Acidose métabolique

Audrey De Jong¹, Joris Pensier¹, Boris Jung², Fouad Belafia¹, Gérald Chanques¹, Samir Jaber¹

1. PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM, CNRS, CHU Montpellier ; hôpital Saint-Éloi, département d'anesthésie-réanimation, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex, France
2. CHU Lapeyronie, service de réanimation médicale, route de Ganges, 34295 Montpellier cedex, France

Correspondance :

Samir Jaber, PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM, CNRS, CHU Montpellier ; hôpital Saint-Éloi, département d'anesthésie-réanimation, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex, France.
s-jaber@chu-montpellier.fr

Mots clés

Acidose
Métabolique
Insuffisance rénale aiguë
Épuration extrarénale
Réanimation
Mortalité

Keywords

Acidosis
Metabolic
Acute renal failure
Extra-renal replacement
therapy
Intensive care units
ICU
Mortality

■ Résumé

L'acidose métabolique (définie généralement par une concentration plasmatique en bicarbonate inférieure à 20 mmol/L) est observée chez 12 à 42 % des patients hospitalisés en structures de soins critiques. Lorsque l'acidémie (définie par un pH sanguin inférieur ou égal à 7,38) est sévère (pH inférieur à 7,20), elle est associée à une mortalité de 50 à 60 %. Le traitement étiologique prime dans la prise en charge de l'acidose métabolique, mais peut s'avérer insuffisant pour corriger le pH. Le traitement symptomatique de l'acidose métabolique a été évalué dans peu d'études prospectives bien menées. Le traitement par bicarbonate de sodium a montré une diminution de la mortalité et des défaillances d'organes chez les patients en acidose métabolique sévère avec une insuffisance rénale aiguë modérée à sévère. Le recours au bicarbonate de sodium pourrait diminuer la nécessité d'épuration extrarénale chez les patients en acidose métabolique sévère.

■ Summary

Metabolic acidosis

Metabolic acidosis (generally defined as a plasma concentration of bicarbonate less than 20 mmol/L) is observed in 12 to 42% of patients hospitalised in critical care structures. When the acidaemia (defined by a pH blood less than or equal to 7.38) is severe (pH less than 7.20), it is associated with 50 to 60% mortality. Aetiological treatment is the first treatment of metabolic acidosis, but may not be sufficient to correct the pH. Symptomatic treatment of metabolic acidosis has been evaluated in few prospective well-conducted studies. Treatment with sodium bicarbonate has shown a decrease in mortality and organ failure in patients with severe metabolic acidosis with moderate to severe acute renal failure. The use of sodium bicarbonate could reduce the need for extra-renal replacement therapy in patients with severe metabolic acidosis.

Introduction

L'acidose métabolique est définie dans le modèle de Henderson-Hasselbach par une diminution de la concentration plasmatique en bicarbonate, en dessous de $20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ [1]. D'après la méthode dite « de Stewart », l'acidose métabolique se définit plutôt soit par un déséquilibre entre la concentration plasmatique des cations forts et des anions forts (avec une différence d'ions forts diminuée), soit par un excès d'acides faibles non volatiles (exemple : hyperalbuminémie) [2].

Que l'on utilise l'un ou l'autre des modèles, l'acidose métabolique est à différencier de l'acidémie, qui se définit par un pH sanguin inférieur ou égal à 7,38 [3]. L'acidémie est dite sévère lorsque le pH est inférieur ou égal à 7,20 [4].

L'acidose métabolique est fréquemment associée à des dysfonctions d'organes, notamment pulmonaire, par augmentation compensatrice de la demande ventilatoire [5]. Une défaillance cardiovasculaire peut également survenir [6]. L'acidose métabolique est par ailleurs observée chez 12 à 42 % des patients hospitalisés en structures de soins critiques [7]. Lorsque l'acidémie est sévère, l'acidose métabolique est associée à une mortalité en réanimation très élevée, de 50 à 60 % [7,8].

Si le traitement étiologique est l'urgence et le traitement de référence, le traitement symptomatique de l'acidose métabolique par bicarbonate de sodium, ou par épuration extrarénale, est depuis longtemps au cœur d'un intense débat [9].

Dans cette conférence d'actualisation, nous étudierons à la lumière des études récentes les conséquences de l'acidose métabolique chez les patients de soins critiques, les traitements étiologiques possibles dans les situations où ils existent et la place du traitement symptomatique de l'acidose métabolique par bicarbonate de sodium et par épuration extrarénale.

Conséquences de l'acidémie aiguë en soins critiques

La survenue en situation aiguë d'une acidémie a des répercussions sur le fonctionnement de nombreux organes.

Au niveau cardiovasculaire, l'acidémie diminue la contractilité myocardique et le débit cardiaque, notamment si le pH est inférieur à 7,20 [10]. La compliance et l'inotropisme s'en trouvent altérés. L'acidémie favorise la survenue de troubles du rythme cardiaque [11]. De plus, l'acidémie diminue la contractilité vasculaire [12] et la réponse aux catécholamines [13], par exemple en altérant l'affinité de la noradrénaline pour ses récepteurs [14].

Au niveau respiratoire, l'acidose métabolique augmente la demande ventilatoire et peut être à l'origine de défaillances respiratoires [5]. En outre, l'acidémie diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (effet Bohr) [15]. En effet, l'acidémie se traduit par une augmentation de la pression partielle en CO_2 : le couple bicarbonate/acide carbonique tamponne les

protons surnuméraires.

Le CO_2 ayant une affinité importante pour l'hémoglobine réduite, la courbe de dissociation de l'hémoglobine est translatée vers la droite en cas d'acidémie. Il est cependant à noter que l'acidémie au sein des tissus promeut la libération de l'oxygène au contact des cellules [16], ce qui pourrait compenser la baisse du transport artériel en oxygène, conséquence de la baisse du débit cardiaque et de la saturation artérielle en oxygène [11].

Au niveau neurologique, l'acidémie provoque de faibles variations de pH intracérébral et dans le liquide céphalo-rachidien [11]. Ces faibles variations suffisent cependant à induire des altérations cognitives et des syndromes confusionnels [5].

L'acidémie a également de nombreux effets délétères sur le système immunitaire [17,18]. En situation d'acidose, le chimiotactisme est diminué [19]. Elle cause une anergie des lymphocytes T CD8^+ , avec une baisse de leur activité cytolytique et de leur sécrétion cytokinique [20], ainsi qu'une baisse globale de la fonction des lymphocytes *Natural Killer* [21]. Si l'acidémie se maintient, elle est responsable d'une apoptose des lymphocytes T. La phagocytose des bactéries opsonisées par les polynucléaires neutrophiles est diminuée pour un pH à 7,20 [19]. L'activité globale des macrophages est également diminuée par l'acidémie [22]. En revanche, l'acidémie favorise l'activation du complément, particulièrement de C5 et de C6 [23].

Au niveau cellulaire, une baisse du pH intracellulaire a pour conséquences principales une accumulation intracellulaire de sodium à l'origine d'un gonflement cellulaire, une augmentation de la concentration calcique cytosolique et une réduction de l'activité énergétique par inhibition de la glycolyse [11].

Prise en charge thérapeutique de l'acidose métabolique

La stratégie diagnostique devant une acidose métabolique est rappelée dans la *figure 1*. L'acidose métabolique est le plus souvent un marqueur de gravité associé à la pathologie causale [11,16]. Comme pour la plupart des symptômes et syndromes du patient critique, la prise en charge étiologique doit prévaloir sur le traitement symptomatique [14]. Dans un certain nombre de situations, ce traitement étiologique existe.

En cas de pertes digestives, le traitement de la diarrhée et de son origine, ou le traitement de la fistule digestive doivent être considérés [5].

L'insulinothérapie doit être précoce et prolongée en cas d'acidocétose diabétique [24,25].

Le traitement étiologique d'une insuffisance rénale aiguë doit être privilégié.

FIGURE 1

Algorithme pour le diagnostic positif et étiologique d'une acidose métabolique.

Dans l'approche de Stewart, l'équilibre acido-basique repose sur la dissociation des molécules d'eau qui dépend de trois variables indépendantes : la PaCO_2 , la *Strong Ion Difference* (SID apparent [SID app]) et la somme des acides faibles non volatiles (Atot) [2,69]. $\text{SID app} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}_2^+ + \text{Mg}_2^+ - \text{Cl}^- / \text{Atot} = [\text{Alb}^- \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + [\text{Pi}^- \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)]$.

On définit le SID efficace : $\text{SID eff} = \text{HCO}_3^- + \text{Alb}^- + \text{Pi}^- = \text{HCO}_3^- + \text{Atot}$.

L'approche des anomalies acido-basiques métaboliques nécessite de calculer le Strong Ion Gap (SIG) [2]. $\text{SIG} = \text{SID app} - \text{SID eff}$.

À l'état physiologique, le SIG est nul.

Un SIG négatif signifie la présence d'anions indosés et donc d'une acidose métabolique. Si la concentration totale des cations devient inférieure à celle des anions, l'électroneutralité devant être respectée, les molécules d'eau vont se dissocier, libérant des ions H^+ [70].

À l'inverse, un SIG positif traduit soit une diminution des anions, soit une augmentation des cations. Il y a alors augmentation de la libération des ions OH^- entraînant une alcalose [70].

L'antibiothérapie et/ou l'optimisation hémodynamique d'une acidose lactique sur choc septique ou choc hypovolémique sont prioritaires [4].

L'arrêt d'une cause iatrogène d'acidose métabolique (acétazolamide, acidose lactique sur metformine) est essentiel [5].

Dans de nombreuses situations cependant, le traitement étiologique est impossible, d'action lente ou d'amplitude insuffisante [26]. La question de la mise en place d'un traitement symptomatique de l'acidose métabolique se pose alors [14], et des données efficaces à ce sujet sont maintenant disponibles.

Place du traitement symptomatique de l'acidose métabolique

L'utilisation de bicarbonate de sodium ou le recours à l'épuration extra-rénale afin de corriger une acidose métabolique sont deux interventions largement répandues parmi les réanimateurs et les néphrologues [27].

Cependant, en dehors de quelques indications consensuelles, le recours à ces techniques reste dans une large part des cas débattus. Si pendant longtemps aucune étude prospective de

grande envergure ne s'était emparée de ces questions, certaines études récentes commencent à combler cette absence.

Bicarbonate de sodium

Le bicarbonate de sodium est efficace pour corriger une acidémie [2]. Cependant, il y a peu de données concernant l'efficacité du bicarbonate de sodium à prévenir les conséquences néfastes de l'acidose (tableau I) [28,29]. Dans le modèle de Henderson-Hasselbach, c'est l'apport de bicarbonates qui est responsable de l'alcalinisation, tandis que dans le modèle de Stewart, c'est l'apport d'un cation fort, le sodium, sans apport conjoint d'un anion fort qui est responsable de l'effet sur le pH. En dépit des nombreuses conséquences physiopathologiques de l'acidémie sur le fonctionnement de l'organisme, le traitement symptomatique de l'acidose pourrait également être associé à des effets indésirables, ce qui fait débattre le recours au bicarbonate de sodium (tableau II).

Le bicarbonate de sodium peut être à l'origine de troubles ioniques, notamment d'hypokaliémie [26], d'hypernatrémie [26], mais également d'hypocalcémie ionisée [1], avec un

TABLEAU I

Avantages théoriques de la correction d'une acidose métabolique par bicarbonate de sodium et études chez l'humain

Avantages théoriques	Études chez l'humain [26,28]
Augmentation des troubles ioniques	Pas d'amélioration du débit cardiaque
Amélioration de la réponse aux catécholamines	Pas de données
Diminution de la détresse respiratoire chez le patient en ventilation spontanée	Pas de données
Diminution de la confusion	Pas de données
Amélioration du fonctionnement du système immunitaire	Pas de données
Diminution du recours à l'épuration extrarénale	Diminution de 30 % du recours à la dialyse

TABLEAU II

Inconvénients théoriques de la correction d'une acidose métabolique par bicarbonate de sodium et études chez l'humain

Inconvénients théoriques	Études chez l'humain [26,29,35,37]
Troubles ioniques	Pas plus d'hypokaliémie Moins d'hyperkaliémie (32 % vs 49 %) Plus d'hypocalcémie (24 % vs 15 %) Plus d'hypermnatrémie (49 % vs 29 %)
Alcalose métabolique	Plus d'alcalose métabolique (16 % vs 9 %)
Aggravation d'une hyperlactatémie	Pas de différence de lactatémie
Hypercapnie	Augmentation de la PaCO ₂ chez le volontaire sain, non retrouvée dans deux études sur le patient de réanimation
Acidose intracellulaire paradoxale	Au contraire, pH intracellulaire plus élevé après perfusion de bicarbonate chez des volontaires sains en acidose lactique suite à un effort
Diminution de l'oxygénation tissulaire	Pas de différence d'oxygénation tissulaire

risque d'altération de la contraction cardiaque. La surcharge hydrosodée est également une complication possible du bicarbonate de sodium, et ce d'autant plus lorsqu'il est très concentré [9]. Certaines études sur cellules suggèrent que l'alcalinisation du milieu extra-cellulaire peut entraîner une acidose intracellulaire paradoxale secondaire à la diffusion passive d'acide carbonique à travers la membrane cellulaire [30-32]. De plus, l'alcalinisation par bicarbonate de sodium pourrait ralentir la

clairance hépatique du lactate, augmenter la production cellulaire de lactate par stimulation de la glycolyse [33], et donc majorer une hyperlactatémie [34]. Cependant, dans une étude chez le volontaire sain exposé à une acidose lactique d'effort, la perfusion de bicarbonate de sodium était au contraire associée à un pH intracellulaire plus élevé et à une lactatémie similaire, en comparaison du volontaire sain n'ayant pas reçu de bicarbonate de sodium, et ce malgré une PaCO₂ plus élevée après la perfusion de bicarbonate de sodium [35]. En outre, comme détaillé auparavant, l'acidose permet une libération accrue d'oxygène au contact des tissus. L'infusion rapide de bicarbonate pourrait être associée à une diminution de la disponibilité de l'oxygène au niveau des tissus [36]. Cependant, dans une étude incluant 10 patients en acidose métabolique lactique, aucune modification de l'oxygénation tissulaire ni de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène n'a été mise en évidence [37]. Certaines situations sont des indications relativement consensuelles de recours au bicarbonate de sodium, malgré l'absence de preuves fortes et l'absence d'essais cliniques prospectifs :

- les pertes digestives ou rénales de bicarbonate de sodium (acidose métabolique à trou anionique normal avec trou anionique urinaire négatif) [1,3] ;
- l'intoxication aux salicylés, afin d'induire une alcalémie permettant de limiter le passage du salicylate dans le système nerveux central et une alcalinisation des urines favorisant l'excrétion rénale du salicylate [38,39]. Une étude observationnelle ancienne suggérait que l'alcalinisation simple permettait d'obtenir une excrétion rénale équivalente, voire plus importante du salicylate que la diurèse forcée [40].

Au contraire, d'autres situations cliniques sont des non-indications relativement consensuelles également. À nouveau cependant, peu d'essais cliniques prospectifs bien menés ont été réalisés :

- l'acidocétose diabétique est généralement reconnue comme une non-indication au bicarbonate de sodium, du fait de l'existence d'un traitement étiologique d'action rapide

(l'insulinothérapie) et de la majoration du risque d'hypokaliémie en cas d'administration de bicarbonate de sodium [41,42]. Une étude monocentrique rétrospective de 2013 ne retrouvait pas de différence en termes de rapidité de correction du pH et de durée de séjour en soins critiques entre les patients qui avaient reçu du bicarbonate de sodium et les autres [42] ;

- l'arrêt cardiaque (en dehors des situations d'hyperkaliémie et d'intoxication aux stabilisants de membrane) est une des rares situations qui a fait l'objet d'un essai contrôlé randomisé prospectif en double aveugle [43]. Cet essai ne retrouvait pas d'amélioration de la survie à l'arrivée à l'hôpital chez les patients ayant reçu du bicarbonate de sodium en préhospitalier. Cet essai faisait suite à des études rétrospectives contradictoires, dont certaines trouvaient une association entre le bicarbonate de sodium et la récupération d'une activité cardiaque spontanée, tandis que d'autres retrouvaient une moindre survie hospitalière [44-48].

Cependant, ces étiologies ne couvrent qu'une minorité des situations d'acidose métabolique en soins critiques [7]. L'acidose métabolique accompagnant les états de choc est souvent multifactorielle, hyperlactatémie et insuffisance rénale étant au premier plan, une perte de bicarbonates associée pouvant être également observée [5,7]. Plusieurs études observationnelles rétrospectives monocentriques [49-51] ou prospectives multicentriques [7] n'ont pas permis de conclure quant à la place du bicarbonate de sodium.

C'est dans ce contexte que l'étude française multicentrique prospective randomisée contrôlée BICAR-ICU a été réalisée [26]. Elle a inclus 400 patients ($\text{pH} \leq 7,20$, bicarbonatémie $\leq 20 \text{ mmol/L}$ et $\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$ et lactatémie $> 2 \text{ mmol/L}$ ou score SOFA > 4) et comparé l'administration de bicarbonate de sodium à 4,2 % jusqu'à un $\text{pH} \geq 7,30$ à l'absence d'administration de bicarbonate de sodium sur la survenue d'un critère de jugement principal composite (mortalité à J28 et/ou présence d'au moins une défaillance d'organe à J7 selon le score SOFA).

Notre équipe a rapporté l'absence d'effet de l'alcalinisation (71 % des patients du bras contrôle et 66 % des patients du bras bicarbonate atteignant le critère composite, estimation de la différence absolue : $-5,5 \%$ [IC à 95 % $-15,2 \%$ à $4,2 \%$], $p = 0,24$). La probabilité de survie à J28 était de 46 % [IC à 95 % 40 % à 54 %] dans le groupe contrôle et de 55 % [IC à 95 % 49 % à 63 %] ; $p = 0,09$ dans le groupe bicarbonate.

Cependant, dans la strate de randomisation définie a priori « insuffisance rénale aiguë-AKIN 2-3 », 74 (82 %) des 90 patients du groupe contrôle et 64 (70 %) des 92 patients du groupe bicarbonate atteignaient le critère de jugement composite (estimation de la différence absolue : $-12,3 \%$, IC à 95 % $-26,0 \%$ à $-0,1 \%$; $p = 0,0462$). La probabilité de survie à J28 était de 46 % [IC à 95 % 35 % à 55 %] dans le groupe contrôle et 63 % [IC à 95 % 52 % à 72 %] dans le groupe bicarbonate ($p = 0,0283$). Ces résultats étaient confirmés en analyse multivariée. Dans la

population générale et la strate « insuffisance rénale aiguë », les patients randomisés dans le bras « contrôle » étaient plus souvent et longtemps dialysés que les patients du bras « bicarbonate » (52 % de recours à la dialyse dans le bras contrôle vs 35 % dans le bras bicarbonate, $p < 0,001$).

En l'état actuel, il semble donc licite de proposer une correction symptomatique de l'acidose métabolique chez les patients en acidose métabolique profonde ($\text{pH} < 7,20$) ayant une insuffisance rénale aiguë modérée à sévère [3,9,26]. L'étude BICAR-ICU 2, dont les inclusions sont en cours, s'intéresse spécifiquement à cette situation clinique, afin d'essayer de mettre en évidence une différence de mortalité à J90.

Aucune recommandation ne peut cependant pour le moment s'appliquer aux acidoses métaboliques sans insuffisance rénale aiguë.

Épuration extrarénale

L'épuration extrarénale est une technique invasive qui comporte un nombre non négligeable de complications [52,53]. Son utilité comme traitement étiologique dans certaines intoxications sévères (metformine [54,55], méthanol, éthylène glycol [56-58], acide salicylique [39]) est bien définie.

En revanche, la place de l'épuration extrarénale dans la prise en charge symptomatique de l'acidose métabolique est complexe à définir. Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude contrôlée randomisée comparant l'épuration extrarénale à son absence, lors d'une acidose métabolique sévère. Selon un sondage réalisé via la Société européenne de médecine intensive (SEMI), l'acidose métabolique est un critère d'initiation de l'EER pour 74 % des réanimateurs [59].

Parmi 11 essais contrôlés randomisés [60-68] comparant l'épuration extrarénale précoce à l'épuration extrarénale tardive dans l'insuffisance rénale aiguë, l'acidose métabolique était considérée comme une indication formelle à l'épuration extrarénale tardive dans 8 études [61-68]. Le pH seuil retenu en général dans ces études oscillait entre 7,15 et 7,20.

L'étude BICAR-ICU [26] considérait un $\text{pH} < 7,20$ à 24 heures de prise en charge comme un critère d'épuration extrarénale. L'utilisation du bicarbonate de sodium permettait dans ces conditions de réduire le recours à l'épuration extrarénale (52 % de recours à la dialyse dans le bras contrôle vs 35 % dans le bras bicarbonate, $p < 0,001$).

Ainsi, en l'absence d'essai ayant étudié spécifiquement la question, aucune recommandation forte ne peut être émise concernant l'utilisation de l'épuration extrarénale dans le traitement symptomatique de l'acidose métabolique. Mais si, comme 74 % des réanimateurs européens [59], on considère l'acidose métabolique comme un critère d'épuration extrarénale, l'utilisation de bicarbonate de sodium permet de diminuer le recours à l'épuration extrarénale [26].

Conclusion

L'acidose métabolique est associée à des conséquences néfastes sur de nombreuses fonctions de l'organisme : cardiovasculaires et hémodynamiques, respiratoires, immunitaires et cellulaires. Le traitement symptomatique de l'acidose métabolique a été soumis à controverse, pouvant permettre une meilleure stabilité hémodynamique et une meilleure efficacité des amines, mais également être responsable de troubles hydro-électrolytiques. La plupart des études nourissant ce débat restent anciennes. Elles ont pour beaucoup été réalisées *in vitro*, chez l'animal, ou sur un nombre restreint de volontaires sains. En premier lieu, une prise en charge optimale d'une acidose métabolique nécessite un diagnostic étiologique adéquat. Dans la plupart des situations cependant, l'acidose métabolique de réanimation est un processus multifactoriel mettant en jeu simultanément acidose lactique, insuffisance rénale aiguë et

pertes de bases. Le traitement étiologique peut alors ne pas s'avérer suffisant pour corriger le pH. La question du recours à un traitement symptomatique, bicarbonate de sodium ou épuration extrarénale, se pose alors.

L'essai clinique contrôlé randomisé multicentrique BICAR-ICU a noté une mortalité et un nombre de défaillances d'organes plus faible lorsqu'une acidose sévère (pH < 7,20) était corrigée par du bicarbonate de sodium chez la strate des patients en insuffisance rénale aiguë. Chez ces patients, la correction symptomatique par bicarbonate de sodium peut avoir un intérêt. De plus, chez tous les patients, le recours au bicarbonate de sodium peut permettre de surseoir à l'épuration extrarénale.

Déclaration de liens d'intérêts : Pr Jaber déclare des paiements en qualité de consultant de Dräger, Medtronic, Baxter, Fresenius Medical et Fisher & Paykel. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(10):589-601.
- [2] Fenclová J, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2246-51.
- [3] Jung B, Martinez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care* 2019;9(1):92.
- [4] Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371(24):2309-19.
- [5] Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(5):274-85.
- [6] Kimmoun A, Novy E, Auchet T, Ducrocq N, Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care* 2015;19(1):175.
- [7] Jung B, Rimmelée T, Le Goff C, Chanques G, Corne P, Jonquet O, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multicenter study. *Crit Care* 2011;15(5):R238.
- [8] Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27(1):74-83.
- [9] Jung B, Jaber S. The Janus faces of bicarbonate therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 2020;46(3):516-8.
- [10] Berger DS, Fellner SK, Robinson KA, Vlasica K, Godoy IE, Shroff SG. Disparate effects of three types of extracellular acidosis on left ventricular function. *Am J Physiol* 1999;276(2):H582-94.
- [11] Forni LG, Hodgson LE, Selby NM. The Janus faces of bicarbonate therapy in the ICU: not sure! *Intensive Care Med* 2020;46(3):522-4.
- [12] Otter D, Austin C. Simultaneous monitoring of vascular contractility, intracellular pH and intracellular calcium in isolated rat mesenteric arteries: effects of weak bases. *Exp Physiol* 2000;85(3):349-51.
- [13] Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 2010;36(12):2019-29.
- [14] Jaber S, Jung B. Time to treat metabolic acidosis in ICU with sodium bicarbonate? Maybe. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37(6):499-500.
- [15] Bohr CHK, Krogh A. Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. *Skand Arch Physiol* 1904;16:402-12.
- [16] Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008;101(2):141-50.
- [17] Damgaci S, Ibrahim-Hashim A, Enriquez-Navas PM, Pilon-Thomas S, Guvenis A, Gillies RJ. Hypoxia and acidosis: immune suppressors and therapeutic targets. *Immunology* 2018;154(3):354-62.
- [18] Lardner A. The effects of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol* 2001;69(4):522-30.
- [19] Leblebicioglu B, Lim JS, Cario AC, Beck FM, Walters JD. pH changes observed in the inflamed gingival crevice modulate human polymorphonuclear leukocyte activation *in vitro*. *J Periodontol* 1996;67(5):472-7.
- [20] Calcinotto A, Filipazzi P, Griotti M, Iero M, De Milito A, Ricupito A, et al. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumour-infiltrating T lymphocytes. *Cancer Res* 2012;72(11):2746-2756.
- [21] Severin TMB, Giese G, Uhl B, Wolf B, Hauschildt S, Kreutz W. pH-dependent LAK cell cytotoxicity. *Tumour Biol* 1994;15:304-10.
- [22] Bidani AW, Saggi SJ, Heming TA. Evidence for pH sensitivity of tumour necrosis factor- α release by alveolar macrophage. *Lung* 1988;176:111-21.
- [23] Hammer CHG, Gresham HD, Shin ML. Activation of the fifth and sixth components of the human complement system: C6 dependent cleavage of C5 in acid and the formation of a biomolecularly complex, C5,6. *J Immunol* 1983;131:892-8.
- [24] Karoli R, Fatima J, Salman T, Sandhu S, Shankar R. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: role of insulin analogs. *Indian J Pharmacol* 2011;43(4):398-401.
- [25] Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, Cuervo R, Park L, Freire AX, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117(5):291-6.
- [26] Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised

- controlled, phase 3 trial. *Lancet (Lond Engl)* 2018;392(10141):31-40.
- [27] Kraut JA, Kurtz I. 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* 2006;10:111-7.
- [28] Cooper DJ. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990;112(7):492.
- [29] Zhang Z, Zhu C, Mo L, Hong Y. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 2018;44(11):1888-95.
- [30] Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet (Lond Engl)* 1990;335(8700):1243-6.
- [31] Levraut J, Labib Y, Chave S, Payan P, Raucoules-Aime M, Grimaud D. Effect of sodium bicarbonate on intracellular pH under different buffering conditions. *Kidney Int* 1996;49(5):1262-7.
- [32] Levraut J, Giunti C, Ciebiera JP, de Sousa G, Ramhani R, Payan P, et al. Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH depends on the extracellular non-bicarbonate buffering capacity. *Crit Care Med* 2001;29(5):1033-9.
- [33] Park R, Arief AI. Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate in dogs. *J Clin Invest* 1982;70(4):853-62.
- [34] Graf H, Leach W, Arief AI. Metabolic effects of sodium bicarbonate in hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1985;249(5 Pt 2):F630-5.
- [35] Nielsen HB, Hein L, Svendsen LB, Secher NH, Quistorff B. Bicarbonate attenuates intracellular acidosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(5):579-84.
- [36] Bellingham AJ, Dettler JC, Lenfant C. Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. *J Clin Invest* 1971;50(3):700-6.
- [37] Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19(11):1352-6.
- [38] Temple AR. Pathophysiology of aspirin overdosage toxicity, with implications for management. *Pediatrics* 1978;62(5 Pt 2 Suppl):873-6.
- [39] Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghanoun M, Laverne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for salicylate poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Ann Emerg Med* 2015;66(2):165-81.
- [40] Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, Johnstone AF, Proudfoot AT. Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6352):1383-6.
- [41] Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27(12):2690-3.
- [42] Duhon B, Altridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2013;47(7-8):970-5.
- [43] Vukmir RB, Katz L. Sodium bicarbonate improves outcome in prolonged pre-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2006;24(2):156-61.
- [44] Weng YM, Wu SH, Li WC, Kuo CW, Chen SY, Chen JC. The effects of sodium bicarbonate during prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 2013;31(3):562-5.
- [45] Kawano T, Grunau B, Scheuermeyer FX, Gibo K, Dick W, Fordyce CB, et al. Prehospital sodium bicarbonate use could worsen long-term survival with favourable neurological recovery among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;119:63-9.
- [46] Kim J, Kim K, Park J, Jo YH, Lee JH, Hwang JE, et al. Sodium bicarbonate administration during ongoing resuscitation is associated with increased return of spontaneous circulation. *Am J Emerg Med* 2016;34(2):225-9.
- [47] Wang CH, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Yu PH, Wu YW, et al. The effects of calcium and sodium bicarbonate on severe hyperkalaemia during cardiopulmonary resuscitation: a retrospective cohort study of adult in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;98:105-11.
- [48] Bar-Joseph G, Abramson NS, Kelsey SF, Mashlach T, Craig MT, Safar P. Improved resuscitation outcome in emergency medical systems with increased usage of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(1):6-15.
- [49] El-Solh AA, Abou Jaoude P, Porhomayon J. Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern Emerg Med* 2010;5(4):341-7.
- [50] Kim HJ, Son YK, An WS. Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e65283.
- [51] Wilson RF, Spencer AR, Tyburski JG, Dolman H, Zimmerman LH. Bicarbonate therapy in severely acidotic trauma patients increases mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(1):45-50 [discussion 50].
- [52] Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411-23.
- [53] Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care (Lond Engl)* 2015;19(1):146.
- [54] Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, Guarana C, Turello E, Manes M, et al. Metformin-associated lactic acidosis undergoing renal replacement therapy in intensive care units: a five-million population-based study in the north-west of Italy. *Blood Purif* 2017;44(3):198-205.
- [55] Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Laverne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning workgroup. *Crit Care Med* 2015;43(8):1716-30.
- [56] Kute VB, Godara SM, Shah PR, Gumber MR, Gopani KR, Vanikar AV, et al. Hemodialysis for methyl alcohol poisoning: a single-centre experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(1):37-43.
- [57] Coulter CV, Farquhar SE, McSherry CM, Isbister GK, Duffull SB. Methanol and ethylene glycol acute poisonings - predictors of mortality. *Clin Toxicol (Phil Pa)* 2011;49(10):900-6.
- [58] Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005;31(2):189-95.
- [59] Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* 2013;39(1):101-8.
- [60] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomised clinical trial. *JAMA* 2016;315(20):2190-9.
- [61] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *New Engl J Med* 2016;375(2):122-33.
- [62] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *New Engl J Med* 2018;379(15):1431-42.
- [63] Xia YSH, Wu W, Wang X. Effect of urinary NGAL on the timing of renal replacement therapy in patients with acute renal injury associated with sepsis. *Med J Chin PLA* 2019;44:105-10.
- [64] Wald R, Adhikari NK, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int* 2015;88(4):897-904.

- [65] Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich I, Pongsittisak W, Surasit K, Chuasuwana A, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care (Lond Engl)* 2018;22(1):101.
- [66] Srisawat N, Laoveeravat P, Limphunudom P, Lumlertgul N, Peerapornratana S, Tirathanagul K, et al. The effect of early renal replacement therapy guided by plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin on outcome of acute kidney injury: a feasibility study. *J Crit Care* 2018;43:36–41.
- [67] Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, Pradeep KJ, Keskar V, Jawale S, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomised controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62(6):1116–21.
- [68] Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *New Engl J Med* 2020;383(3):240–51.
- [69] Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of non-gap metabolic acidosis: value of a systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(4):671–9.
- [70] Magder S, Emami A. Practical approach to physical-chemical acid-base management. Stewart at the bedside. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(1):111–7.