

Diagnostic et Prise en Charge de l'Acidose Métabolique

RFE communes SRLF - SFMU

Société de Réanimation de Langue Française

Société Française de Médecine d'Urgence

Diagnosis and management of metabolic acidosis

Auteurs : Boris Jung, Mikaël Martinez, Yann-Erick Claessens, Michaël Darmon, Kada Klouche, Alexandre Lautrette, Jacques Levraut, Eric Maury, Mathieu Oberlin, Nicolas Terzi, Damien Viglino, Youri Yordanov, Pierre-Géraud Claret, Naïke Bigé

Coordonnateurs d'experts

SRLF : Boris Jung, Département de Médecine Intensive et Réanimation, INSERM U-1046 / CNRS U-9234 (PhyMedExp), Université de Montpellier, CHU Montpellier, 34000 Montpellier, b-jung@chu-montpellier.fr

SFMU : Mikaël Martinez, Pôle Urgence, CH du Forez, 42605 Montbrison, France ; mikael.martinez@ch-forez.fr

Organisateurs

SRLF : Naïke Bigé, Service de Médecine Intensive Réanimation, APHP Hôpital Saint Antoine, 75012 Paris, France ; naike.bige@aphp.fr

SFMU : Pierre-Géraud Claret, Service d'Accueil des Urgences, CHU de Nîmes, 30029 Nîmes, France ; pierre.geraud.claret@gmail.com

Groupe d'experts de la SFMU :

Yann-Erick Claessens (Monaco), Jacques Levraut (Nice), Mikaël Martinez (Montbrison), Mathieu Oberlin (Cahors), Damien Viglino (Grenoble), Youri Yordanov (Paris)

Groupe d'experts de la SRLF :

Michaël Darmon (Paris), Boris Jung (Montpellier), Kada Klouche (Montpellier), Alexandre Lautrette (Clermont-Ferrand), Eric Maury (Paris), Nicolas Terzi (Grenoble)

Groupe de Lecture

Commission des Référentiels et de l'Évaluation de la SRLF : Max Guillot (Strasbourg), Naïke Bigé (Paris), Laetitia Bodet-Contentin (Tours), Rémi Bruyère (Bourg-en-Bresse), Charles Cerf (Suresnes), Julien Duvivier (Draguignan), Henri Faure (Aulnay-sous-Bois), Sandrine Jean (Paris), Antoine Kimmoun (Vandoeuvre-lès-Nancy), Erwan L'Her (Brest), Éric Mariotte (Paris), Virginie Maxime (Garches), Chirine Mossadegh (Paris), Élie Zogheib (Amiens)

Commission des Référentiels de la SFMU : Eric Cesareo (Lyon), Anthony Chauvin (Paris), Pierre-Géraud Claret (Nîmes), Jean-Philippe Desclefs (Corbeil-Essonnes), Bénédicte Douay (Amiens), Cédric Gil-Jardiné (Bordeaux), Aurélie Gloaguen (Dijon), Philippe Le Conte (Nantes), Hugues Lefort (Metz), Mikaël Martinez (Montbrison), Mathieu Oberlin (Cahors), Djamila Rerbal (Lyon), Guillaume Valdenaire (Bordeaux), Julien Vaux (Créteil), Damien Viglino (Grenoble), B. Villoing (Paris), Caroline Zanker (Levallois-Perret).

Texte validé par les conseils d'administration de la SRLF et de la SFMU le 21/01/2019.

Introduction

L'acidose métabolique est définie, selon la méthode classique dite de Henderson-Hasselbalch, par la présence d'un trouble acido-basique en lien avec une concentration plasmatique de bicarbonate inférieure à 20 mmol/L. L'association de ce trouble avec une diminution du pH est appelée « acidémie ». L'acidémie est souvent décrite comme « sévère » lorsque le pH est inférieur ou égal à 7,20.

L'acidose métabolique est un évènement fréquent chez les patients pris en charge en urgence et en réanimation. De nombreux outils biologiques plasmatiques et urinaires sont à la disposition des médecins pour la caractériser, en déterminer l'étiologie et aider à l'orientation des patients. L'acidose métabolique aiguë peut accompagner des pathologies variées et être associée à des défaillances d'organes, en particulier respiratoire (augmentation de la demande ventilatoire) et cardiovasculaire (vasodilatation artérielle, diminution de l'inotropisme cardiaque et du débit cardiaque, arythmies ventriculaires) [1–3]. Le rôle propre de l'acidose métabolique aiguë dans ces défaillances d'organes a été pour la grande majorité suggéré par des études expérimentales animales ou *in vitro*, peu d'études cliniques humaines étant disponibles [1].

La dernière conférence de consensus sur la « correction de l'acidose métabolique en réanimation » publiée par la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) avec la participation de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), la Société Francophone d'Urgences Médicales (SFUM), du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP), de Samu de France, de la Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale et de la Société de Néphrologie, date de 1999. Depuis, la biologie délocalisée s'est développée et permet aux cliniciens d'accéder très rapidement aux résultats de la gazométrie, y compris en pré-hospitalier. De plus, de nouvelles données concernant les outils diagnostiques et pronostiques et le traitement de l'acidose métabolique ont enrichi la littérature. C'est pourquoi la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) proposent ces recommandations formalisées d'experts intitulées « Recommandations formalisées d'experts sur le diagnostic et la prise en charge de l'acidose métabolique ». L'objectif de ces recommandations est, en analysant le niveau des preuves de la littérature, de préciser la démarche diagnostique, l'orientation des patients et la prise en charge thérapeutique en pré-hospitalier, aux urgences et en réanimation.

Méthode

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe de douze experts réunis par la SRLF et la SFMU. L'agenda du groupe a été fixé en amont. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter avec les coordonnateurs. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (*Patients Intervention Comparison Outcome*) après une première réunion du groupe d'experts. L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites selon la méthodologie GRADE (*Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*). Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves et de l'analyse de coût. Trois niveaux de preuves ont été attribués (Tableau 1) :

- un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » : « il faut faire ... » (GRADE 1+) ou « il ne faut pas faire ... » (GRADE 1-)
- un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » : « il faut probablement faire ... » (GRADE 2+), ou « il ne faut probablement ne pas faire ... » (GRADE 2-)
- lorsque la littérature était inexistante ou insuffisante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'expert : « les experts suggèrent ... ».

Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des auteurs et soumise à leur cotation individuelle à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation sur un critère, au moins 50% des auteurs devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20% d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70% des auteurs devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus. Seuls les avis d'experts ayant obtenu un accord fort étaient retenus.

Tableau 1. Recommandations selon la méthodologie GRADE

Recommandation selon la méthodologie GRADE		
Niveau de preuve élevé	Recommandation forte « Il faut faire... »	Grade 1+
Niveau de preuve modéré	Recommandation optionnelle « Il faut probablement faire... »	Grade 2+
Niveau de preuve insuffisant	Recommandation sous forme d'avis d'experts « Les experts suggèrent... »	Avis d'experts
Niveau de preuve modéré	Recommandation optionnelle Il ne faut probablement pas faire...	Grade 2-
Niveau de preuve élevé	Recommandation forte « Il ne faut pas faire... »	Grade 1-

Champs des recommandations

Trois champs ont été définis : stratégie diagnostique, orientation des patients et prise en charge thérapeutique. Une recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données MEDLINE via PubMed et Cochrane. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être rédigées en langue anglaise ou française. L'analyse a été centrée sur toutes les données de la littérature sans limite de date, selon un ordre d'appréciation allant des méta-analyses, essais randomisés aux études observationnelles. La taille des effectifs et la pertinence de la recherche ont été considérées au niveau de chaque étude.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 29 recommandations formalisées. Parmi elles, 4 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-) et 10 un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-). Pour 15 recommandations, la méthode GRADE ne pouvait pas s'appliquer, aboutissant à un avis d'experts. Après deux tours de cotation, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations.

Premier champ : Stratégie diagnostique

Faut-il réaliser une gazométrie artérielle chez les patients présentant un taux de bicarbonates plasmatique inférieur à la normale pour faire le diagnostic du trouble acido-basique ?

R1.1 - Les experts suggèrent de réaliser une gazométrie artérielle chez les patients présentant un taux de bicarbonates plasmatiques inférieur à la normale afin d'éliminer une alcalose respiratoire, de confirmer le diagnostic d'acidose métabolique et de rechercher une acidose mixte.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

L'acidose est un processus physiopathologique pouvant être à l'origine d'une diminution du pH sanguin définissant l'acidémie. Deux mécanismes principaux peuvent en être responsables : une diminution des bicarbonates plasmatiques, définissant l'acidose métabolique, ou une augmentation de la PaCO₂, définissant l'acidose respiratoire. Dans le cas d'une acidose métabolique, la diminution du taux de bicarbonates plasmatiques est soit le reflet de la mise en jeu du système tampon en rapport avec une accumulation d'acides d'origine non respiratoire, soit le fait d'une perte excessive de bicarbonates.

Le pH peut être maintenu normal grâce à la diminution de la PaCO₂ obtenue par une hyperventilation compensatrice. Une acidémie survient lorsque la compensation respiratoire est insuffisante. La valeur de la PaCO₂ permettant de maintenir un pH normal, appelée PaCO₂ attendue, peut être calculée par la formule suivante : PaCO₂ attendue = 1,5 x [HCO₃⁻] + 8 ± 2 mmHg [4, 5]. La réalisation d'une gazométrie permet d'évaluer la compensation respiratoire et ainsi de détecter une acidémie d'origine mixte : pH < 7,38, HCO₃⁻ < 20 mmol/L et PaCO₂ mesurée > PaCO₂ attendue.

La diminution des bicarbonates plasmatiques pouvant également être en rapport avec un mécanisme de compensation d'une alcalose respiratoire [6], la réalisation d'une gazométrie permettra d'éliminer une alcalémie d'origine respiratoire : pH > 7,42 et PaCO₂ < 38 mmHg.

La plupart des études ayant mesuré la concordance et les limites d'agrément entre les résultats des gazométries veineuses et artérielles n'ont pas évalué la supériorité clinique d'une méthode par rapport à une autre pour le diagnostic d'acidose métabolique et ont été réalisées sur des effectifs de patients sélectionnés et de taille moyenne. Une méta-analyse compilant les données d'études comparant gazométrie artérielle et veineuse chez des patients consultant aux urgences retrouvait une excellente concordance entre les valeurs artérielles et veineuses du pH (différence moyenne - 0,033 [IC 95% -0,039-0,027]) [7]. Une seule étude rapportait l'impact des résultats de la gazométrie artérielle sur la prise en charge des acidocétoses dans un service d'urgence, et retrouvait 3,7 % de

modifications de prise en charge et une décision d'hospitalisation non prévue dans 1 % des cas [8]. Ces modifications étaient jugées négligeables et les auteurs concluaient à l'équivalence des techniques. Dans des populations de patients traumatisés, une très bonne concordance entre les mesures artérielles et veineuses du déficit en bases était également retrouvée [9, 10]. Dans des séries de patients présentant des acidoses métaboliques de causes diverses, hors acidocétose, hospitalisés en réanimation des résultats similaires étaient retrouvés, avec une différence moyenne de pH de 0,03 [IC 95% -0,02-0,08] [11].

Cependant, la concordance entre la gazométrie veineuse et la gazométrie artérielle est beaucoup moins bonne pour la PaCO₂. Dans une méta-analyse regroupant les données d'études comparant les valeurs artérielles et veineuses de la PaCO₂ obtenues chez des patients consultant aux urgences, la différence moyenne était de 4,41 mmHg [IC 95% 2,55-6,27] avec des limites d'agrément s'étendant de -20,4 à 25,8 mmHg [7].

La mesure du déficit de bases est-elle supérieure au taux de bicarbonates plasmatiques pour faire le diagnostic d'une acidose métabolique ?

R1.2 - Il ne faut probablement pas privilégier la mesure du déficit de bases au taux de bicarbonates plasmatiques pour faire le diagnostic d'une acidose métabolique.

GRADE 2-, ACCORD FORT

Argumentaire :

Les données cliniques sont très peu nombreuses et ont plusieurs limites (études observationnelles, rétrospectives) [12–14]. Les deux plus importantes études montrent qu'en prenant comme groupe contrôle les patients avec un excès de base (BE) (base excess) à -5 mmol/L, correspondant à un déficit en bases de 5 mmol/L, un taux de bicarbonates plasmatiques inférieur à 20 mmol/L a une très bonne performance diagnostique de l'acidose métabolique [13, 14]. Le BE correspond à la quantité d'acide fort (ou de base forte dans le cas d'une acidose métabolique) qu'il faudrait ajouter *in vitro* à 1 litre de plasma pour normaliser le pH à 7,40, avec une PaCO₂ à 40 mmHg et une température à 37°C. Il existe plusieurs méthodes de calcul du BE, mais elles utilisent toutes comme principale composante le taux de bicarbonates plasmatiques. Le standard base excess (SBE) calculé selon l'équation de Van Slyke* prend en compte une concentration d'hémoglobine de 5 g/dL qui serait la concentration théorique de l'hémoglobine dans l'espace extracellulaire de distribution des bicarbonates. L'équation du SBE de Van Slyke est la plus utilisée en pratique clinique, mais n'est pas celle qui a été utilisée dans les travaux comparatifs avec le taux de bicarbonates plasmatiques. Comme la valeur du BE est toujours calculée à partir du taux de bicarbonates plasmatiques, la corrélation entre taux de bicarbonates plasmatiques et BE (et donc déficit de bases) est très forte.

*Equation de Van Slyke :

Excès de base = $(\text{HCO}_3^- - 24,4) + (2,3 \times \text{Hb} + 7,7) \times (\text{pH} - 7,4) \times (1 - 0,023 \times \text{Hb})$ avec Hb en g/dL

Au cours des acidoses métaboliques, le trou anionique plasmatique corrigé par l'albumine est-il supérieur au trou anionique plasmatique non corrigé pour différencier un excès d'acides d'une perte de bases ?

R1.3 - Il faut probablement utiliser le trou anionique plasmatique corrigé par l'albumine plutôt que le trou anionique plasmatique non corrigé pour différencier les acidoses métaboliques par excès d'acides des acidoses métaboliques par perte de bases.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Bien que prospectives dans la plupart des travaux, les données cliniques sont peu nombreuses et observationnelles. Les comparaisons entre le trou anionique corrigé* (TAc) et le trou anionique non corrigé** (TA) montrent soit l'absence de différence [15, 16] soit une supériorité du TAc [17–19]. Pour la plupart des auteurs, le seuil pathologique retenu est un TAc ou TA > 12 mmol/L. Le TA physiologique est principalement composé par le phosphate et l'albuminate (anion faible provenant de l'albumine sanguine). Par conséquent, une hypoalbuminémie entraîne une diminution de l'albuminate plasmatique et donc une diminution du TA. Ainsi, un TA normal associé à une hypoalbuminémie correspond à la présence d'acides plasmatiques qui remplacent l'albuminate pour normaliser le TA. Prendre en compte le taux d'albumine dans le calcul du TA permet de démasquer ces acides plasmatiques lorsqu'il y existe une hypoalbuminémie. Ainsi, la supériorité du TAc sur le TA sera surtout marquée dans une population de patients ayant un risque élevé d'hypoalbuminémie comme c'est le cas pour les patients de réanimation ou les patients atteints de dénutrition, d'une hépatopathie, d'une inflammation chronique ou de perte urinaire d'albumine.

* TAc = TA + (40 - [albuminémie]) X 0,25 avec albuminémie en g/L

** TA = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻) = 12 ± 4 mmol/L (ou TA = (Na⁺ + K⁺) - (Cl⁻ + HCO₃⁻) = 16 ± 4 mmol/L)

La méthode de Stewart est-elle équivalente à la méthode d'Henderson-Hasselbalch en utilisant le trou anionique plasmatique corrigé par l'albumine pour le diagnostic du mécanisme des acidoses métaboliques ?

R1.4 - Les experts suggèrent d'appliquer la méthode d'Henderson-Hasselbalch utilisant le trou anionique plasmatique corrigé par l'albumine pour le diagnostic du mécanisme de l'acidose métabolique en première intention. Cependant, la méthode de Stewart permet d'appréhender les situations non expliquées par la méthode d'Henderson-Hasselbalch : troubles acido-basiques secondaires aux anomalies de la natrémie et de la chlorémie et troubles complexes.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

L'approche d'Henderson-Hasselbalch utilisant le trou anionique plasmatique corrigé par l'albumine et la méthode de Stewart ont été proposées pour identifier les causes d'un trouble de l'équilibre acido-basique [17, 20–24]. Le trou anionique (TA) (ou anions indosés) ne demande qu'un calcul simple et rapide*. A l'équilibre, le TA ne tient pas compte des cations peu abondants non mesurés en routine (Mg^{2+} , Ca^{2+} , H^+) et s'explique essentiellement par les anions non dosés par le ionogramme (essentiellement albuminate et phosphate). Une augmentation du TA indique classiquement l'accumulation d'un acide dont l'anion n'est pas le chlore et correspond théoriquement à l'accumulation d'un des composés suivants : lactate, acéto-acétate, hydroxy-butyrates, oxalate, glycolate, formate, salicylate, sulfate... Cependant, ce raisonnement implique que la valeur des anions non mesurés, essentiellement l'albuminate, et plus rarement le phosphate (Pi), soit normale. En effet, l'existence d'une hypoalbuminémie entraîne une diminution des anions indosés et va diminuer d'autant le trou anionique [25]. L'accumulation d'un anion comme le lactate ou l'acéto-acétate peut alors être méconnue car le TA est faussement normal. La correction du TA par l'albumine (TAc)** permet d'identifier la majorité des situations où il existe une accumulation d'un anion différent du chlore et une hypoalbuminémie [26]. L'approche de Stewart énonce que l'équilibre acido-basique repose sur la dissociation des molécules d'eau qui dépend de trois variables indépendantes : la $PaCO_2$, le Strong Ion Difference (SID apparent (SID app) = $Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+} - Cl^-$) et la somme des acides faibles non volatils présents sous forme dissociée ou non (Atot) définie par [albumine x (0,123 x pH - 0,631) + [Pi X (0,309 X pH - 0,469)]. On utilise le SID efficace : $SID\ eff = HCO_3^- + albuminate^- + Pi = HCO_3^- + Atot$. Les anomalies acido-basiques respiratoires sont exclusivement définies par l'augmentation de la $PaCO_2$. L'approche des anomalies acido-basiques métaboliques nécessite de calculer le Strong Ion Gap (SIG) égal à la différence SID app - SID eff. Un SIG positif signifie la présence d'anions indosés et donc d'une acidose métabolique [27–29]. L'approche de Stewart apparaît au

moins équivalente à celle d'Henderson-Hasselbalch en cas d'accumulation d'acide endogène ou exogène ou de perte de bicarbonate [17, 20, 22, 25]. Cependant, l'approche de Stewart permet d'appréhender les troubles métaboliques secondaires aux anomalies de la natrémie et de la chlorémie que l'approche d'Henderson-Hasselbalch explique moins facilement [23, 26] ainsi que les troubles complexes (hyperlactatémie à pH et BE normaux) [30]. Si la concentration totale des cations devient inférieure à celle des anions, l'électro-neutralité devant être respectée, les molécules d'eau vont se dissocier, libérant des ions H⁺. A l'inverse, une augmentation du SIG (par diminution des anions ou augmentation des cations) produira une augmentation de la libération des ions OH⁻ entraînant une alcalose [31, 32].

* $TA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = 12 \pm 4 \text{ mmol/L}$ (ou $TA = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) = 16 \pm 4 \text{ mmol/L}$)

** $TAc = TA + (40 - [albuminémie]) \times 0,25$ avec albuminémie en g/L

L'application d'un algorithme diagnostique améliore-t-elle le diagnostic étiologique d'une acidose métabolique ?

R1.5 – Les experts suggèrent d'appliquer un algorithme pour améliorer le diagnostic étiologique d'une acidose métabolique.

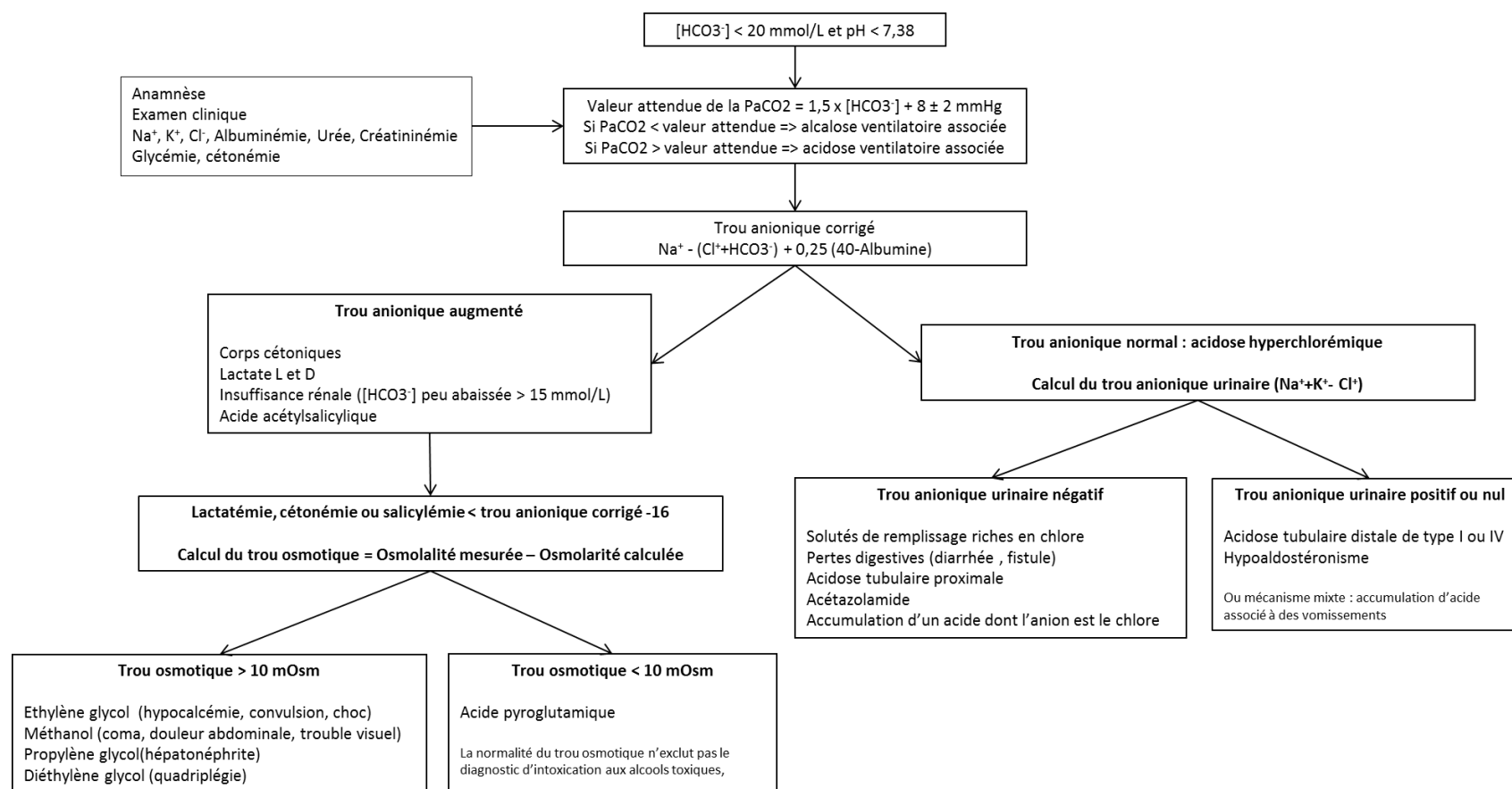
AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

Très peu de travaux sont consacrés à l'évaluation de l'impact diagnostique de l'utilisation d'un algorithme en cas d'acidose métabolique. Il est donc difficile de répondre à la question de façon argumentée. Le recueil des données de l'anamnèse et de l'examen clinique est toujours indispensable [33]. En dehors des exceptions citées ci-dessous, l'utilisation d'un algorithme pourrait permettre dans un second temps d'investiguer les tableaux simples d'acidose [28]. Cependant l'existence d'artéfacts [34], de tableaux atypiques [35], complexes [33] ou intriqués [30, 36] doit être connue. L'intoxication à l'aspirine associe une alcalose ventilatoire initiale à une acidose métabolique responsable d'une augmentation du trou anionique qui n'est que partiellement expliquée par l'accumulation d'acide acétylsalicylique [33]. L'acidose à trou anionique augmenté observée au cours d'une intoxication par éthylène-glycol est en partie due à l'accumulation d'acide glycolique que certains automates de biologie identifient à tort comme du lactate [34, 37]. L'acidocétose diabétique peut s'accompagner d'une acidose hyperchlorémique dès l'admission ou apparaissant après quelques heures de prise en charge [35]. L'association d'une production de lactate à des vomissements peut aboutir à un tableau d'alcalose métabolique [30]. La perfusion abondante de solutés riches en chlore au cours d'une insuffisance circulatoire associée à une hyperlactatémie produit une acidose hyperchlorémique [30, 38]. Il est important de garder en mémoire que la compensation ventilatoire observée au cours d'une acidose métabolique aiguë simple ne peut pas corriger la valeur du pH au-delà de 7,40.

Figure 1. Algorithme pour le diagnostic étiologique d'une acidémie d'origine métabolique suggéré par les experts (AVIS D'EXPERTS)

En l'absence d'étiologie retrouvée, une maladie métabolique héréditaire pourra être évoquée.



Le trou anionique urinaire doit-il toujours être calculé devant une acidose métabolique ?

R1.6 – Les experts suggèrent que le trou anionique urinaire ne soit calculé qu’au cours des acidoses métaboliques sans anion indosé ni étiologie évidente.

AVIS D’EXPERTS

Argumentaire :

Le trou anionique urinaire, calculé par la somme des anions et cations dosés ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Cl}^-$) a été proposé afin d’estimer l’excrétion urinaire d’ammonium (NH_4^+) [39–41]. Ce dernier pourrait, au cours des acidoses à trou anionique non augmenté, permettre de distinguer les acidoses liées à des pertes digestives de bicarbonates (trou anionique urinaire négatif), des acidoses en lien avec une acidose tubulaire ou d’un syndrome hyporénine-hypoaldostéronisme (trou anionique nul ou augmenté) [39–41].

L’intérêt diagnostique du trou anionique urinaire, notamment aux urgences ou en réanimation, reste cependant discutable. D’une part, en dehors de la réanimation, la performance de cet indice n’est validée que par des études de niveau de preuve très faible [6, 40, 41]. Le trou anionique urinaire semble corrélé avec l’excrétion de NH_4^+ [28] mais la corrélation est faible, la variabilité rapportée importante et aucune des études disponibles n’ajuste sur les éventuels facteurs confondants ou ne rapporte la performance diagnostique [6, 40, 41]. D’autre part, le caractère discriminant ainsi que l’apport dans la démarche diagnostique ne sont pas évalués. Enfin, la plupart des études réalisées aux urgences ou en réanimation n’a pas évalué ce paramètre [22, 23, 27].

Une seule étude suggère une prévalence élevée d’acidose tubulaire en réanimation. Elle est de faible niveau de preuve, l’estimateur (trou anionique urinaire) étant aussi critère diagnostique du tableau clinique estimé (acidose tubulaire) [42].

Le pH urinaire doit-il toujours être mesuré devant une acidose métabolique ?

R1.7 - Les experts suggèrent que la mesure du pH urinaire soit réservée à un nombre restreint de patients avec acidose métabolique sans anion indosé ni étiologie évidente, et avec une forte suspicion clinique d'acidose tubulaire.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

La mesure du pH urinaire est moins bien validée encore que le calcul du trou anionique urinaire. Son intérêt diagnostique est controversé et semble encore plus restreint [28, 36, 39, 41].

La mesure du lactate veineux est-elle aussi performante que la mesure du lactate artériel pour faire le diagnostic d'une hyperlactatémie ?

R1.8 – Les experts suggèrent qu'une valeur normale du lactate veineux permet d'éliminer une hyperlactatémie.

AVIS D'EXPERTS

R1.9 – Il faut probablement réaliser un dosage artériel du lactate pour confirmer l'hyperlactatémie en cas d'augmentation de la valeur du lactate veineux.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Le dosage du lactate artériel est la méthode de référence d'évaluation de la lactatémie. Par rapport au prélèvement artériel, le prélèvement veineux est plus facile à réaliser et moins douloureux pour le patient. Plusieurs études ont évalué la concordance entre le dosage veineux et le dosage artériel de la lactatémie. Une méta-analyse de 2014 reprend trois de ces travaux [7]. Il s'agit d'études de cohortes prospectives ou rétrospectives comportant des biais de sélection de patients (patients non consécutifs). De plus, la lactatémie était rarement supérieure à 4 mmol/L. Enfin, les appareils de mesure et les conditions de prélèvement différaient d'une étude à l'autre. Les résultats exprimés en biais moyen varient de -0,016 mmol/L à 1,06 mmol/L. Les limites d'agrément de Bland-Altman s'étendaient de -1,51 mmol/L à 2,65 mmol/L. Ces biais et limites, rapportés aux valeurs habituelles de la lactatémie, ne permettent pas de conclure à une performance suffisante du dosage veineux pour le diagnostic d'hyperlactatémie.

Le dosage veineux du lactate a également été évalué dans des études pronostiques de cohorte incluant des patients traumatisés sévères, suspects de sepsis ou admis dans une structure d'urgence [43–46]. Les populations n'étaient pas toutes comparables et les résultats n'étaient pas univoques en particulier pour les valeurs de lactate veineux inférieures à 4 mmol/L. En revanche, il semble qu'une valeur de lactate veineux supérieure à 4 mmol/L était fortement associée à une augmentation du risque de décès.

En conclusion, si la mesure du lactate veineux peut être intéressante pour l'évaluation du pronostic, les données de la littérature ne permettent pas de proposer sa mesure pour faire le diagnostic d'une hyperlactatémie.

La mesure du lactate capillaire est-elle aussi performante que la mesure du lactate artériel pour faire le diagnostic d'une hyperlactatémie ?

R1.10 – Il ne faut pas mesurer le taux de lactate capillaire pour faire le diagnostic d'hyperlactatémie.

GRADE 1-, ACCORD FORT

Argumentaire :

La mesure capillaire de la lactatémie est une méthode moins invasive et plus rapide que la mesure sur prélèvement artériel. Plusieurs études de cohorte ont comparé ces deux méthodes de mesure. Les biais moyens variaient de -0,99 mmol/L à 2,4 mmol/L. Les limites d'agrément de Bland-Altman s'étendaient de -5,6 mmol/L à 5,4 mmol/L [47–51]. Ces résultats sont difficilement analysables car des appareils de mesure différents ont été utilisés et il existe des incohérences entre les résultats [52]. La performance du dosage lactate capillaire est donc insuffisante et ne permet pas d'évaluer avec précision la valeur du lactate artériel.

Le dosage du lactate capillaire a été proposé comme outil d'évaluation pronostique. La majorité des études, réalisées en pré-hospitalier ou à l'arrivée aux urgences, ont combiné plusieurs techniques de prélèvement (veineux et capillaire). Peu de travaux ont étudié le dosage du lactate capillaire seul comme outil d'évaluation pronostique du patient traumatisé sévère ou suspect de sepsis [44, 47, 53]. Ces études de faible niveau de preuve ne permettent pas de conclure à l'intérêt pronostique de la mesure lactate capillaire.

**Tableau 2. Tableau des principales causes d'hyperlactatémies suggéré par les experts
(AVIS d'EXPERTS)**

L'hyperlactatémie est la conséquence d'un déséquilibre entre production et clairance du lactate [54]. Traditionnellement, les causes d'hyperlactatémie ont été classées en deux groupes : associées à une hypoxie tissulaire (type A) et sans hypoxie tissulaire (type B) [55, 56]. Cependant le mécanisme peut être mixte et une même étiologie peut être retrouvée dans les deux groupes [57].

Type A

- Anémie sévère
- Choc septique, hémorragique, cardiogénique
- Intoxication au CO
- Ischémie d'organes
- Convulsions
- Exercice physique intense

Type BSous-type B1 - Maladies primitives sous-jacentes

- Insuffisance hépatique
- Diabète décompensé
- Cancers et hémopathies
- Sepsis
- Infection par le VIH
- Accès palustre grave

Sous-type B2 - Médicaments et toxiques

- Acide nalidixique
- Acide valproïque
- Agonistes bêta-adrénergiques
- Alcools
- Analogues nucléosidiques de la reverse transcriptase
- Metformine
- Cyanure et composés cyanogènes
- Déficit en vitamines : thiamine (vitamine B1) et biotine (vitamine B8)
- Éther diéthylique
- Fer
- Fluorouracile (5-FU)
- Halothane
- Isoniazide
- Linézolide
- Niacine (vitamine B3 ou acide nicotinique)
- Nutrition parentérale totale
- Paracétamol
- Propofol
- Salicylés
- Strychnine
- Stupéfiants psychostimulants : cocaïne, amphétamines, cathinones
- Sucres : fructose, sorbitol, xylitol
- Sulfasalazine

Sous-type B3 – Maladies congénitales du métabolisme

- Acidémie méthylmalonique (déficit en méthylmalonyl-CoA mutase)
- Déficit en fructose-1,6-diphosphatase
- Déficit en glucose-6-phosphatase (maladie de Von Gierke)
- Déficit en pyruvate carboxylase
- Déficit en pyruvate déshydrogénase
- Syndrome de Kearns-Sayre
- Syndrome de MELAS
- Syndrome de MERRF
- Syndrome de Pearson

La mesure de la cétonémie capillaire est-elle plus performante que la mesure de la cétonurie pour faire le diagnostic d'acidocétose ?

R1.11 – Il faut mesurer la cétonémie capillaire plutôt que la cétonurie pour faire le diagnostic d'acidocétose.

GRADE 1+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Les études comparant cétonurie et cétonémie sont toutes des études observationnelles. Il n'existe qu'une étude prospective contrôlée randomisée, mais celle-ci évaluait l'incidence du recours hospitalier de patients diabétiques de type 1 selon l'automesure à domicile de la cétonémie capillaire ou de la cétonurie [58]. La plupart des études ont inclus des patients se présentant aux urgences pour une crise hyperglycémique (généralement glycémie > 2,5 g/L). Les critères diagnostiques d'acidocétose diabétique étaient variables d'une étude à l'autre, ce qui rend leur comparaison difficile. Quelle que soit leur qualité, toutes les études retrouvaient une meilleure performance de la cétonémie capillaire avec une meilleure spécificité et un rendu diagnostique plus court, pour une sensibilité comparable. De plus, la cétonurie peut persister en l'absence de cétonémie significative. Enfin, la cétonurie mesure uniquement l'acétoacétate tandis que la cétonémie mesure uniquement le bêta-hydroxybutyrate qui est le corps cétonique prédominant en cas de cétose diabétique. Selon les différents seuils rapportés, une cétonémie supérieure à 3 mmol/L associée à une hyperglycémie constitue un bon critère diagnostique de l'acidocétose diabétique [59–63].

Deuxième champ : Orientation des patients en pré-hospitalier ou aux urgences

Au cours d'une acidose métabolique, la valeur du pH plasmatique permet-elle d'identifier les patients en situation critique ?

R2.1 - Il ne faut probablement pas utiliser isolément la valeur du pH pour identifier les patients en situation critique.

GRADE 2-, ACCORD FORT

Argumentaire :

Le pH sanguin est un paramètre biologique fondamental. Sa valeur dépend des variations métaboliques ou respiratoires, mais aussi du site de prélèvement, artériel, veineux ou capillaire. Les études cliniques évaluant l'intérêt pronostique de la valeur du pH sanguin en médecine d'urgence ont été analysées à partir de dosages veineux ou artériels. L'apparition de nouveaux outils permettant une mesure délocalisée du pH est à l'origine de publications récentes évaluant son intérêt pronostique en pré-hospitalier. Ces études observationnelles portaient essentiellement sur l'arrêt cardiaque non traumatique, et la plupart ne permettaient pas de mettre en évidence une valeur pronostique de la mesure isolée du pH [64, 65]. Il reste toutefois à évaluer l'intérêt de ce paramètre combiné à d'autres paramètres cliniques et biologiques. En intra-hospitalier, la plupart des études étaient observationnelles, se limitaient à de petits effectifs de patients, et évaluaient des pathologies très différenciées (arrêt cardiaque, traumatisme, pneumonies, acidocétose diabétique). La plupart de ces études n'ont pas permis de mettre en évidence l'intérêt pronostique de la mesure isolée du pH [8, 66, 67]. Seules les séries s'intéressant aux pneumonies aiguës communautaires ont souligné l'intérêt de la mesure du pH sanguin, mais dans le cadre de scores de sévérité le combinant à d'autres paramètres [68, 69].

La mesure du lactate permet-elle d'identifier les patients en situation critique ?

R2.2 - Il faut considérer la présence d'une hyperlactatémie, quelle que soit sa valeur, comme marqueur de gravité à la prise en charge initiale. La prise en charge diagnostique et thérapeutique devra être rapide et au besoin multidisciplinaire.

GRADE 1+, ACCORD FORT

R2.3. Il faut probablement contrôler l'évolution de la lactatémie dans les premières heures de prise en charge pour évaluer la réponse au traitement.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Il existe de très nombreuses études montrant l'association entre lactatémie initiale et pronostic du sepsis et du traumatisme. Il s'agit pour la plupart de cohortes rétrospectives ou d'études observationnelles prospectives. Leurs méthodologies sont souvent critiquables et leurs niveaux de preuve limités. Néanmoins, toutes les études sont concordantes rapportant l'intérêt du dosage précoce du lactate, artériel ou veineux, pour évaluer la gravité du sepsis et la nécessité de soins critiques [70]. L'hyperlactatémie est un élément indépendant de gravité et un taux de lactate initial supérieur à 4 mmol/L au cours du sepsis [71] et supérieur à 2 mmol/L chez le patient traumatisé [72–74] est toujours associé à un pronostic plus sévère [71, 75].

Plusieurs travaux rapportent l'intérêt pronostique supplémentaire de la décroissance plasmatique du lactate (clairance). Le meilleur seuil semble se situer autour de 30 % pour une clairance à la sixième heure de prise en charge au cours du sepsis [76]. De même, l'absence de diminution du lactate ou une diminution de moins de 20% au cours des deux à quatre premières heures est associée à un pronostic plus sombre chez le patient traumatisé [77].

Une hyperlactatémie initiale est également associée à une charge en soins plus importante. Le dosage pré-hospitalier du lactate améliore l'identification des patients nécessitant une prise en charge en réanimation [43].

Une surveillance intensive des patients présentant une acidocétose diabétique améliore-t-elle le pronostic ?

R2.4 - Les experts suggèrent une surveillance intensive des patients présentant une acidocétose diabétique. Pour cela, une admission large en soins intensifs/réanimation est souhaitable.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

L'indication d'une prise en charge en unité de médecine intensive réanimation est évidente en cas de défaillance d'organe associée à l'acidocétose. Cependant, depuis plusieurs dizaines d'années, certains travaux suggèrent que des patients présentant une acidocétose diabétique non compliquée pourraient être pris en charge en hospitalisation traditionnelle [78–80]. Une seule étude de cohorte rétrospective incluant plus de 15 000 patients dans 159 hôpitaux américains a montré que la mortalité et la durée de séjour hospitalier ne variaient pas en fonction du taux d'admission en réanimation des patients présentant une acidocétose [81]. Cependant, les résultats de cette étude sont difficilement interprétables et généralisables. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective basée sur des données de codage dans laquelle aucune donnée clinique ou paraclinique concernant la gravité de l'acidocétose n'était fournie. De plus, les critères d'admission en réanimation n'étaient pas décrits. Une insulinothérapie intraveineuse continue étant le plus souvent nécessaire et des complications potentiellement graves pouvant apparaître au cours de la prise en charge thérapeutique (hypokaliémie, hypoglycémie, œdème pulmonaire, œdème cérébral), une surveillance clinique et paraclinique rapprochée est indispensable. Cette surveillance pouvant être compromise dans un secteur d'hospitalisation traditionnelle en raison de difficultés organisationnelles, l'admission en milieu de soins intensifs des patients présentant une acidocétose diabétique doit être large afin d'adapter le traitement et d'en surveiller les potentiels effets indésirables.

Troisième champ : Prise en charge thérapeutique

Au cours de l'acidocétose diabétique, l'insulinothérapie intraveineuse continue est-elle supérieure à l'insulinothérapie sous-cutanée discontinuée ?

R3.1 - Il faut probablement administrer l'insuline par voie intraveineuse continue plutôt que par voie sous-cutanée discontinuée chez les patients présentant une acidocétose diabétique.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Deux revues ont synthétisé les données de la littérature concernant la voie optimale d'administration de l'insulinothérapie au cours de l'acidocétose diabétique [82, 83]. Quatre essais, contrôlés et randomisés, ont comparé l'insuline sous-cutanée (SC) à l'insuline intraveineuse (IV) dans la prise en charge des acidocétoses diabétiques de l'adulte [84–87]. Tous ont évalué la rapidité de correction de l'acidose ou la normalisation de la glycémie. Trois ont évalué la durée d'hospitalisation [85–87]. Un manque de précision dans les résultats rapportés dans l'un d'entre eux [84] ne permettait pas de l'inclure dans la méta-analyse pour la rapidité de correction de l'acidose ou la normalisation de la glycémie. Celui-ci a décrit une correction de la cétose et une diminution de la glycémie significativement plus importante à 2 heures dans le groupe IV, mais des résultats non significatifs 4, 6 et 8 heures après le début de la prise en charge. Une méta-analyse de deux essais comparant des insulines similaires [85, 87] ne retrouvait pas de différence significative sur la rapidité de correction de l'acidose ou la normalisation de la glycémie (différence = 0,2 h ; intervalle de confiance à 95 % : [-1,7—2,1] ; p = 0,81). Le dernier essai [86] retrouvait des résultats similaires (d = -1 h [-3,2—1,2] ; p = 0,36). Quant à l'effet de la voie d'administration sur la durée d'hospitalisation, les méta-analyses ne retrouvaient pas de différence significative. Les données de la littérature ne permettent pas d'affirmer que l'insulinothérapie IV est supérieure à l'insulinothérapie SC, tant sur la rapidité de correction de l'acidose, que sur la normalisation de la glycémie et la durée d'hospitalisation. Cependant, peu de patients étaient inclus et ils présentaient des acidocétoses non compliquées. De plus, les injections SC d'insuline étaient réalisées régulièrement, la fréquence des injections pouvait être source d'inconfort, voire de douleur pour les patients.

Une voie veineuse étant souvent nécessaire il semble préférable de privilégier la voie IV continue afin de faciliter la rééquilibration hydro-électrolytique, éviter des injections SC itératives et diminuer le risque d'hypoglycémies en assurant une meilleure gestion de la dose d'insuline administrée.

Au cours de l'acidocétose diabétique, faut-il administrer un bolus d'insuline avant de débiter l'insulinothérapie intraveineuse continue ?

R3.2 – Il ne faut probablement pas administrer de bolus d'insuline avant de débiter l'insulinothérapie intraveineuse continue chez les patients présentant une acidocétose diabétique.

GRADE 2-, ACCORD FORT

Argumentaire :

Une revue de la littérature sur l'utilisation d'un bolus initial d'insuline précédant l'instauration de l'insulinothérapie intraveineuse continue n'a identifié qu'un essai contrôlé randomisé [88] et une étude observationnelle [89]. Dans cette dernière, la normalisation de la glycémie et la durée d'hospitalisation entre les groupes bolus et non-bolus n'étaient pas significativement différentes (évolution de la glycémie $60,1 \pm 38,2$ vs $56,0 \pm 45,4$ mg/dL/h, respectivement ; $p = 0,54$; durée d'hospitalisation $5,6 \pm 5,3$ vs $5,9 \pm 6,9$ j ; $p = 0,81$). Goyal et al. notaient plus d'hypoglycémies dans le groupe bolus, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (6 vs 1 % ; $p = 0,12$). L'essai contrôlé randomisé comparait trois groupes : un bras bolus puis faible dose d'insuline (0,07 UI/kg, puis 0,07 UI/kg/h), un bras faible dose d'insuline sans bolus initial (0,07 UI/kg/h) et enfin un bras double dose (0,14 UI/kg/h) sans bolus initial. La rapidité de correction de l'acidose, la normalisation de la glycémie ainsi que la durée d'hospitalisation n'étaient pas différentes dans les trois groupes. Il est important de noter que cette étude n'a pas évalué la dose couramment utilisée de 0,1 UI/kg/h d'insuline intraveineuse continue.

Au cours de l'acidocétose diabétique, faut-il administrer de fortes ou de faibles doses d'insuline intraveineuse continue ?

R3.3 - Il faut probablement administrer de faibles doses d'insuline intraveineuse continue au cours de l'acidocétose diabétique.

GRADE 2+, ACCORD FORT

R3.4 – Les experts suggèrent d'utiliser une posologie initiale de 0,1 UI/kg/h sans dépasser 10 UI/h, et de l'augmenter, en l'absence d'hypokaliémie, si les objectifs de correction de la cétonémie (0,5 mmol/L/h) ou à défaut du taux de bicarbonates (3 mmol/L/h) et de la glycémie capillaire (3 mmol/L/h) ne sont pas atteints après quelques heures de traitement.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

Les données de la littérature, datant essentiellement des années 70, indiquent que l'utilisation de doses plus faibles d'insuline intraveineuse continue serait aussi efficace que l'utilisation de doses plus fortes [90, 91]. Une revue de la littérature a retrouvé deux essais (sans groupe contrôle) qui décrivaient une baisse de la glycémie similaire avec de faibles doses d'insuline qu'avec des doses importantes. Le risque d'hypokaliémie, d'hypoglycémie ou encore d'œdème cérébral éventuellement associés aux doses plus fortes et l'efficacité biologique des faibles doses justifient leur adoption dans la pratique depuis plusieurs décennies. Cependant, si les objectifs de correction de la cétonémie (0,5 mmol/L/h) ou à défaut du taux de bicarbonates (3 mmol/L/h) et de la glycémie (3 mmol/L/h) ne sont pas atteints, il est possible d'envisager une augmentation des posologies sous réserve de l'absence d'hypokaliémie.

Faut-il perfuser du bicarbonate de sodium devant une acidose métabolique sévère et si oui, dans quelles situations ?

R3.5 – Les experts suggèrent d’administrer du bicarbonate de sodium pour compenser les pertes digestives ou rénales de bases en cas mauvaise tolérance clinique.

AVIS D’EXPERTS

Argumentaire :

L’administration de bicarbonate de sodium pourrait permettre de limiter les effets délétères cardiovasculaires, respiratoires et énergétiques cellulaires de la perte de bicarbonates [2]. L’administration de bicarbonate de sodium doit être prudente car elle est associée à un risque d’hypokaliémie, d’hypernatrémie, d’hypocalcémie, d’alcalémie de rebond et de surcharge hydrosodée [2].

R3.6 - Il faut probablement administrer du bicarbonate de sodium aux patients de réanimation présentant une acidémie profonde d'origine métabolique ($\text{pH} \leq 7,20$, $\text{PaCO}_2 < 45$ mmHg) et une insuffisance rénale aiguë modérée à sévère.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire :

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. Plusieurs études observationnelles rétrospectives monocentriques [92–94] ou prospectives multicentriques [95] n'ont pas permis de conclure quant à la place du bicarbonate de sodium. Deux études physiologiques prospectives randomisées monocentriques en cross over portant sur 10 [96] et 14 patients [97] ont conclu à l'absence de supériorité de l'administration de bicarbonate de sodium par rapport au soluté salé sur les paramètres hémodynamiques mesurés par cathéter artériel pulmonaire chez des patients présentant une acidose métabolique lactique (bicarbonatémie ≤ 22 ou 17 mmol/L et lactatémie artérielle $> 2,5$ mmol/L).

Dans une étude multicentrique prospective randomisée contrôlée incluant 400 patients ($\text{pH} \leq 7,20$, bicarbonatémie ≤ 20 mmol/L et $\text{PaCO}_2 \leq 45$ mmHg et lactatémie > 2 mmol/L ou score SOFA > 4) et comparant l'administration de bicarbonate de sodium à 4,2% qsp $\text{pH} \geq 7,30$ 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), les auteurs rapportaient 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.

Dans la strate de randomisation *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, $p < 0,001$) [98].

R3.7 – Il ne faut pas administrer systématiquement de bicarbonate de sodium dans la prise en charge d'un arrêt circulatoire en dehors d'une hyperkaliémie préexistante ou d'une intoxication aux stabilisants de membrane.

GRADE 1-, ACCORD FORT

Argumentaire :

Depuis la conférence de consensus française de 1999, la place de l'alcalinisation par bicarbonate de sodium dans la prise en charge de l'arrêt circulatoire a été évaluée dans 5 études rétrospectives [99–103] et une étude prospective multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle [104]. Quatre études rétrospectives ont montré une augmentation de la fréquence de reprise d'activité circulatoire spontanée chez les patients traités par bicarbonate de sodium [99, 101–103] et une a rapporté une diminution de la survie hospitalière chez les patients traités par bicarbonate de sodium [100]. L'essai thérapeutique randomisé (792 patients) n'a pas retrouvé de différence de survie entre les patients traités par bicarbonate de sodium (7,4%) et ceux recevant un placebo (6,7%, $p = 0,88$). L'utilisation du bicarbonate de sodium chez les patients pourrait être réservée aux situations d'hyperkaliémie préexistante ou d'intoxication aux stabilisants de membrane [105].

R3.8 – Il ne faut probablement pas administrer de bicarbonate de sodium aux patients présentant une acidocétose diabétique.

GRADE 2-, ACCORD FORT

Argumentaire :

L'administration de bicarbonate de sodium peut permettre d'augmenter transitoirement le pH et pourrait limiter les effets délétères cardiovasculaires et énergétiques cellulaires de l'acidémie. Cependant, l'administration de bicarbonate de sodium est associée à un risque d'hypokaliémie, d'hyponatrémie, d'hypocalcémie, d'alcalémie de rebond et de surcharge hydrosodée [2]. Une étude physiopathologique menée sur 39 patients a récemment montré qu'il existait une altération de la réactivité endothéliale microvasculaire à la phase aiguë de l'acidocétose diabétique. Cette dysfonction endothéliale était plus marquée lorsque le pH artériel était inférieur à 7,20 et la réactivité vasculaire s'améliorait après 24 heures de traitement. Cependant, l'administration de bicarbonate de sodium n'a pas été testée dans cette étude observationnelle [106].

Depuis la conférence de consensus française de 1999, la place de l'alcalinisation par bicarbonate de sodium dans la prise en charge de l'acidocétose a été réévaluée dans une étude rétrospective monocentrique [107] comparant 44 patients traités par bicarbonate et 42 patients non traités. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'effet du bicarbonate de sodium sur la vitesse de correction de l'acidémie comme dans les études précédemment publiées, toutes menées sur de très faibles effectifs [108].

R3.9 – Les experts suggèrent d’administrer du bicarbonate de sodium dans la prise en charge d’une intoxication aux salicylés quelle que soit la valeur du pH.

AVIS D’EXPERTS

Argumentaire :

Les intoxications aux salicylés sont rares et potentiellement mortelles. Une expertise toxicologique est nécessaire pour en assurer une prise en charge optimale. L’administration de bicarbonate a deux objectifs : 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 [109, 110]. Une étude observationnelle ancienne comprenant un très faible nombre de patients suggérait que l’alcalinisation simple permettait d’obtenir une excrétion rénale équivalente voire plus importante du salicylate que la diurèse forcée, alcaline ou non [111]. L’administration de bicarbonate de sodium doit faire l’objet d’une surveillance rapprochée car elle est associée à un risque d’hypokaliémie, d’hypernatrémie, d’hypocalcémie, d’hypoventilation alvéolaire de surcharge hydrosodée [2, 109]. En cas d’intoxication grave, les experts suggèrent de réaliser une épuration extra-rénale (cf R3.13) et de poursuivre l’alcalinisation entre les séances d’épuration extra-rénale jusqu’à élimination complète du salicylate.

Faut-il réaliser une épuration extra-rénale en cas d'acidose métabolique sévère. Si oui, dans quelles situations ?

R3.10 Dans le cadre d'un état de choc et/ou d'une insuffisance rénale aiguë, les experts suggèrent d'initier une épuration extra-rénale si la valeur du pH est inférieure ou égale à 7,15 en l'absence d'acidose respiratoire sévère et malgré un traitement approprié.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

Il n'existe pas d'études contrôlées randomisées, dont le critère de jugement principal est la mortalité, comparant l'initiation ou pas d'une épuration extrarénale (EER) lors d'une acidose métabolique sévère. Les recommandations présentées ici proviennent en majorité d'études observationnelles, rétrospectives et de cas rapportés.

Selon un sondage réalisé via la Société Européenne de Médecine Intensive, l'acidose métabolique (sans précision de niveau) représente un critère d'initiation de l'EER pour 74% des réanimateurs [112].

La détermination du seuil de bicarbonates plasmatiques ou de pH autorisant une EER pourrait être déduite des résultats des études randomisées comparant l'effet sur la mortalité d'une initiation précoce ou retardée d'une EER dans l'insuffisance rénale aiguë. Dans l'étude de Wald et al. [113] qui incluait 101 patients chirurgicaux et ne retrouvait pas de différence de mortalité selon le délai de l'EER, le taux de bicarbonates plasmatiques, à l'initiation de l'EER, était similaire dans les deux groupes : $20,7 \pm 4,3$ vs $20,1 \pm 4,4$ mmol/L. L'étude de Zarbock et al. [114], incluant 231 patients chirurgicaux présentant une insuffisance rénale aiguë stade KDIGO 2, retrouvait également, à l'initiation de l'EER, des taux de bicarbonates plasmatiques similaires dans les bras précoce et tardif : $20,9 \pm 3,6$ mmol/L vs $20,7 \pm 3,7$ mmol/L. La mortalité est significativement plus basse dans le groupe précoce.

Dans l'étude AKIKI [115], analysée en intention de traiter, incluant 619 patients présentant une insuffisance rénale aiguë stade KDIGO 3, le pH et le taux de bicarbonates plasmatiques étaient significativement plus bas dans le groupe EER tardive (critères d'EER durs dont $\text{pH} \leq 7,15$, taux d'EER : 50%) que dans le groupe EER précoce (6 heures après inclusion, taux d'EER : 100%) : bicarbonates $16,6 \pm 5,6$ vs $18,9 \pm 4,9$ mmol/L ($p < 0,001$) et $\text{pH} 7,25 \pm 0,15$ vs $7,30 \pm 0,12$ ($p < 0,001$). Il n'était pas observé de différence de mortalité entre les 2 groupes.

L'étude IDEAL ICU [116], qui a inclus 488 patients septiques présentant une insuffisance rénale aiguë stade F de RIFLE randomisés en 2 bras (EER précoce débutée dans les 12 heures suivant l'inclusion, taux d'EER 97% versus EER tardive réalisée 48 heures après inclusion en l'absence de résolution de

l'insuffisance rénale aiguë, taux d'EER : 62%), n'a pas retrouvé de différence de mortalité (58 vs 54%) et a été arrêtée pour futilité. Un $\text{pH} \leq 7,15$ représentait un critère d'instauration de l'EER. Vingt des 41 patients du bras tardif avaient un pH à 7,10.

L'étude BICAR-ICU [98] a comparé l'administration intraveineuse de bicarbonate de sodium à 4,2% (qsp $\text{pH} > 7,30$) à un bras contrôle sans perfusion de bicarbonate chez des patients présentant une acidose métabolique sévère ($\text{pH} \leq 7,20$, bicarbonates < 20 mmol/L et $\text{PaCO}_2 \leq 45$ mmHg) et un score SOFA ≥ 4 ou une lactatémie artérielle ≥ 2 mmol/L. Il s'agissait d'une étude contrôlée randomisée en intention de traiter stratifiée selon l'âge, la présence d'une insuffisance rénale aiguë AKIN 2 ou 3 et d'un sepsis. Une EER était réalisée si 2 sur 3 des critères suivants étaient présents : $\text{pH} < 7,20$ après 24 heures, hyperkaliémie ou diurèse $< 0,3$ mL/kg/h sur 24 heures. Dans le sous-groupe insuffisance rénale aiguë comportant 182 patients, 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 ($p = 0,0283$).

R3.11 – En cas d’acidose lactique faisant suspecter une intoxication à la metformine, les experts suggèrent d’initier une épuration extra-rénale précocement en présence de dysfonction d’organe(s) ou en l’absence d’amélioration dans les premières heures de prise en charge.

AVIS D’EXPERTS

Argumentaire :

L’acidose lactique à la metformine est définie par un taux artériel de lactate supérieur à 5 mmol/L, un pH inférieur à 7,35 survenant au cours de la prise de metformine. Son incidence reste faible, de 10 à 12/100000 [117, 118]. Une revue systématique de la littérature publiée en 2015 a identifié 175 publications (aucun essai randomisé) rapportant une mortalité élevée (30 à 50%) [119].

Yeh H-C et al. [117] ont colligé les cas rapportés et les séries de 1977 à 2014 (3 séries, 142 cas rapportés) regroupant 253 patients dont la mortalité était de 16,2%. Les facteurs associés à la mortalité étaient la ventilation mécanique et la valeur du taux de lactate (17 vs 22 mmol/L, $p < 0,01$) mais pas le pH, ni le taux de bicarbonates plasmatique ni le taux de metformine. Un taux de lactate supérieur à 20 mmol/L était significativement associé à la mortalité.

Une étude rétrospective menée en Italie du Nord de 2010 à 2015 a colligé 117 cas et a rapporté une survie de 78,3% [118]. En moyenne, à l’initiation de l’EER, le pH était inférieur à 7,04 et la lactatémie supérieure à 12 mmol/L.

Le dosage de metformine n’étant pas disponible en routine et sa valeur pronostique étant discutée [119], l’EER doit être entreprise sans attendre le résultat précocement en présence de dysfonction d’organe(s) ou en l’absence d’amélioration dans les premières heures de prise en charge. L’EER a pour objectif de corriger les troubles hydro-électrolytiques et acido-basiques et d’assurer l’épuration de metformine [119].

R3.12 – En cas d’intoxication au méthanol ou à l’éthylène glycol, les experts suggèrent d’initier une épuration extra-rénale si le trou anionique est supérieur à 20 mEq/L ou s’il existe une insuffisance rénale ou une atteinte visuelle.

AVIS D’EXPERTS

Argumentaire :

Les intoxications au méthanol et à l’éthylène glycol sont rares et potentiellement mortelles. Une expertise est nécessaire pour assurer une prise en charge optimale comprenant, si nécessaire, des manœuvres de réanimation spécifiques.

En cas d’intoxication aux alcools (méthanol et éthylène glycol), le pH à l’admission est corrélé au pronostic [120, 121]. Un pH inférieur à 7,0 prédit le décès [122] tandis qu’un pH supérieur à 7,22 est associé à la survie [123]. Le trou anionique plasmatique (>24 mEq/L ou >20 mEq/L en cas d’instabilité hémodynamique) est corrélé au taux de formate et au pronostic [124].

Le méthanol circulant est épuré par le rein avec une clairance d’environ 5 à 6 mL/min représentant environ 25 à 50% de son élimination systémique avant sa conversion en acide formique (responsable de la toxicité). Cette conversion est inhibée par l’apport intraveineux d’éthanol ou de fomépizole. La clairance du méthanol obtenue par hémodialyse intermittente est comprise entre 77 et 400 mL/min, et entre 17 et 48 mL/min si la méthode d’EER est continue [125, 126].

R3.13 – Dans le cadre d’une acidose métabolique liée à une intoxication à l’acide salicylique, les experts suggèrent d’initier une épuration extra-rénale en cas d’atteinte neurologique et/ou si la concentration d’acide salicylique est supérieure à 6,5 mmol/L (90 mg/dL), et/ou si le pH est inférieur ou égal à 7,20.

AVIS D’EXPERTS

Argumentaire :

Les intoxications aux salicylés sont rares et potentiellement mortelles. Une expertise est nécessaire pour assurer une prise en charge optimale comprenant, si nécessaire, des manœuvres de réanimation spécifiques.

Une revue systématique de la littérature, publiée par un groupe d’experts en 2015 [110], a dénombré 84 publications, dont 80 relatives à des cas rapportés ou à des cohortes de patients et une à un essai contrôlé randomisé, et a colligé 143 patients intoxiqués aux salicylés. Les auteurs concluaient que l’acide salicylique était hautement dialysable et que l’hémodialyse intermittente était la modalité préférentielle. Ils concluaient aussi que l’apparition d’une acidémie devrait être considérée comme un signe d’alerte car elle témoigne de la survenue de dysfonctions d’organes (acidose lactique, acidocétose, insuffisance rénale et/ou respiratoire). En outre, la présence d’une acidémie augmenterait l’entrée de salicylate dans le système nerveux central et le risque d’œdème cérébral.

Une étude rétrospective plus récente [127] incluant 56 patients ayant une salicylémie supérieure à 50 mg/dL et bénéficiant d’une ventilation mécanique, a rapporté une mortalité de 76%. L’absence de recours à l’EER était associée à une augmentation de la mortalité et la survie était nulle en cas de salicylémie supérieure à 5,8 mmol/L soit 80 mg/dL. Cependant, aucune donnée n’était disponible quant à d’éventuelles co-intoxications et aux causes de décès.

Compte-tenu du nombre et de la qualité limités des données, il est difficile de déterminer précisément un seuil toxique. Cependant, il apparaît qu’au-delà de 6,5 mmol/L (90 mg/dL) le risque de décès est important même en l’absence de signes cliniques.

Faut-il augmenter la ventilation minute chez les patients sous ventilation mécanique et présentant une acidose métabolique ?

R3.14 – Les experts suggèrent de compenser l'acidémie par l'augmentation de la fréquence respiratoire sans induire d'auto-PEP et avec un maximum de 35 cycles/min et/ou du volume courant sans dépasser 8 mL/kg de poids idéal théorique et en monitorant la pression de plateau. L'objectif de la ventilation n'est pas de normaliser le pH. Un objectif de pH supérieur ou égal à 7,15 paraît raisonnable. Un traitement médical de l'acidose métabolique et de sa cause doit être envisagé concomitamment, la compensation ventilatoire ne pouvant être que symptomatique et transitoire.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

Le contrôle de la ventilation met en jeu trois types de structures interconnectées : le centre de contrôle couramment appelé « centres respiratoires », situé dans le système nerveux central au niveau du tronc cérébral ; les éléments moteurs du système respiratoire constitués par les muscles des voies aériennes supérieures de la cage thoracique et de l'abdomen ; et les informateurs ou récepteurs (chémorecepteurs, récepteurs proprioceptifs musculaires, récepteurs des voies aériennes et pulmonaires) qui informent à tout instant les centres respiratoires des valeurs de consigne (PCO_2 , pH, distension pulmonaire, charge musculaire respiratoire...). Ainsi les centres respiratoires intègrent des informations sensorielles et humorales multiples, permettant d'assurer l'homéostasie tout en optimisant le coût énergétique de chaque cycle respiratoire. Les chémorecepteurs centraux stimulables au niveau de la face ventrale du tronc cérébral répondent rapidement et intensément à des variations minimales de pH et de PCO_2 du liquide céphalorachidien et du sang. L'ion hydrogène semble être un stimulus déterminant [128].

En cas d'acidose métabolique, la réponse physiologique est une augmentation de la ventilation alvéolaire [129]. Cette augmentation de la ventilation est constante quelle que soit la cause et la sévérité de l'acidose [130]. La stimulation des chémorecepteurs lors d'une acidose métabolique est responsable d'une augmentation du volume courant plutôt que d'une tachypnée [130, 131]. Son efficacité dépend de la ventilation alvéolaire mais aussi de l'état hémodynamique et de l'intégrité du système respiratoire [129, 132].

Il n'existe à ce jour pas de donnée spécifique concernant la prise en charge ventilatoire du patient intubé-ventilé présentant une acidose métabolique. Même si l'acidose est traditionnellement associée à un plus mauvais pronostic [133], celle-ci est responsable d'effets potentiellement protecteurs. Au-delà de la sévérité de l'acidose, le mécanisme et la modalité d'installation semblent

des éléments pronostiques à prendre en compte.

La correction de l'acidose métabolique qui consisterait à augmenter la fréquence respiratoire et/ou le volume courant est discutable. Les données actuelles sur la ventilation protectrice sont nombreuses et recommandent de veiller à un volume courant de l'ordre de 6 mL/kg de poids théorique. Compte tenu des effets hémodynamiques de l'acidose métabolique, il paraît raisonnable d'adapter la fréquence respiratoire pour obtenir un pH supérieur ou égal à 7,15 [134–136] sans toutefois dépasser 35 cycles/min. En effet, les données animales suggèrent un effet délétère d'une ventilation minute élevée [137, 138]. Ces effets sont d'autant plus marqués qu'il existe une atteinte pulmonaire.

Tableau 3. Synthèse des recommandations

Recommandation		Niveau de preuve
Stratégie diagnostique		
R1.1	Les experts suggèrent de réaliser une gazométrie artérielle chez les patients présentant un taux de bicarbonates inférieur à la normale afin d'éliminer une alcalose respiratoire, de confirmer le diagnostic d'acidose métabolique et de rechercher une acidose mixte.	Avis d'experts
R1.2	Il ne faut probablement pas privilégier la mesure du déficit de bases au taux de bicarbonates plasmatiques pour faire le diagnostic d'une acidose métabolique.	Grade 2-
R1.3	Il faut probablement utiliser le trou anionique plasmatique corrigé par l'albumine plutôt que le trou anionique plasmatique non corrigé pour différencier les acidoses métaboliques par excès d'acides des acidoses métaboliques par perte de bases.	Grade 2+
R1.4	Les experts suggèrent d'appliquer la méthode d'Henderson-Hasselbalch utilisant le trou anionique plasmatique corrigé par l'albumine pour le diagnostic du mécanisme de l'acidose métabolique en première intention. Cependant, la méthode de Stewart permet d'appréhender les situations non expliquées par la méthode d'Henderson-Hasselbalch : troubles acido-basiques secondaires aux anomalies de la natrémie et de la chlorémie et troubles complexes.	Avis d'experts
R1.5	Les experts suggèrent d'appliquer un algorithme pour améliorer le diagnostic étiologique d'une acidose métabolique.	Avis d'experts
R1.6	Les experts suggèrent que le trou anionique urinaire ne soit calculé qu'au cours des acidoses métaboliques sans anion indosé ni étiologie évidente.	Avis d'experts
R1.7	Les experts suggèrent que le pH urinaire soit réservé à un nombre restreint de patients avec acidose métabolique sans anion indosé ni étiologie évidente, et ayant une forte suspicion clinique d'acidose tubulaire.	Avis d'experts
R1.8	Les experts suggèrent qu'une valeur normale du lactate veineux permet d'éliminer une hyperlactatémie.	Avis d'experts
R1.9	Il faut probablement réaliser un dosage artériel du lactate pour confirmer l'hyperlactatémie en cas d'augmentation de la valeur du lactate veineux.	Grade 2+
R1.10	Il ne faut pas mesurer le taux de lactate capillaire pour faire le diagnostic d'hyperlactatémie.	Grade 1-
R1.11	Il faut mesurer la cétonémie capillaire plutôt que la cétonurie pour faire le diagnostic d'acidocétose.	Grade 1+
Orientation des patients en pré-hospitalier ou aux urgences		
R2.1	Il ne faut probablement pas utiliser isolément la valeur du pH pour identifier les patients en situation critique.	Grade 2-
R2.2	Il faut considérer la présence d'une hyperlactatémie, quelle que soit sa valeur, comme marqueur de gravité à la prise en charge initiale. La prise en charge diagnostique et thérapeutique devra être rapide et au besoin multidisciplinaire.	Grade 1+
R2.3	Il faut probablement contrôler l'évolution de la lactatémie dans les premières heures de prise en charge pour évaluer la réponse au traitement.	Grade 2+
R2.4	Les experts suggèrent une surveillance intensive des patients présentant une acidocétose diabétique. Pour cela, une admission large en soins intensifs/réanimation est souhaitable.	Avis d'experts

Tableau 3. Synthèse des recommandations (suite)

Prise en charge thérapeutique		
R3.1	Il faut probablement administrer l'insuline par voie intraveineuse continue plutôt que par voie sous-cutanée discontinue chez les patients présentant une acidocétose diabétique.	Grade 2+
R3.2	Il ne faut probablement pas administrer de bolus d'insuline avant de débiter l'insulinothérapie intraveineuse continue chez les patients présentant une acidocétose diabétique.	Grade 2-
R3.3	Il faut probablement administrer de faibles doses d'insuline intraveineuse continue au cours de l'acidocétose diabétique.	Grade 2+
R3.4	Les experts suggèrent d'utiliser une posologie initiale de 0,1 UI/kg/h sans dépasser 10 UI/h, et de l'augmenter, en l'absence d'hypokaliémie, si les objectifs de correction de la cétonémie (0,5 mmol/L/h) ou à défaut de la bicarbonatémie (3 mmol/L/h) et de la glycémie capillaire (3 mmol/L/h) ne sont pas atteints après quelques heures de traitement.	Avis d'experts
R3.5	Les experts suggèrent administrer du bicarbonate de sodium pour compenser les pertes digestives ou rénales de bases en cas mauvaise tolérance clinique.	Avis d'experts
R3.6	Il faut probablement administrer du bicarbonate de sodium aux patients graves de réanimation présentant une acidémie profonde d'origine métabolique ($\text{pH} \leq 7,20$, $\text{PaCO}_2 < 45$ mmHg) et une insuffisance rénale aiguë modérée à sévère pour améliorer le pronostic.	Grade 2+
R3.7	Il ne faut pas administrer systématiquement de bicarbonate de sodium dans la prise en charge d'un arrêt circulatoire en dehors d'une hyperkaliémie préexistante ou d'une intoxication aux stabilisants de membrane.	Grade 1-
R3.8	Il ne faut probablement pas administrer du bicarbonate de sodium aux patients présentant une acidocétose diabétique.	Grade 2-
R3.9	Les experts suggèrent d'administrer du bicarbonate de sodium dans la prise en charge d'une intoxication aux salicylés quelle que soit la valeur du pH.	Avis d'experts
R3.10	Dans le cadre d'un état de choc et/ou d'une insuffisance rénale aiguë, les experts suggèrent d'initier une épuration extra-rénale si le pH est inférieur ou égal à 7,15 en l'absence d'acidose respiratoire sévère et malgré un traitement approprié.	Avis d'experts
R3.11	En cas d'acidose lactique faisant suspecter une intoxication à la metformine, les experts suggèrent d'initier une épuration extra-rénale précocement en présence de dysfonction d'organe(s) ou en l'absence d'amélioration dans les premières heures de prise en charge.	Avis d'experts
R3.12	En cas d'intoxication au méthanol ou à l'éthylène glycol, les experts suggèrent d'initier une épuration extra-rénale si le trou anionique est supérieur à 20 mEq/L ou s'il existe une insuffisance rénale ou une atteinte visuelle.	Avis d'experts
R3.13	Dans le cadre d'une acidose métabolique liée à une intoxication à l'acide salicylique, les experts suggèrent d'initier une épuration extra-rénale en cas d'atteinte neurologique et/ou si la concentration d'acide salicylique est supérieure à 6,5 mmol/L (90 mg/dL), et/ou si le pH est inférieur ou égal à 7,20.	Avis d'experts
R3.14	Les experts suggèrent de compenser l'acidémie par l'augmentation de la fréquence respiratoire sans induire d'auto-PEP et avec un maximum de 35 cycles/min et/ou du volume courant sans dépasser 8 mL/kg de poids idéal théorique et en monitorant la pression de plateau. L'objectif de la ventilation n'est pas de normaliser le pH. Un objectif de pH supérieur ou égal à 7,15 paraît raisonnable. Un traitement médical de l'acidose métabolique et de sa cause doit être envisagé concomitamment, la compensation ventilatoire ne pouvant être que symptomatique et transitoire.	Avis d'experts

Références

1. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, et al (2015) Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care Lond Engl* 19:175. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0896-7>
2. Kraut JA, Madias NE (2012) Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 8:589–601. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.186>
3. Kraut JA, Madias NE (2010) Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 6:274–285. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.33>
4. Asch MJ, Dell RB, Williams GS, et al (1969) Time course for development of respiratory compensation in metabolic acidosis. *J Lab Clin Med* 73:610–615
5. Fulop M (1997) A guide for predicting arterial CO₂ tension in metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 17:421–424. <https://doi.org/10.1159/000169134>
6. Batlle D, Chin-Theodorou J, Tucker BM (2017) Metabolic Acidosis or Respiratory Alkalosis? Evaluation of a Low Plasma Bicarbonate Using the Urine Anion Gap. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 70:440–444. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.04.017>
7. Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T (2014) The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med* 21:81–88. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32836437cf>
8. Ma OJ, Rush MD, Godfrey MM, Gaddis G (2003) Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med* 10:836–841
9. Arnold TDW, Miller M, van Wessel KP, et al (2011) Base deficit from the first peripheral venous sample: a surrogate for arterial base deficit in the trauma bay. *J Trauma* 71:793–797; discussion 797. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31822ad694>
10. Zakrisson T, McFarlan A, Wu YY, et al (2013) Venous and arterial base deficits: do these agree in occult shock and in the elderly? A Bland-Altman analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 74:936–939. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318282747a>
11. Herrington WG, Nye HJ, Hammersley MS, Watkinson PJ (2012) Are arterial and venous samples clinically equivalent for the estimation of pH, serum bicarbonate and potassium concentration in critically ill patients? *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 29:32–35. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03390.x>
12. Surbatovic M, Radakovic S, Jevtic M, et al (2009) Predictive value of serum bicarbonate, arterial base deficit/excess and SAPS III score in critically ill patients. *Gen Physiol Biophys* 28 Spec No:271–276
13. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, et al (2005) Use of serum bicarbonate measurement in place of arterial base deficit in the surgical intensive care unit. *Arch Surg Chic Ill* 1960 140:745–751. <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.8.745>

14. FitzSullivan E, Salim A, Demetriades D, et al (2005) Serum bicarbonate may replace the arterial base deficit in the trauma intensive care unit. *Am J Surg* 190:941–946. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.08.024>
15. Chawla LS, Jagasia D, Abell LM, et al (2008) Anion gap, anion gap corrected for albumin, and base deficit fail to accurately diagnose clinically significant hyperlactatemia in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 23:122–127. <https://doi.org/10.1177/0885066607312985>
16. Dinh CH, Ng R, Grandinetti A, et al (2006) Correcting the anion gap for hypoalbuminaemia does not improve detection of hyperlactataemia. *Emerg Med J EMJ* 23:627–629. <https://doi.org/10.1136/emj.2005.031898>
17. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H (2003) Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care Lond Engl* 7:R41-45. <https://doi.org/10.1186/cc2184>
18. Mallat J, Michel D, Salaun P, et al (2012) Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med* 30:391–398. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.11.039>
19. Chawla LS, Shih S, Davison D, et al (2008) Anion gap, anion gap corrected for albumin, base deficit and unmeasured anions in critically ill patients: implications on the assessment of metabolic acidosis and the diagnosis of hyperlactatemia. *BMC Emerg Med* 8:18. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-8-18>
20. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, et al (2007) Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 35:1264–1270. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259536.11943.90>
21. Story DA, Poustie S, Bellomo R (2002) Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap. *Anaesthesia* 57:1109–1114
22. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM (1999) Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 27:1577–1581
23. Lautrette A, Fejjal M, Aithssain A, et al (2013) Comparison of three methods of diagnosis of plasma unmeasured anions in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 79:1164–1172
24. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR (2009) Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med* 35:1377–1382. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1496-2>
25. Nanji AA, Campbell DJ, Pudek MR (1981) Decreased anion gap associated with hypoalbuminemia and polyclonal gammopathy. *JAMA* 246:859–860
26. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V (1998) Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26:1807–1810
27. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J (2000) Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2246–2251. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.9904099>

28. Kraut JA, Madias NE (2012) Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 7:671–679. <https://doi.org/10.2215/CJN.09450911>
29. Adrogué HJ, Madias NE (2016) Assessing Acid-Base Status: Physiologic Versus Physicochemical Approach. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 68:793–802. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.023>
30. Tuhay G, Pein MC, Masevicius FD, et al (2008) Severe hyperlactatemia with normal base excess: a quantitative analysis using conventional and Stewart approaches. *Crit Care Lond Engl* 12:R66. <https://doi.org/10.1186/cc6896>
31. Guérin C, Nesme P, Leray V, et al (2010) Quantitative analysis of acid-base disorders in patients with chronic respiratory failure in stable or unstable respiratory condition. *Respir Care* 55:1453–1463
32. Magder S, Emami A (2015) Practical approach to physical-chemical acid-base management. Stewart at the bedside. *Ann Am Thorac Soc* 12:111–117. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201409-426O1>
33. Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel J-L, et al (2009) An adult can still die of salicylate poisoning in France in 2008. *Intensive Care Med* 35:1999. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1537-x>
34. Pernet P, Bénétteau-Burnat B, Vaubourdolle M, et al (2009) False elevation of blood lactate reveals ethylene glycol poisoning. *Am J Emerg Med* 27:132.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2008.04.029>
35. Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE, et al (1982) Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 307:1603–1610. <https://doi.org/10.1056/NEJM198212233072603>
36. Richardson RM, Halperin ML (1987) The urine pH: a potentially misleading diagnostic test in patients with hyperchloremic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 10:140–143
37. Kraut JA, Mullins ME (2018) Toxic Alcohols. *N Engl J Med* 378:270–280. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615295>
38. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, et al (2009) Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 37:2733–2739
39. Rastegar M, Nagami GT (2017) Non-Anion Gap Metabolic Acidosis: A Clinical Approach to Evaluation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 69:296–301. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.09.013>
40. Kim HY, Han JS, Jeon US, et al (2001) Clinical significance of the fractional excretion of anions in metabolic acidosis. *Clin Nephrol* 55:448–452
41. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, et al (1988) The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318:594–599. <https://doi.org/10.1056/NEJM198803103181002>
42. Brunner R, Drolz A, Scherzer T-M, et al (2015) Renal tubular acidosis is highly prevalent in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl* 19:148. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0890-0>

43. Guyette FX, Meier EN, Newgard C, et al (2015) A comparison of prehospital lactate and systolic blood pressure for predicting the need for resuscitative care in trauma transported by ground. *J Trauma Acute Care Surg* 78:600–606. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000549>
44. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J (2015) Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 33:167–172. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.003>
45. Musikatavorn K, Thepnimitra S, Komindr A, et al (2015) Venous lactate in predicting the need for intensive care unit and mortality among nonelderly sepsis patients with stable hemodynamic. *Am J Emerg Med* 33:925–930. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.04.010>
46. Barfod C, Lundstrøm LH, Lauritzen MMP, et al (2015) Peripheral venous lactate at admission is associated with in-hospital mortality, a prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 59:514–523. <https://doi.org/10.1111/aas.12503>
47. Bouzat P, Schilte C, Vinclair M, et al (2016) Capillary lactate concentration on admission of normotensive trauma patients: a prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 24:82. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0272-x>
48. Gaieski DF, Drumheller BC, Goyal M, et al (2013) Accuracy of Handheld Point-of-Care Fingertip Lactate Measurement in the Emergency Department. *West J Emerg Med* 14:58–62. <https://doi.org/10.5811/westjem.2011.5.6706>
49. Kim C, Kim H (2018) Emergency medical technician-performed point-of-care blood analysis using the capillary blood obtained from skin puncture. *Am J Emerg Med* 36:1215–1221. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.12.025>
50. Collange O, Garcia V, Kindo M, et al (2017) Comparison of capillary and arterial lactate levels in patients with shock. *Anaesth Crit Care Pain Med* 36:157–162. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.08.007>
51. Seoane L, Papisidero M, De Sanctis P, et al (2013) Capillary lactic acid validation in an ED. *Am J Emerg Med* 31:1365–1367. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.06.015>
52. Tanner RK, Fuller KL, Ross MLR (2010) Evaluation of three portable blood lactate analysers: Lactate Pro, Lactate Scout and Lactate Plus. *Eur J Appl Physiol* 109:551–559. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1379-9>
53. Manzon C, Barrot L, Besch G, et al (2015) Capillary lactate as a tool for the triage nurse among patients with SIRS at emergency department presentation: a preliminary report. *Ann Intensive Care* 5:7. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0047-y>
54. Kraut JA, Madias NE (2014) Lactic acidosis. *N Engl J Med* 371:2309–2319. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1309483>
55. Vernon C, Letourneau JL (2010) Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin* 26:255–283, table of contents. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.12.007>
56. Blohm E, Lai J, Neavyn M (2017) Drug-induced hyperlactatemia. *Clin Toxicol Phila Pa* 55:869–878. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1317348>

57. Suetrong B, Walley KR (2016) Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest* 149:252–261. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1703>
58. Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, et al (2006) Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 23:278–284. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01771.x>
59. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A, et al (2007) Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab* 33:135–139. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2006.11.006>
60. Voulgari C, Tentolouris N (2010) The performance of a glucose-ketone meter in the diagnosis of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes in the emergency room. *Diabetes Technol Ther* 12:529–535. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0011>
61. Arora S, Henderson SO, Long T, Menchine M (2011) Diagnostic accuracy of point-of-care testing for diabetic ketoacidosis at emergency-department triage: {beta}-hydroxybutyrate versus the urine dipstick. *Diabetes Care* 34:852–854. <https://doi.org/10.2337/dc10-1844>
62. Charles RA, Bee YM, Eng PHK, Goh SY (2007) Point-of-care blood ketone testing: screening for diabetic ketoacidosis at the emergency department. *Singapore Med J* 48:986–989
63. Kuru B, Sever M, Aksay E, et al (2014) Comparing Finger-stick β -Hydroxybutyrate with Dipstick Urine Tests in the Detection of Ketone Bodies. *Turk J Emerg Med* 14:47–52. <https://doi.org/10.5505/1304.7361.2014.14880>
64. Shin J, Lim YS, Kim K, et al (2017) Initial blood pH during cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients: a multicenter observational registry-based study. *Crit Care Lond Engl* 21:322. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1893-9>
65. Spindelboeck W, Gemes G, Strasser C, et al (2016) Arterial blood gases during and their dynamic changes after cardiopulmonary resuscitation: A prospective clinical study. *Resuscitation* 106:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.013>
66. Denton R, Thomas AN (1997) Cardiopulmonary resuscitation: a retrospective review. *Anaesthesia* 52:324–327
67. Kaplan LJ, Kellum JA (2004) Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 32:1120–1124
68. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al (1997) A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 336:243–250. <https://doi.org/10.1056/NEJM1997012333360402>
69. Renaud B, Labarère J, Coma E, et al (2009) Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care Lond Engl* 13:R54. <https://doi.org/10.1186/cc7781>
70. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al (2005) Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 45:524–528. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.12.006>

71. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al (2015) Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 43:567–573. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000742>
72. Park YJ, Kim DH, Kim SC, et al (2018) Serum lactate upon emergency department arrival as a predictor of 30-day in-hospital mortality in an unselected population. *PloS One* 13:e0190519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190519>
73. Puskarich MA, Kline JA, Summers RL, Jones AE (2012) Prognostic value of incremental lactate elevations in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med* 19:983–985. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2012.01404.x>
74. Raux M, Le Manach Y, Gauss T, et al (2017) Comparison of the Prognostic Significance of Initial Blood Lactate and Base Deficit in Trauma Patients. *Anesthesiology* 126:522–533. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001490>
75. Régnier M-A, Raux M, Le Manach Y, et al (2012) Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology* 117:1276–1288. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318273349d>
76. Ryoo SM, Lee J, Lee Y-S, et al (2018) Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med* 46:e489–e495. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003030>
77. Dezman ZDW, Comer AC, Smith GS, et al (2015) Failure to clear elevated lactate predicts 24-hour mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 79:580–585. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000810>
78. May ME, Young C, King J (1993) Resource utilization in treatment of diabetic ketoacidosis in adults. *Am J Med Sci* 306:287–294
79. Moss JM (1987) Diabetic ketoacidosis: effective low-cost treatment in a community hospital. *South Med J* 80:875–881
80. Marinac JS, Mesa L (2000) Using a severity of illness scoring system to assess intensive care unit admissions for diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 28:2238–2241
81. Gershengorn HB, Iwashyna TJ, Cooke CR, et al (2012) Variation in use of intensive care for adults with diabetic ketoacidosis*. *Crit Care Med* 40:2009–2015. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31824e9eae>
82. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA (2016) Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD011281. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011281.pub2>
83. Vincent M, Nobécourt E (2013) Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: a review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes Metab* 39:299–305. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.12.003>
84. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE (1977) Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 297:238–241. <https://doi.org/10.1056/NEJM197708042970502>

85. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al (2004) Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 117:291–296. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.05.010>
86. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, et al (2004) Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 27:1873–1878
87. Karoli R, Fatima J, Salman T, et al (2011) Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: Role of insulin analogs. *Indian J Pharmacol* 43:398–401. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.83109>
88. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, et al (2008) Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 31:2081–2085. <https://doi.org/10.2337/dc08-0509>
89. Goyal N, Miller JB, Sankey SS, Mossallam U (2010) Utility of initial bolus insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Emerg Med* 38:422–427. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.11.033>
90. Page MM, Alberti KG, Greenwood R, et al (1974) Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br Med J* 2:687–690
91. Semple PF, White C, Manderson WG (1974) Continuous intravenous infusion of small doses of insulin in treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 2:694–698
92. El-Solh AA, Abou Jaoude P, Porhomayon J (2010) Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern Emerg Med* 5:341–347. <https://doi.org/10.1007/s11739-010-0351-3>
93. Kim HJ, Son YK, An WS (2013) Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. *PloS One* 8:e65283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065283>
94. Wilson RF, Spencer AR, Tyburski JG, et al (2013) Bicarbonate therapy in severely acidotic trauma patients increases mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 74:45–50; discussion 50. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182788fc4>
95. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al (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 Lond Engl* 15:R238. <https://doi.org/10.1186/cc10487>
96. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al (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
97. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112:492–498
98. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al (2018) 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* 392:31–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31080-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31080-8)

99. Weng Y-M, Wu S-H, Li W-C, et al (2013) The effects of sodium bicarbonate during prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 31:562–565. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.11.001>
100. Kawano T, Grunau B, Scheuermeyer FX, et al (2017) Prehospital sodium bicarbonate use could worsen long term survival with favorable neurological recovery among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 119:63–69. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.08.008>
101. Kim J, Kim K, Park J, et al (2016) Sodium bicarbonate administration during ongoing resuscitation is associated with increased return of spontaneous circulation. *Am J Emerg Med* 34:225–229. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.10.037>
102. Wang C-H, Huang C-H, Chang W-T, et al (2016) The effects of calcium and sodium bicarbonate on severe hyperkalaemia during cardiopulmonary resuscitation: A retrospective cohort study of adult in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 98:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.09.384>
103. Bar-Joseph G, Abramson NS, Kelsey SF, et al (2005) Improved resuscitation outcome in emergency medical systems with increased usage of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:6–15. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00572.x>
104. Vukmir RB, Katz L, Sodium Bicarbonate Study Group (2006) Sodium bicarbonate improves outcome in prolonged prehospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 24:156–161. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2005.08.016>
105. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al (2015) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 95:1–80. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.038>
106. Joffre J, Bourcier S, Hariri G, et al (2018) Reversible Microvascular Hyporeactivity to Acetylcholine During Diabetic Ketoacidosis. *Crit Care Med* 46:e772–e778. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003224>
107. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, et al (2013) Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 47:970–975. <https://doi.org/10.1345/aph.1S014>
108. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al (1999) Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 27:2690–2693
109. Temple AR (1978) Pathophysiology of aspirin overdosage toxicity, with implications for management. *Pediatrics* 62:873–876
110. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, et al (2015) Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 66:165–181. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.03.031>
111. Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, et al (1982) Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? *Br Med J Clin Res Ed* 285:1383–1386

112. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D (2013) Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* 39:101–108. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2706-x>
113. Wald R, McArthur E, Adhikari NKJ, et al (2015) Changing Incidence and Outcomes Following Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury Among Critically Ill Adults: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 65:870–877. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.017>
114. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al (2016) Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:2190–2199. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5828>
115. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al (2016) Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 375:122–133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603017>
116. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al (2018) Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 379:1431–1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803213>
117. Yeh H-C, Ting I-W, Tsai C-W, et al (2017) Serum lactate level and mortality in metformin-associated lactic acidosis requiring renal replacement therapy: a systematic review of case reports and case series. *BMC Nephrol* 18:229. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0640-4>
118. Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, et al (2017) 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* 44:198–205. <https://doi.org/10.1159/000471917>
119. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al (2015) Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 43:1716–1730. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001002>
120. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord A-B, et al (2005) Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 258:181–190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01521.x>
121. Kute VB, Godara SM, Shah PR, et al (2012) Hemodialysis for methyl alcohol poisoning: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab* 23:37–43
122. Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN (1998) Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 36:175–181
123. Coulter CV, Farquhar SE, McSherry CM, et al (2011) Methanol and ethylene glycol acute poisonings - predictors of mortality. *Clin Toxicol Phila Pa* 49:900–906. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.630320>
124. Brent J, McMartin K, Phillips S, et al (2001) Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 344:424–429. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440605>

125. Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ (2005) Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 31:189–195. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2521-0>
126. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al (2015) Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 43:461–472. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000708>
127. McCabe DJ, Lu JJ (2017) The association of hemodialysis and survival in intubated salicylate-poisoned patients. *Am J Emerg Med* 35:899–903. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.04.017>
128. Dempsey JA, Smith CA (2014) Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J* 44:495–512. <https://doi.org/10.1183/09031936.00048514>
129. Lumb A (2016) *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 8th edition. Elsevier
130. Javaheri S, Corbett W, Wagner K, Adams JM (1994) Quantitative cerebrospinal fluid acid-base balance in acute respiratory alkalosis. *Am J Respir Crit Care Med* 150:78–82. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.1.8025777>
131. Javaheri S, Herrera L, Kazemi H (1979) Ventilatory drive in acute metabolic acidosis. *J Appl Physiol* 46:913–918. <https://doi.org/10.1152/jappl.1979.46.5.913>
132. Fulop M (1982) Ventilatory response in patients with acute lactic acidosis. *Crit Care Med* 10:173–175
133. Curley GF, Laffey JG (2014) Acidosis in the critically ill - balancing risks and benefits to optimize outcome. *Crit Care Lond Engl* 18:129. <https://doi.org/10.1186/cc13815>
134. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
135. Stengl M, Ledvinova L, Chvojka J, et al (2013) Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit Care Lond Engl* 17:R303. <https://doi.org/10.1186/cc13173>
136. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 45:486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
137. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A (2017) Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195:438–442. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081CP>
138. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, et al (1988) Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med* 15:8–14