Escanyé JM, Leclerc S, Levy B, (2014) Efficient extra- and intracellular alkalization improves cardiovascular functions in severe lactic acidosis induced by hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 120: 926–934
40. Hagiya K, Takahashi H, Isaka Y, Inomata S, Tanaka M, (2013) Influence of acidosis on cardiotonic effects of colforsin and epinephrine: a dose-response study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 27: 925–932
41. McCaul CL, McNamara P, Engelberts D, Slorach C, Hornberger LK, Kavanagh BP, (2006) The effect of global hypoxia on myocardial function after successful cardiopulmonary resuscitation in a laboratory model. *Resuscitation* 68: 267–275
42. Toller W, Wolkart G, Stranz C, Metzler H, Brunner F, (2005) Contractile action of levosimendan and epinephrine during acidosis. *Eur J Pharmacol* 507: 199–209
43. McCaul CL, McNamara P, Engelberts D, Slorach C, Hornberger LK, Kavanagh BP, (2006) The effect of global hypoxia on myocardial function after successful cardiopulmonary resuscitation in a laboratory model. *Resuscitation* 68: 267–275
44. Toller W, Wolkart G, Stranz C, Metzler H, Brunner F, (2005) Contractile action of levosimendan and epinephrine during acidosis. *Eur J Pharmacol* 507: 199–209
45. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ, (1994) Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 330: 235–241
46. Gardner JP, Diecke FP, (1988) Influence of pH on isometric force development and relaxation in skinned vascular smooth muscle. *Pflügers Arch* 412: 231–239
47. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL, (1972) The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1: 375–389
48. Fujita M, Asanuma H, Hirata A, Wakeno M, Takahama H, Sasaki H, Kim J, Takashima S, Tsukamoto O, Minamino T, Shinozaki Y, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M, (2007) Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H2004–H2008
49. Steenbergen C, Deleew G, Rich T, Williamson JR, (1977) Effects of acidosis and ischemia on contractility and intracellular pH of rat heart. *Circ Res* 41: 849–858
50. Gabig TG, Bearman SI, Babior BM, (1979) Effects of oxygen tension and pH on the respiratory burst of human neutrophils. *Blood* 53: 1133–1139
51. Kin H, Zatta AJ, Lofye MT, Amerson BS, Halkos ME, Kerendi F, Zhao Z-Q, Guyton RA, Headrick JP, Vinten-Johansen J, (2005) Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovasc Res* 67: 124–133
52. Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV, (2004) Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 44: 1103–1110
53. Velissaris D, Karamouzou V, Ktenopoulos N, Pierrakos C, Karanikolas M, (2015) The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract* 2015: 605830
54. Siegel G, Emden J, Wenzel K, Mironneau J, Stock G, (1992) Potassium channel activation in vascular smooth muscle. *Adv Exp Med Biol* 311: 53–72
55. Jennings RB, Reimer KA, Steenbergen C, Schaper J, (1989) Total ischemia III: effect of inhibition of anaerobic glycolysis. *J Mol Cell Cardiol* 21: 37–54
56. Wilson RF, Spencer AR, Tyburski JG, Dolman H, Zimmerman LH, (2013) Bicarbonate therapy in severely acidotic trauma patients increases mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 74: 45–50; discussion 50
57. Rhee KH, Toro LO, McDonald GG, Nunnally RL, Levin DL, (1993) Carbicarb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis. Effect on arterial blood gases, lactate concentrations, hemodynamic variables, and myocardial intracellular pH. *Chest* 104: 913–918
58. Valenza F, Pizzocri M, Salice V, Chevillard G, Fossali T, Coppola S, Froio S, Polli F, Gatti S, Fortunato F, Comi GP, Gattinoni L, (2012) Sodium bicarbonate treatment during transient or sustained lactic acidemia in normoxic and normotensive rats. *PLoS One* 7: e46035
59. Boyd JH, Walley KR, (2008) Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock? *Curr Opin Crit Care* 14: 379–383
60. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F, (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19: 1352–1356
61. Moon PF, Gabor L, Glead RD, Erb HN, (1997) Acid-base, metabolic, and hemodynamic effects of sodium bicarbonate or tromethamine administration in anesthetized dogs with experimentally induced metabolic acidosis. *Am J Vet Res* 58: 771–776
62. Sirieix D, Delayance S, Paris M, Massonnet-Castel S, Carpentier A, Baron JF, (1997) Tris-hydroxymethyl aminomethane and sodium bicarbonate to buffer metabolic acidosis in an isolated heart model. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 957–963
63. Hoste EA, Colpaert K, Vanholder RC, Lameire NH, De Waele JJ, Blot SI, Colardyn FA, (2005) Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *J Nephrol* 18: 303–307

64. Adrogue HJ, Madias NE, (1998) Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med* 338: 26–34
65. Bersin RM, Arieff AI, (1988) Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 77: 227–233
66. Allegretti AS, Flythe JE, Benda V, Robinson ES, Charytan DM, (2015) The effect of bicarbonate administration via continuous venovenous hemofiltration on acid-base parameters in ventilated patients. *Biomed Res Int* 2015: 901590
67. Uchino S, Bellomo R, Ronco C, (2001) Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance. *Intensive Care Med* 27: 1037–1043
68. Naka T, Bellomo R, (2004) Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit — the role of renal replacement therapy. *Crit Care* 8: 108–114
69. Bellomo R, Lipcsey M, Calzavacca P, Haase M, Haase-Fielitz A, Licari E, Tee A, Cole L, Cass A, Finfer S, Gallagher M, Lee J, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Scheinkestel C; Group RSlACT, (2013) Early acid-base and blood pressure effects of continuous renal replacement therapy intensity in patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 39: 429–436
70. Lin X, More AS, Kraut JA, Wu D, (2015) Interaction of sodium bicarbonate and  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger inhibition in the treatment of acute metabolic acidosis in pigs. *Crit Care Med* 43: e160–169