

L'acidose métabolique aux soins intensifs: considérations théoriques et aspects pratiques

Drs ADRIEN GROSS^a, SÉBASTIEN KISSLING^b et ANTOINE SCHNEIDER^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 2025-9

Les troubles acido-basiques et l'acidose métabolique (AM) en particulier sont très fréquemment rencontrés aux soins intensifs, notamment dans les états de choc, les décompensations de maladies métaboliques ou les intoxications. L'analyse systématique et minutieuse de ces anomalies permet souvent d'orienter le diagnostic de la maladie sous-jacente et de guider la prise en charge clinique. Le traitement est généralement celui de la cause sous-jacente. Le traitement symptomatique de l'AM est, par contre, largement controversé et rarement indiqué. Cet article propose de rappeler les différentes causes d'AM et leur approche diagnostique.

Metabolic acidosis in critical care: theoretical and practical aspects

Acid-base disorders, and metabolic acidosis in particular, are frequently encountered in critical care typically in shock states, metabolic diseases decompensations or intoxications. Their systematic and careful evaluation frequently helps identifying underlying disease and guide clinical management. In most instances, therapy should focus on the underlying disease. Symptomatic treatment of metabolic acidosis is controversial and rarely indicated. This review focuses on the main causes of metabolic acidosis and their diagnostic approach.

INTRODUCTION

Les troubles acido-basiques aux soins intensifs sont fréquents¹ et, dans leur forme sévère, associés à une augmentation de la morbi-mortalité.² Parmi ces anomalies, l'acidose métabolique (AM) est la plus communément rencontrée avec une incidence pouvant atteindre 64%.³ Elle est associée à de nombreuses situations pathologiques: états de choc, décompensations de maladies métaboliques ou intoxications.⁴ L'importance d'autres facteurs moins évidents, comme le type et le volume des solutions de remplissage administrées est de plus en plus reconnue.

Cet article présente les principales causes d'AM rencontrées aux soins intensifs, leur évaluation et leur prise en charge. Il aborde les deux approches existantes pour les évaluer en pratique clinique: l'approche «classique» et l'approche de Stewart. Malgré les controverses, celles-ci sont considérées comme complémentaires par les auteurs.

^a Service de médecine intensive adulte, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Service de néphrologie et hypertension, CHUV, 1011 Lausanne
adrien.gross@chuv.ch | sebastien.kissling@chuv.ch | antoine.schneider@chuv.ch

DÉFINITIONS

pH sanguin et troubles acido-basiques

Chez l'homme, le pH plasmatique est très finement régulé autour d'une valeur de 7,4 (7,35 – 7,45). Cette régulation est assurée par les tampons plasmatiques et l'élimination d'acide par voie respiratoire et rénale. Néanmoins, dans certaines situations pathologiques, ces systèmes sont dépassés et on observe une acidémie (pH plasmatique < 7,35) ou une alcalémie (pH > 7,45). Ces anomalies sont le résultat de processus acidifiants (acidoses) ou alcalinisants (alcaloses) qui peuvent éventuellement s'additionner ou au contraire se compenser. Ces processus peuvent être d'origine respiratoire (médiés principalement par une altération de la PaCO₂) ou métabolique. L'interprétation des troubles acido-basiques est rendue complexe par la présence de mécanismes de compensation qui peut être complète ou partielle.

Excès de base et excès de base standard

L'évaluation de la composante métabolique d'un trouble acido-basique ne peut se limiter à la seule concentration plasmatique en bicarbonates. En effet, cette valeur est influencée par la PaCO₂ et donc par la ventilation-minute. Par ailleurs, cette valeur n'est généralement pas mesurée mais calculée à partir du pH et de la PaCO₂.

C'est pourquoi, une autre mesure de la composante métabolique d'un trouble acido-basique a été proposée dans les années 1950 par Sigaard-Andersen: l'excès de base.⁵ L'excès de base se définit comme la quantité d'acide ou de base fort(e) (exprimée en mEq) à ajouter in vitro à du sang pour normaliser son pH à 7,40 dans des conditions standards (37 °C et PCO₂ à 40 mmHg).^{6,7} Il permet donc d'évaluer la composante métabolique du trouble acido-basique en s'affranchissant de la PaCO₂. En conditions normales, l'excès de base se situe entre - 3 et + 3 mEq/l. Un excès de base inférieur à - 3 mEq/l signe la présence d'une AM.

La grande majorité des appareils d'analyse des gaz du sang calcule l'excès de base à partir de nomogrammes. Cette valeur in vitro est surestimée car elle ne tient pas compte de la distribution des électrolytes entre le système vasculaire et le système interstitiel dont les capacités tampon sont moindres. L'excès de base *standard* comprend un ajustement pour le volume de dilution et doit être utilisé dans la pratique clinique.

Trou anionique

Pour caractériser une AM, il convient d'évaluer le trou anionique (TAN). Le TAN correspond à la différence entre les concentrations plasmatiques des cations (Na^+ et K^+) et des anions mesurés (Cl^- et HCO_3^-) (figure 1). Le plasma étant électro-neutre, il correspond donc à la somme des concentrations plasmatiques de tous les anions à l'exception du chlorure et du bicarbonate. Dans des conditions normales, les anions contribuant au TAN sont l'albumine, le phosphate et les anions organiques. Les autres anions (lactate, sulfate et l'ensemble des autres protéines) y contribuent de manière très limitée ($< 2 \text{ mmol/l}$). Le TAN normal est de $12 \pm 4 \text{ mmol/l}$. Un TAN $> 16 \text{ mmol/l}$ signe la présence quantitativement anormale dans le plasma d'autres anions non dosés (sulfate, lactate, corps cétoniques, toxiques). Aux soins intensifs, s'ajoutent à cette liste dans certaines conditions les bêta-lactames, l'acétate (nutrition parentérale), le citrate (en cas d'intoxication).

En outre, l'hypoalbuminémie est relativement fréquente chez les patients de réanimation et peut conduire à une sous-estimation du TAN. La formule suivante permet de corriger le TAN pour l'albuminémie:

$$\text{TAN corrigé} = \text{TAN calculé} + 0,25 \times (40 - \text{albuminémie mesurée [g/l]}).$$

Différence des ions forts et anions faibles totaux (approche de Stewart)

Sans vouloir entrer dans les détails ni dans la controverse qui l'entoure, la théorie de Stewart offre une vision complémentaire de la composante métabolique des anomalies acido-basiques.^{8,9} Très brièvement, selon cette théorie, la composante métabolique d'une anomalie acido-basique n'est pas expliquée par des variations du taux plasmatique de bicarbonate. Au contraire, ce taux, de même que celui des protons et donc le pH, résulte d'un équilibre faisant intervenir trois variables indépendantes:

- La PaCO_2 .
- La différence des ions forts (DIF ou SID en anglais): $(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Mg}^{2+} + \text{Ca}^{2+}) - (\text{Cl}^- + \text{lactates et autres anions forts})$ (figure 2).

FIG 1 Calcul du trou anionique (TAN)

En pratique, le TAN est calculé de la façon suivante: $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$; valeurs normales 12 ± 4 . Certaines formules omettent le K^+ comme cet ion a une faible concentration et est très finement régulé.

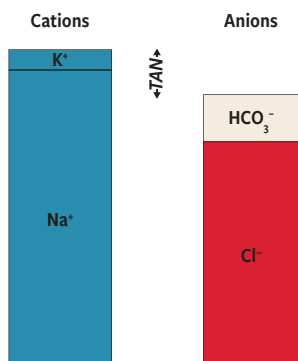
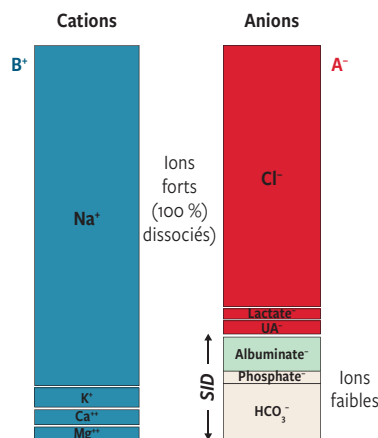


FIG 2 Strong Ion Difference (SID)

Représentation schématique de la différence en ions forts selon Stewart. UA: autres anions forts.



- La masse totale des anions faibles (A_{tot}): essentiellement albumine et phosphate.

Ce concept repose sur la loi de dissociation de l'eau ($\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$). Sur cette base, elle décrit un effet alcalinisant des cations dont l'apport est, via la dissociation de l'eau, associé à un apport d' OH^- . À l'inverse, il y existe un effet acidifiant des anions (car associé à un apport de H^+). Ainsi toute augmentation relative du contenu en cation par rapport aux anions (SID) va être assortie d'une alcalinisation de la solution et vice versa. La valeur normale du SID est de $40 \pm 2 \text{ mmol/l}$.

Les deux facteurs «métaboliques» d'une acidose sont donc le SID et la valeur des anions faibles A_{tot} . Une augmentation du SID est associée à une alcalinisation du plasma, tandis qu'une augmentation des A_{tot} est associée à une acidification du plasma.

L'approche de Stewart permet d'expliquer certains troubles acido-basiques comme l'AM associée à un apport excessif de chlore (cf. infra).¹⁰

PRINCIPALES CAUSES D'ACIDOSE MÉTABOLIQUE AUX SOINS INTENSIFS

Sur le plan physiopathologique, une AM peut s'expliquer par une augmentation de la concentration des anions organiques (par exemple, lactate ou bêta-hydroxybutyrate), un gain d'anions exogènes ou par une perte de bicarbonates. La figure 3 propose une systématique pour l'analyse d'un désordre acido-basique.

Acidoses métaboliques à TAN élevé

Un trou anionique augmenté indique une accumulation exogène ou endogène d'acide, soit par augmentation de la production, soit par défaut d'élimination.¹¹

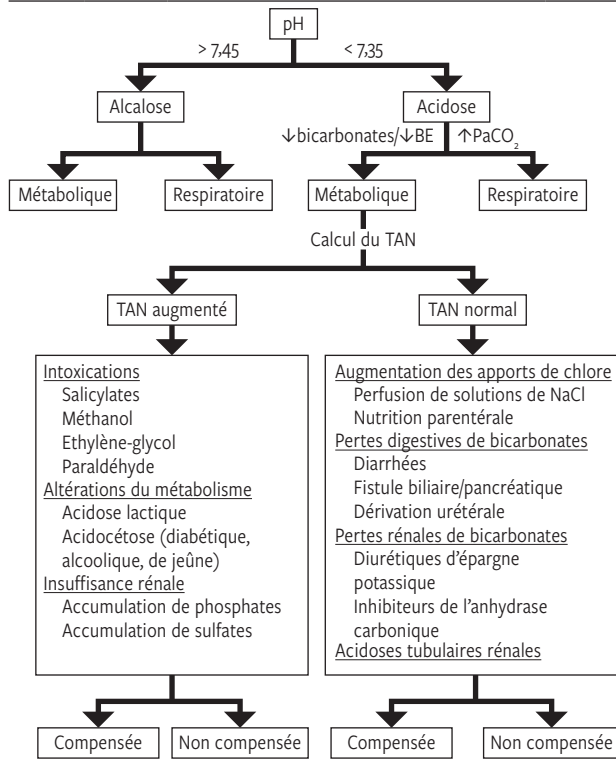
Acidose lactique

L'acidose lactique (AL) est l'une des causes principales d'AM aux soins intensifs. Toute hyperlactatémie n'est pas néces-

FIG 3

Algorithme diagnostique des déséquilibres acido-basiques, centré sur l'acidose métabolique

TAN: trou anionique; BE: base excess ou excès de base.



sairement associée à une AL. Ce n'est par exemple pas le cas lors de glycolyse accélérée (effet Warburg), d'administration de catécholamines ou de catabolisme protéique. En effet, dans des conditions aérobiques, les protons produits lors de la glycolyse sont recyclés pour la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) dans le cycle de Krebs. Dans ces situations, le rapport pyruvate/lactate est normal.¹² Ce n'est que lorsque le métabolisme aérobie est affecté (dysoxie cellulaire) ou lors d'une diminution de la néoglucogenèse hépatique que l'hyperlactatémie est associée à une AM. Le rapport pyruvate/lactate est alors augmenté. Cette mesure n'est malheureusement pas disponible en clinique en raison de la grande instabilité du pyruvate, le rendant inaccessible à la mesure dans des conditions de routine clinique. L'AL est donc quasiment synonyme de dysoxie cellulaire, d'où son importance aux soins intensifs.

Les mécanismes, les étiologies des hyperlactatémies et de l'AL ont été largement traités dans une précédente revue de la RMS.¹³

Acidocétose

Les corps cétoniques (acétone, β -hydroxybutyrate et acétoacétate) sont formés par bêta-oxydation des acides gras, un processus inhibé par l'insuline. Leur production est augmentée dans certaines situations pathologiques, telles que le déficit en insuline (décompensation diabétique), la consommation excessive d'alcool ou le jeûne. Les corps cétoniques sont des acides forts, totalement ionisés au pH du plasma. Leur accu-

mulation s'accompagne donc d'une AM. Leur élimination est rénale et associée à une réabsorption de Cl⁻, aggravant d'autant plus l'acidose. Le diagnostic, suspecté sur une base clinique, est confirmé par le dosage plasmatique des corps cétoniques.

Le traitement de l'acidocétose diabétique repose sur l'administration d'insuline et de grands volumes de liquides intraveineux (en général, NaCl ou plasma-lyte).¹⁴ La mesure du laboratoire ne permettant pas de doser le β -hydroxybutyrate et celui-ci étant converti en acéto-acétate en présence d'insuline, une augmentation apparente des corps cétoniques peut être observée en début de thérapie. Il est ainsi recommandé de monitorer l'efficacité du traitement en suivant le pH et le TAN.

Insuffisance rénale

L'AM secondaire à l'insuffisance rénale sévère a été décrite dans un précédent numéro de la RMS.¹⁵ De manière succincte, l'augmentation du TAN résulte de l'accumulation de sulfates et d'autres acides organiques. Ces derniers sont également responsables d'une diminution du SID. Cette condition peut justifier la prescription de NaHCO₃. Dans l'insuffisance rénale terminale, elle est corrigée par l'hémodialyse.

Intoxications

Si l'AM à TAN élevée n'est pas expliquée par l'une de ces trois pathologies (hyperlactatémie, acidocétose ou insuffisance rénale), une intoxication doit être immédiatement considérée.

Les intoxications par l'éthylène-glycol et/ou par le méthanol, accidentelles ou à but suicidaire, sont parmi les plus fréquemment rencontrées. Elles doivent être recherchées devant un contexte clinique suggestif et en présence d'un trou osmolaire augmenté (osmolarité mesurée - osmolarité calculée > 10-15 mosmol/kg H₂O), expliqué par la présence de l'alcool en phase initiale de l'intoxication. La prise en charge repose sur la mise en place précoce d'une épuration extrarénale (intermittente de préférence) et le blocage de l'alcool déshydrogénase par inhibition compétitive (éthanol ou fomépizole).

La toxicité (rénale, myocardique et cérébrale) de l'éthylène glycol est médiée par ses métabolites (glycoaldéhyde, glycolate et acide oxalique). Une pseudo-hyperlactatémie peut être observée en relation avec un artefact, dû à la réaction non spécifique des glycolates avec l'enzyme utilisée dans certains kits de dosage et par plusieurs gazomètres.

L'intoxication par les salicylés est une cause d'AM à TAN élevée qui est régulièrement citée. Pourtant, l'élévation du TAN est plutôt attribuable à une AL secondaire à la stimulation du métabolisme anaérobie. En effet, même en cas d'intoxication très importante, l'effet sur le pH de l'acide salicylé lui-même est très faible (concentration inférieure à 3 mEq/l). Une alcalose respiratoire primaire (par stimulation directe du centre respiratoire) coexiste fréquemment. Par contre, l'AM augmente la toxicité de la molécule d'acide salicylique via une augmentation de la forme protonée qui peut plus facilement entrer dans les cellules et par une diminution de son élimination rénale. Il s'agit là d'une des rares situations où l'alcalinisation du plasma est recommandée (cf. plus bas).

Acidoses métaboliques à TAN normal (hyperchlorémiques)

L'AM hyperchlorémique peut être consécutive soit à une augmentation de la concentration en chlorure par rapport aux cations (et notamment le sodium), soit à la perte de cations avec rétention de chlore. En cas d'acidose, la réponse normale du rein est d'augmenter l'excrétion du chlorure. Un chlore urinaire abaissé signe donc l'origine rénale de l'anomalie tandis qu'un chlore normal ou augmenté signe l'origine extrarénale.

Acidoses tubulaires rénales

Le diagnostic des acidoses tubulaires rénales repose sur l'analyse des électrolytes plasmatiques et urinaires.¹⁵ Elles ont été traitées en détail dans un article antérieur de cette revue.¹⁶

Acidose iatrogène

La concentration plasmatique du sodium est d'environ 140 mEq/l contre 105 mEq/l pour le chlore. L'administration d'une quantité équivalente des deux ions, telle que dans les solutions de NaCl 0,9%, génère une élévation relative plus importante de la chlorémie que de la natrémie. Le SID d'une solution de NaCl 0,9% est de 0. Son administration va ainsi entraîner un abaissement du SID plasmatique (effet acidifiant important). Pour comparaison, le SID des solutions balancées (Plasma-Lyte, Ringer-Lactate) est de 28 et, ainsi, leur pouvoir acidifiant bien moindre. Les conséquences négatives de l'utilisation de NaCl aux soins intensifs ont été suggérées par deux études récentes.^{17,18}

Acidoses par pertes gastro-intestinales

Ces situations sont couramment observées aux soins intensifs (diarrhées, fistules digestives à haut débit, drainages biliaires ou pancréatiques, néo-vessie iléale). L'acidose est secondaire à la perte d'un liquide proportionnellement plus riche en Na⁺ qu'en Cl⁻ entraînant donc un abaissement du SID. Cet abaissement est d'autant plus marqué en cas de substitution volémique avec des solutions au SID très bas (par exemple, NaCl 0,9%) et peut donc être minimisé par l'utilisation de solutions balancées.

CONSÉQUENCES DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Les effets directs de l'AM sur la fonction des organes sont encore mal compris et restent controversés. On a longtemps considéré que l'AM entraînait des dysfonctions cellulaires via un abaissement du pH intracellulaire. Les conséquences invoquées étaient: diminution de la contractilité myocardique et baisse du débit cardiaque, prédisposition aux arythmies, vasodilatation, diminution de la sensibilité aux catécholamines (endogènes et exogènes), diminution de la production d'ATP, altérations de la régulation du métabolisme du glucose, diminution de la réponse immunitaire, etc.^{19,20} Cependant, des données plus récentes semblent suggérer, du moins partiellement, un effet bénéfique de l'acidose.^{21,22} En effet, dans ces modèles d'ischémie-reperfusion, l'AM semble associée à une diminution de la mort cellulaire. L'acidose pourrait participer à une réponse adaptative visant à ralentir le métabolisme énergétique de la cellule (frein glycolytique) et à éviter l'épuisement des réserves glycoénergétiques.

CORRECTION DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Indication

Les effets délétères de l'AM per se étant très discutés (cf. supra), il va de soi que le traitement symptomatique d'une telle acidose est également controversé. Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de bénéfice suite à la correction du pH en cas d'AL^{23,24} ou d'acidocétose diabétique.^{25,26} Dans ces circonstances, la prise en charge doit se concentrer sur l'identification du processus pathologique sous-jacent et son traitement étiologique. Néanmoins, dans ces situations et malgré l'absence d'évidence, un traitement symptomatique est souvent introduit en présence d'un pH < 7,10 ou en cas de persistance de l'anomalie.

L'indication à une correction est par contre clairement établie dans le cas de certaines intoxications (par exemple, aux salicylates, cf. supra), en cas de pertes digestives ou dans le contexte de l'insuffisance rénale chronique.

Moyens d'alcalinisation

Les moyens pour augmenter le pH sont peu nombreux et reposent essentiellement sur le bicarbonate de sodium ou l'épuration extrarénale en cas d'insuffisance rénale associée.

Bicarbonate de sodium

L'effet alcalinisant d'une solution de NaHCO₃ relève essentiellement de l'apport en Na⁺ aboutissant à une augmentation du SID et donc du pH plasmatique. Le bicarbonate de sodium comporte un certain nombre d'effets secondaires. Par exemple, il entraîne la production de CO₂ (via l'action de l'anhydrase carbonique) pouvant ainsi précipiter une insuffisance respiratoire ou un œdème cérébral. Il peut également exercer un effet inotrope négatif par diminution du calcium ionisé.²⁷ Pour cette raison, l'administration simultanée de calcium doit être envisagée lors de traitement par solutions de bicarbonate. L'administration de solutions concentrées (8,4%) peut être associée à une hypotension artérielle et doit être évitée. Finalement, le bicarbonate de sodium pourrait entraîner un abaissement du pH intracellulaire.

D'autres préparations ont été proposées mais ne sont pas disponibles en Suisse. Le Carbicarb: mélange équimolaire de bicarbonate et de carbonate de sodium; ou le THAM (tris-hydroxyméthyl-amino-méthane): tampon synthétique permettant l'alcalinisation avec une production moindre de CO₂.

Épuration extrarénale

En cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'intoxication par une substance dialysable, l'épuration extrarénale (en mode continu ou intermittent) peut permettre de corriger une AM et d'éliminer le toxique.^{28,29} Une hémodialyse intermittente (à haute efficacité) est en principe recommandée au cours de certaines intoxications sévères.³⁰ Par contre, il n'existe pas de valeur seuil de pH posant l'indication stricte à l'initiation du traitement et celle-ci doit être évaluée dans le contexte clinique global.³¹

CONCLUSION

L'AM est fréquente aux soins intensifs. Face à ce trouble, le clinicien doit raisonner de manière structurée afin de mettre

en place le traitement adapté. Le traitement consiste principalement à corriger la cause sous-jacente. Les bicarbonates sont réservés à des cas particuliers et sévères. Enfin, une épuration extrarénale peut être indiquée précocement au cours d'acidoses métaboliques associées à certaines intoxications et en cas d'insuffisance rénale sévère.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'acidose métabolique (AM) est fréquente aux soins intensifs et associée à une morbi-mortalité élevée
- Le calcul du trou anionique (TAN) corrigé pour l'albuminémie et le calcul de la compensation sont des étapes clés dans l'analyse d'un trouble acido-basique
- Le trou osmolaire doit être calculé pour toute acidose métabolique avec TAN augmenté sans cause évidente
- L'analyse centrée sur le modèle de Stewart peut apporter des éléments supplémentaires dans la compréhension des situations complexes
- Le traitement de l'AM repose essentiellement sur le traitement de la cause. Une alcalinisation avec des perfusions de bicarbonates devrait être réservée aux acidoses sévères avec un pH artériel < à 7,1
- L'épuration extrarénale doit être envisagée en cas d'AM sévère, ne répondant pas au traitement médicamenteux, et au cours de certaines intoxications

1 Oh YK. Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Press* 2010;8:66-71.

2 Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1104-11.

3 Gunnerson KJ, Saul M, He S, et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R22.

4 Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:289-308.

5 Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;107:123-8.

6 Schlichtig R. Base excess vs strong ion difference. Which is more helpful? *Adv Exp Med Biol* 1997;411:91-5.

7 Kofstad J. Base excess: a historical review-has the calculation of base excess been more standardised the last 20 years? *Clin Chim Acta* 2001;307:193-5.

8 Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-61.

9 Story DA. Stewart acid-base: a simplified bedside approach. *Anesth*

Analg 2016;123:511-5.

10 Morgan TJ. The Stewart approach--one clinician's perspective. *Clin Biochem Rev* 2009;30:41-54.

11 Fidkowski C, Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth* 2009;56:247-56.

12 Seifter JL, Chang HY. Disorders of acid-base balance: new perspectives. *Kidney Dis (Basel)* 2017;2:170-86.

13 Ben-Hamouda N, Haesler L, Liaudet L. Hyperlactatemia and lactic acidosis in the critically ill patient. *Rev Med Suisse* 2013;9:2335-40.

14 Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012;27:138-45.

15 Battle DC, Hizon M, Cohen E, et al. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988;318:594-9.

16 Stucker F, Saudan P, Feraille E, et al. Renal metabolic acidosis: physiopathology, diagnosis and treatment. *Rev Med Suisse* 2007;3:612-7.

17 Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to

Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012;255:821-9.

18 Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-72.

19 Orchard CH, Cingolani HE. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res* 1994;28:1312-9.

20 Zhou HZ, Malhotra D, Shapiro JI. Contractile dysfunction during metabolic acidosis: role of impaired energy metabolism. *Am J Physiol* 1991;261 (5 Pt 2):H1481-6.

21 Morimoto Y, Kimmotsu O, Alojado ES. Extracellular acidosis delays cell death against glucose-oxygen deprivation in neuroblastoma x glioma hybrid cells. *Crit Care Med* 1997;25:841-7.

22 Xu L, Glassford AJ, Giaccia AJ, et al. Acidosis reduces neuronal apoptosis. *Neuroreport* 1998;9:875-9.

23 Mathieu D, Nevriere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352-6.

24 Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have

lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492-8.

25 Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, et al. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:314-20.

26 Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690-3.

27 Kimmoun A, Novy E, Auchet T, et al. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care* 2015;19:175.

28 Aymon L, Kissling S, Revelly JP, et al. Continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Rev Med Suisse* 2013;9:2324-9.

29 Kissling S, Schneider A, Eggimann P, et al. Intermittent hemodialysis in the intensive care setting. *Rev Med Suisse* 2009;5:445-50.

30 Ventresca M, Teta D, Burnier M, et al. Intermittent hemodialysis, irreplaceable in specific cases of severe poisoning. *Rev Med Suisse* 2015;11:499-504.

31 KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guidelines AKI : AKI definition. *Kidney International* 2012;2:19-36.