

Bases physiopathologiques du traitement des acidoses métaboliques : place du bicarbonate

Conférences d'actualisation SFAR 1996

X Lerverve, D Barnoud, M Guignier

Service d'accueil, d'urgence et de réanimation médicale, unité de nutrition parentérale, hôpital Michallon, CHU de Grenoble BP 217, 38043 Grenoble cedex 9

POINTS ESSENTIELS

- **Origine des protons : ils sont principalement générés par le métabolisme.**
- **Élimination des protons : un organe domine, c'est le poumon. Grâce à l'oxydation mitochondriale complète des acides organiques, formés dans le métabolisme en CO₂ et H₂O, l'élimination de la grande majorité des protons se fait sous forme de CO₂. L'homéostasie acide-base est étroitement liée aux capacités oxydatives et à l'état énergétique cellulaire.**
- **Élimination métabolique des protons ; coopération indissociable entre trois organes : le foie, le muscle et le rein. L'élimination de NH₄⁺, selon qu'elle se fait par la voie de l'uréogénèse ou par le métabolisme de la glutamine (ammoniogénèse rénale), joue un rôle majeur dans l'homéostasie acide-base.**
- **Une acidose métabolique pathologique aiguë avec accumulation de protons peut provenir principalement de 4 types d'altérations : un déficit énergétique cellulaire, un déficit métabolique hépatique, une carence sévère en insuline, une intoxication.**
- **Les acidoses par perte de bicarbonate (digestive ou rénale) sont habituellement facilement reconnues et traitées.**
- **Les capacités d'épuration pulmonaire sont au centre de la question du traitement des acidoses métaboliques aiguës car elles conditionnent la réponse au traitement et l'évolution.**
- **L'alcalinisation des acidoses métaboliques sévères fait encore l'objet de discussions quant à son intérêt, même sur les fonctions cardiocirculatoires.**
- **L'administration de bicarbonate exerce un effet tampon, mais son réel intérêt thérapeutique est conditionné par le fonctionnement pulmonaire (élimination du CO₂).**
- **L'état de déshydratation peut entretenir ou aggraver une acidose métabolique, sa correction peut être la meilleure thérapeutique.**
- **En dehors de l'hyperventilation, toute alcalinisation conduit à échanger un proton par un ion sodium. L'accumulation massive de sodium est un des principaux dangers des alcalinisations importantes.**

Le traitement des acidoses métaboliques, surtout des formes aiguës et sévères, pose encore, à l'heure actuelle, des problèmes thérapeutiques non résolus [1] [15] [18] [19] [21] [26] [29] [37] [38] [44] [45] voir également [25] [29] [32]. Le débat autour de l'utilisation du bicarbonate n'est qu'un des aspects, même si c'est le plus visible, des difficultés concernant l'approche thérapeutique de ce trouble métabolique complexe. Au-delà de la controverse, qui dure maintenant depuis 10-15 ans et qui concerne surtout des situations extrêmes, un certain nombre de points consensuels se sont dégagés et ont été progressivement adoptés par la communauté médicale.

Les difficultés de compréhension et de traitement des acidoses métaboliques sévères sont liées à deux notions :

- l'intrication très étroite et quasi constante, en dehors des étiologies toxiques, et encore..., entre acidose métabolique et statut énergétique cellulaire, véritable enjeu des démarches thérapeutiques étiologiques ;

- la grande difficulté à rattacher précisément des conséquences cellulaires ou tissulaires à l'acidose proprement dite et à en préciser le caractère délétère ou adapté. Comme pour beaucoup d'autres perturbations chez les patients graves de réanimation, l'anomalie, l'acidose en l'occurrence, joue un rôle protecteur ou adapté jusqu'à un certain point, et délétère au-delà ; la question est : quel est ce point frontière entre une anomalie qu'il faut respecter et un trouble qu'il faut corriger ?

RAPPELS

Rappels physiologiques

Notions générales

Le métabolisme dans son ensemble est régi par de grandes lois, les lois de la thermodynamique, qui imposent un sens et un rendement aux transferts d'énergie [25] [28] [29] [30]. Cette notion d'énergie peut prendre des formes très variées qui reposent sur l'établissement de potentiels, comme le potentiel électrique (potentiel redox par exemple), le potentiel chimique (énergie contenue dans nos nutriments), le potentiel phosphate (énergie contenue dans l'ATP), etc. Parmi ces potentiels figure le potentiel hydrogène ou pH. Il s'agit en fait des échanges potentiels d'énergie qui sont liés à la perte ou à la capture d'un proton. Le pH est une forme d'énergie. Comme pour la plupart des autres potentiels liés à la vie, les valeurs physiologiques du pH sont maintenues dans d'étroites limites et le maintien d'une valeur de pH, quelle qu'elle soit, suppose une égalité entre la libération de protons et leur élimination : on appelle cela un état stationnaire.

Pour bien comprendre les aspects physiologiques et pathologiques liés à l'équilibre acido-basique, il convient de rappeler quelques notions fondamentales.

- Les aliments que nous ingérons sont le plus souvent neutres du point de vue acidobasique : hydrates de carbone, triglycérides, protéines. Par contre, au cours de leur métabolisme, sont générées des formes acides : acides pyruvique, lactique, cétoniques (par exemple acétoacétate ou β -hydroxybutyrate), acides gras, acides aminés, etc. Le métabolisme complet des nutriments glucidolipidiques, c'est-à-dire leur oxydation en CO_2 et H_2O , est neutre du point de vue acidobasique dès lors que le CO_2 est éliminé par les poumons. Ainsi, glucides comme lipides conduisent à la formation de dérivés acides intermédiaires qui peuvent être à l'origine d'acidoses métaboliques graves (acidocétose, acidose lactique) lorsqu'ils s'accumulent ; mais l'oxydation du lactate comme celle des corps cétoniques s'accompagne nécessairement de la consommation d'un proton (puisque'ils sont métabolisés sous forme acide) et le résultat global est neutre. Il est à noter que l'administration de lactate, comme de β -hydroxybutyrate ou d'acétoacétate ou de tout autre anion métabolisable (acétate, citrate, malate, etc), s'accompagne de la consommation d'un proton dès lors que l'anion est métabolisé, d'où l'effet alcalinisant marqué de l'administration de lactate par exemple.

- Les métabolites acides sont métabolisés par les enzymes sous forme *acide*, c'est-à-dire protonée, mais en fonction de leur pK (valeur de pH pour laquelle un acide ou une base est à moitié dissocié) ils circulent le plus souvent dans les milieux biologiques sous forme dissociée. Le lactate est un bon exemple : il est métabolisé par la lactico-déshydrogénase (LDH) sous forme d'acide lactique mais, compte tenu de son pK [3, 86], il est présent dans tous les milieux biologiques dont le pH est situé entre 7,0 (cytosol) et 7,40 (plasma) sous forme pratiquement totalement dissociée. On ne dose jamais l'acide lactique dans le plasma mais l'anion lactate. Il ne s'agit pas seulement d'un problème de sémantique car, si l'acide lactique est métabolisé par la LDH, le lactate et le proton ont une destinée complètement indépendante dans les milieux biologiques, comme le sodium et le chlore sont dissociés bien que l'on administre du chlorure de sodium. Ainsi, une hyperlactatémie peut parfaitement coexister avec un pH normal ou alcalin [31].

Élimination des protons

Voie pulmonaire

Nous disposons de deux voies d'élimination des composés acides : la voie pulmonaire [11] [29] [30] (sous forme de CO_2) et la voie rénale (sous forme de NH_4^+) ; quantitativement la voie respiratoire est très largement majoritaire. Cette possibilité d'élimination des composés acides par voie pulmonaire passe par leur oxydation complète dans le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire mitochondriale. Il apparaît que le métabolisme des protons est lié de manière indissociable à la respiration et à la fourniture d'énergie : sans oxygène nous ne savons pas produire d'ATP sans produire parallèlement des acides (acide lactique) ; l'oxydation des acides organiques est la voie la plus puissante, et de très loin, pour éliminer des acides. Ceci explique bien pourquoi la fonction respiratoire est au centre de la physiopathologie et du traitement des acidoses métaboliques aiguës. Quelles que soient les variations des tampons de l'organisme, le rétablissement des conditions stationnaires acidobasiques passe par une élimination quantitative par voie pulmonaire et, sauf cas particuliers

(Carbicar[®], THAM[®] qui utilisent la voie rénale, cf infra), le but du traitement quel qu'il soit sera forcément à terme d'augmenter l'oxydation des anions organiques et d'éliminer le CO₂ produit.

Voie rénale : la conception classique

À côté du poumon, le rein est classiquement le second organe impliqué dans l'élimination des protons [14] [29] [40]. Comme nous venons de le voir, l'oxydation complète des hydrates de carbone et des acides gras est neutre, dès lors que le CO₂ produit est éliminé. Par contre, pour les protéines, il n'en va pas de même puisque les acides aminés sont, eux, sous forme acide. Leur métabolisme complet conduit à la formation de CO₂ et d'H₂O pour les chaînes carbonées, mais aussi de bicarbonate et de NH₄⁺. L'élimination des composés azotés se fait par le rein soit après transformation des déchets azotés en urée soit par l'élimination de la fonction aminée sous forme de NH₄⁺. C'est la classique génération de bicarbonate par le rein, en même temps qu'un proton est éliminé sous forme d'acidité titrable : l'hydrolyse de la glutamine en glutamate et NH₃, et l'élimination de ce dernier dans le milieu tubulaire sous forme de NH₄⁺, permettant d'éliminer un proton et de régénérer un bicarbonate avec le OH⁻ provenant de la dissociation d'une molécule d'eau.

Conception d'Atkinson : le couple foie-rein

Il y a une quinzaine d'années, Atkinson a attiré l'attention sur le fait qu'il était inexact, sur une base thermodynamique, de comparer l'élimination de NH₄⁺ et de protons (donc la régénération rénale de bicarbonate) [6] [14] [40]. En effet, le pK du NH₄⁺ est de 9,25 ; c'est un acide faible et il n'est pas du tout dissocié au pH plasmatique. En revanche, l'acide carbonique est un acide beaucoup plus fort puisque, du fait de son pK de 6,1 ; il est majoritairement sous forme dissociée au pH plasmatique. La « force » d'un acide ou d'une base est fonction de son pK (la différence, c'est-à-dire le nombre de protons libres pour une même concentration, est un facteur de 10 par unité pK) ; ainsi, pour une même concentration, le bicarbonate est 1 000 fois plus alcalin que l'ammoniac n'est acide (3 unités séparent leur pK). Au total, le métabolisme complet des acides aminés est responsable d'une production équimoléculaire de NH₄⁺ et de bicarbonate mais, du point de vue acido-basique, il en résulte en fait un très large excès alcalin dû aux bicarbonates. La neutralisation de ces bicarbonates en excès est effectuée par le cycle de l'urée en combinant deux molécules de bicarbonate avec deux molécules de NH₄⁺, pour aboutir à la synthèse d'une molécule d'urée. Le saut énergétique entre la base forte et l'acide faible est permis par la consommation d'ATP qui est effectuée dans le cycle de l'urée. Ainsi il faut retenir que, *chaque fois qu'une molécule de NH₄⁺ est éliminée sous forme d'urée, elle s'accompagne de l'élimination d'un bicarbonate.*

À l'opposé, lorsqu'une molécule de NH₄⁺ est transportée vers le rein sous forme de glutamine, cet acide aminé peut être hydrolysé dans les cellules tubulaires en glutamate et NH₄⁺, permettant d'éliminer directement celui-ci dans les urines. Le résultat net est *l'élimination d'une molécule de NH₄⁺ sans consommation parallèle de bicarbonate, contrairement au cas précédent*. Ainsi, dans cette conception, le rein joue un simple rôle d'effecteur : il

hydrolyse la glutamine et élimine l'ammoniac formé, tandis que le foie intervient directement dans l'homéostasie acido-basique en choisissant d'éliminer le NH_4^+ soit sous forme d'urée, et donc de consommer un bicarbonate, soit sous forme de glutamine, et donc de ne pas consommer de bicarbonate. Il a été bien montré que la synthèse de l'urée par le foie était largement sous la dépendance du pH, de même que l'hydrolyse et la synthèse de glutamine au niveau hépatique étaient également sous la dépendance du pH, l'acidose inhibant la glutaminase et favorisant la glutamine synthétase, l'alcalose ayant l'effet inverse [6] [22] [23] [27] [35] .

Vision actuelle : le fonctionnement intégré muscle-foie-rein

Si la conception d'Atkinson repose sur des bases biochimiques indiscutables et qu'elle a réellement permis d'avancer la réflexion et la compréhension des échanges interorganes dans le métabolisme des protons, il n'en demeure pas moins vrai qu'en dehors des très vives polémiques qu'elle a soulevées, le rôle du foie dans le métabolisme de la glutamine a été très surévalué. En effet, la plupart des études qui se sont attachées à étudier, dans différentes situations, le bilan net de glutamine entre veine porte et veines sus-hépatiques, n'ont pas trouvé de différences très marquées, et il est à peu près admis actuellement que le bilan global du métabolisme hépatique de la glutamine est nul ou très faible [12] [13] . Ceci a conduit à rejeter le foie dans le rôle de l'organe dominant dans le métabolisme de la glutamine et à proposer à la place le muscle squelettique, bien connu pour être un des sites majeurs de synthèse de la glutamine.

La conception actuelle fait donc appel à trois organes pour expliquer le rôle qui était antérieurement dévolu au seul rein [36] . Le *foie* , en synthétisant l'urée, contribue majoritairement à la neutralisation des bases fortes, produites par le catabolisme des acides aminés, par les acides faibles (NH_4^+) produits simultanément. Le *muscle* , en transférant une quantité importante de NH_4^+ sur la glutamine permet d'éliminer ce composé sans consommation parallèle de bicarbonate. Mais ceci n'est possible que par le métabolisme du *rein* qui permet d'hydrolyser la glutamine dans les cellules tubulaires et ainsi d'éliminer directement le NH_4^+ libéré. Il s'agit à l'évidence d'une réelle *coopérativité* interorgane, bien à l'image des conceptions modernes de la physiologie qui tendent à ne plus confiner un organe dans une fonction et une seule.

Rappels physiopathologiques [25] [30]

Étiologies - origine de l'acidose, réponse de l'organisme

La survenue d'une acidose métabolique pathologique peut être en rapport soit avec une perte accrue de bicarbonate, soit avec une accumulation primitive de protons. Les pertes excessives de bicarbonate s'installent habituellement sur un mode chronique ou subaigu, et elles ne posent que peu de problèmes tant diagnostique (contexte étiologique, absence de trou anionique) que thérapeutique. Elles sont liées à une augmentation des pertes digestives (diarrhées, fistules, iléus) ou urinaires (pertes directes, néphropathies tubulaires proximales ou distales). L'administration de bicarbonate est habituellement très efficace.

L'accumulation de protons peut être schématiquement le résultat de quatre types d'altération : a) un déficit oxydatif (respiratoire ou circulatoire) ; b) un déficit métabolique hépatique ; c) une carence sévère en insuline ou d) une intoxication (méthanol, éthylène-glycol, toluène). L'accumulation de protons a une traduction biologique simple, c'est la constatation du classique trou anionique qui témoigne du déséquilibre entre cations et anions (sodium- (chlore + bicarbonate) $> 12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). La réponse physiopathologique comprend deux éléments : une intervention des différents systèmes tampons extra et intracellulaires, qui permet de limiter les variations réelles du pH par rapport à la quantité de protons accumulés, et surtout une augmentation de l'excrétion de protons sous forme de CO_2 , c'est la réponse ventilatoire.

Les modifications ventilatoires sont au premier plan dans la question des acidoses métaboliques [29] [30]. Il s'agit d'une réponse très orientée permettant de contenir l'acidose pendant plusieurs heures voire plusieurs jours (acidocétose). Ce signe clinique de grande valeur est souvent difficile à détecter au début (une hyperventilation notable peut ne se traduire que par une discrète augmentation de l'ampliation thoracique), alors qu'il peut atteindre des valeurs impressionnantes (plus de $40 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$), empêchant la parole, et représentant le meilleur signe d'une gravité extrême tant l'épuisement ventilatoire peut s'accompagner d'une évolution foudroyante. L'évaluation de la fonction pulmonaire doit être très minutieuse car toute insuffisance respiratoire fonctionnelle ou organique aura des conséquences majeures sur la tolérance et les possibilités thérapeutiques.

Conséquences cellulaires et tissulaires

Lorsque l'on veut évaluer les conséquences de l'acidose et leur morbidité propre, pour essayer de définir des objectifs thérapeutiques, il est souvent très difficile de séparer les effets de l'acidose elle-même de ceux de la pathologie à l'origine. Comme nous l'avons vu plus haut, la survenue d'une acidose est très liée à l'insuffisance des possibilités oxydatives de la cellule ou de l'organisme. La stimulation de la glycolyse, et donc de la production anaérobie d'ATP, est la réponse la mieux adaptée à un tel déséquilibre entre demande et production d'ATP. Ceci n'est pas forcément pathologique, c'est le cas par exemple au cours de certains efforts musculaires. *S'il est très vraisemblable que c'est la baisse du niveau énergétique cellulaire qui est à l'origine de la stimulation de la glycolyse, et donc de la production de lactate, à l'opposé il n'est pas vrai que toute augmentation de la production de lactate soit un témoin crédible voire une preuve d'un déficit oxydatif [28].*

Le schéma suivant peut être proposé : l'anoxie (respiratoire ou circulatoire) entraîne une réduction de la production mitochondriale d'ATP et donc du niveau énergétique cellulaire qui, à son tour, stimule la glycolyse (au niveau de la phosphofructokinase ou PFK), permettant de limiter le déficit énergétique tout en conduisant à l'accumulation de protons (acide lactique et protons résultant de la transformation d'ATP en ADP). En se plaçant dans l'optique de ce déficit énergétique, la question fondamentale est : *l'acidose exerce-t-elle un effet favorable dans la tentative cellulaire de s'adapter à ce déficit oxydatif ou au contraire le résultat est-il délétère ?* Au premier abord, la réponse à cette

question est non. En effet, la principale étape qui contrôle la glycolyse, et donc la production anaérobie d'ATP, est la PFK qui est une enzyme étroitement pH-dépendante : elle est activée par l'alcalose et inhibée par l'acidose. Ainsi l'accumulation de protons aura un effet de *feedback négatif* et réduira la production d'ATP glycolytique. C'est sur cette base métabolique que l'utilisation de bicarbonate a pu être proposée dans certaines situations [21]. Mais, si l'on considère cet argument plus en détail, la réponse est beaucoup moins évidente et ce pour au moins deux raisons.

- Premièrement la production anaérobie d'ATP est une voie salvatrice en situation de défaillance énergétique menaçante, mais elle est extrêmement coûteuse en substrats, puisqu'un glucose ne produit que deux ATP au lieu des 36 lors d'une oxydation complète. Chaque ATP coûte 18 fois plus de glucose ! Ainsi, s'il apparaît impératif de maintenir une certaine production d'ATP, la compensation complète du déficit serait effroyablement coûteuse. Or le flux glycolytique (à partir de glycogène ou du glucose plasmatique, lorsque la perfusion est encore possible) est contrôlé par le niveau énergétique et par le pH au niveau de la PFK. En cas d'effondrement du niveau énergétique, l'acidose intracellulaire devient le premier mécanisme qui permet de contenir un emballement de la glycolyse [30].

- La seconde raison concerne les effets du pH sur la dépense énergétique cellulaire. Différents travaux ont montré que l'acidose entraînait une diminution de la dépense énergétique cellulaire, tandis que l'alcalose la stimulait. Il a même été montré qu'un certain degré d'acidose retardait la mort cellulaire [17]. Ces effets sur le métabolisme énergétique ont été observés chez l'homme [7].

Ainsi, au total il n'est pas simple de répondre à la question de la toxicité cellulaire de l'acidose ; en particulier, on manque d'arguments prouvant clairement celle-ci aux conditions de pH retrouvées en clinique.

Morbidité et comorbidité

Comme précédemment, il est bien difficile de séparer la morbidité liée à l'acidose de celle qui est le résultat de la pathologie initiale. Ainsi, par exemple dans *l'acidocétose pure*, le trouble initial est une carence en insuline qui entraîne une hyperglycémie avec déshydratation intracellulaire et syndrome polyurique, en même temps qu'une cétose avec acidose et hyperventilation, laquelle contribue largement à aggraver la déshydratation. Lorsque celle-ci devient telle qu'elle est responsable d'un déficit volémique entraînant une défaillance hémodynamique, la conséquence immédiate est un ralentissement de l'épuration de CO₂ par les poumons, provoquant une aggravation brutale de l'acidose. Celle-ci est bien en accord avec la constatation souvent faite qu'en dessous d'une certaine valeur de pH (7,0), l'excrétion pulmonaire est dépassée et que la PCO₂ s'élève. Il est clair que, dans cet exemple, l'analyse superficielle tend à lier l'aggravation brutale avec la profondeur de l'acidose, alors que la reconstitution minutieuse montre que l'état volémique est le réel responsable, et que sa correction est l'un des éléments déterminants dans l'évolution, tant que la fonction respiratoire reste suffisante.

Le facteur de morbidité qui est le plus souvent associé à l'acidose métabolique grave est la défaillance cardiocirculatoire avec, en particulier, une diminution de l'efficacité des amines et de la cardioversion [15] [16] [21] [24] [26] [47]. L'effet dépresseur cardiaque et la moindre efficacité des amines restent discutés, pas tant dans leur réalité que dans leurs conséquences. En effet, si un certain degré d'acidose réduit la dépense énergétique (cf supra) et à l'opposé de l'effet des amines, il pourrait avoir un effet protecteur sur le myocarde. Pour certains auteurs, l'alcalinisation aggrave la fonction cardiaque. L'efficacité de la cardioversion n'est en fait pas réellement influencée par l'acidose [25].

TRAITEMENT

Quels objectifs ?

Selon les cas, cette question est très facile ou très difficile [25] [29] [32]. Dans le cas de la perte de bicarbonate, l'objectif est de compenser cette perte pour corriger le déficit. L'apport de bicarbonate est habituellement efficace et, selon les cas, la correction du désordre initial sera possible ou non. à l'opposé, dans les grandes acidoses métaboliques telles qu'on les voit en réanimation, l'objectif premier peut être difficile à déterminer avec précision.

Corriger le pH ?

La réponse à cette question a évolué au cours du temps. Il y a quelques années, la réponse quasi unanime aurait été oui. à la suite de l'évolution des conceptions et des débats actuels, on est maintenant tenté de dire que ce n'est pas l'objectif premier, bien que cette réponse soit parfois un peu théorique, compte tenu de l'extrême fragilité des patients très acides. Néanmoins quelques notions simples doivent être rappelées. *Maintenir un pH normal n'est pas un objectif à retenir*. Une acidose modérée est fréquente chez les patients aigus et il n'a jamais été montré qu'elle pouvait avoir une signification pronostique fâcheuse. Il faut savoir tolérer les acidoses modérées. Si une correction est envisagée, il faut garder à l'esprit qu'une hypercorrection peut être très délétère, aussi il ne faut pas chercher à approcher la valeur physiologique de trop près pour éviter tout risque d'alcalose. Le pH plasmatique artériel n'est pas forcément le meilleur reflet de l'équilibre acidobasique tissulaire [2] [42] [43] et la situation de l'ensemble de l'organisme peut être très hétérogène (milieu interstitiel, intracellulaire, espace céphalorachidien, etc). Enfin, si la correction du pH est envisagée avec l'utilisation de solutés tampons, il ne s'agit que d'un effet transitoire ; le but doit être de retrouver une situation stationnaire, c'est-à-dire de réduire la production ou d'augmenter l'élimination des protons.

Traiter la cause

Bien sûr le traitement étiologique est comme toujours la seule véritable solution, et il est bien clair que le pronostic des acidoses métaboliques est bien davantage celui de leur étiologie que celui de la profondeur de l'acidose. C'est ainsi que, à profondeur d'acidose équivalente, les étiologies toxiques,

l'acidocétose ou les atteintes hépatiques curables (compression du hile par exemple) ont un bien meilleur pronostic que les acidoses graves des grandes défaillances multiviscérales. La situation la plus difficile est incontestablement celle des acidoses survenant dans un contexte de défaillance énergétique : les acidoses lactiques ou, plus exactement, les acidoses avec hyperlactatémie [3] [30] [43] . Les tentatives pour adapter l'offre (la production énergétique aérobie) à la demande (aux besoins souvent bien difficiles à définir avec précision) comprennent deux volets.

Premièrement, il s'agit d'essayer d'augmenter la production énergétique. Ceci peut passer par différentes approches thérapeutiques qui conduisent à un meilleur transport d'oxygène si celui-ci était limitant ou suspecté comme tel. C'est dans ce contexte que la correction d'une acidose très profonde peut être envisagée avec comme objectifs : a) de lever le frein sur la production anaérobie d'ATP, mais nous en avons vu les éléments de discussion ; b) et/ou d'améliorer les conditions hémodynamiques. Il ne faut pas perdre de vue que toute augmentation de travail a un coût métabolique, ce qui impose en permanence d'évaluer le rapport coût/bénéfice, non pas seulement d'un strict point de vue comptable mais aussi métabolique. Par ailleurs, la correction d'un déficit volémique doit faire l'objet d'un soin très particulier. D'une part, il peut s'agir d'un élément qui parfois peut paraître modeste, alors qu'il joue un rôle de premier plan dans l'entretien du tableau clinique, surtout si le contexte est celui d'un patient fragilisé. À l'opposé, la véritable limite à l'élimination de protons dans ces situations est sans aucun doute la fonction pulmonaire et toute aggravation ou instauration d'un oedème interstitiel pulmonaire peut assombrir notablement le pronostic.

Deuxièmement, en essayant de limiter les dépenses énergétiques. Il s'agit d'une idée ancienne (hypothyroïdie thérapeutique), parfois difficile à mettre en oeuvre, mais qui peut prendre une place importante dans la tentative de rétablissement de l'équilibre entre offre et besoins. Dans ce contexte, calmer voire sédaté le patient très agité peut réduire considérablement la dépense énergétique. Il est important de rappeler que le premier poste d'augmentation des dépenses énergétiques dans les acidoses sévères est souvent l'hyperventilation qui peut être considérable, et il faut absolument se garder de tout risque d'hypoventilation induit par une ventilation assistée insuffisante. Ceci aurait pour conséquence un passage très rapide, et souvent fatal, en acidose majeure. Les autres facteurs de dépense qui peuvent être réduits sont ceux qui sont liés à une hyperthermie. Dans certains cas particuliers, le recours à une hypothermie temporaire peut aider au passage d'un cap difficile. Comme nous l'avons vu, le recours aux thérapeutiques ayant pour but d'augmenter la fonction circulatoire doit être pesé.

Quels moyens ?

Nous ne reviendrons pas sur les moyens qui peuvent participer au traitement de la cause ou du contexte pathologique, et nous nous limiterons aux traitements de l'acidose.

Bicarbonate

C'est l'objet de toutes les controverses, avec des opinions pour ou contre qui parfois s'affrontent farouchement [1] [4] [5] [8] [15] [16] [18] [19] [20] [21] [34] [44]. On peut résumer le débat de la façon suivante : l'administration de bicarbonate n'a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des acidoses que sur la correction du pH plasmatique. En particulier, aucune étude n'a pu montrer un effet pronostic indiscutable sur la mortalité ou la morbidité, même concernant les effets cardiovasculaires qui, pour certains auteurs, sont aggravés par une telle administration. D'un autre côté, il est aussi clair que, compte tenu du type de patients et des caractéristiques nécessaires à la réalisation d'une étude irréprochable, il ne sera sans doute jamais possible de démontrer un tel effet s'il existe. Au-delà de l'absence d'effet, la question a ensuite été amplifiée par la description d'effets potentiellement toxiques ou délétères.

En premier lieu doit être mentionnée la notion de l'effet pervers dit *acidification paradoxale* après l'administration de bicarbonate [41]. Ce phénomène a été décrit in vivo aussi bien qu'in vitro et il correspond aux conséquences des différences de diffusion entre le CO₂ et les protons [10] [39]. L'administration de bicarbonate tend à augmenter la pression partielle de CO₂. Comme celui-ci diffuse librement dans la cellule, contrairement aux protons, il déplace l'équilibre de la réaction dans le sens d'une augmentation de la concentration de protons, induisant ainsi une acidose intracellulaire paradoxale. Très tôt, ce point a été beaucoup débattu en particulier par Narins et Cohens [38]. En fait il semble que, si le mécanisme est séduisant, il ne corresponde pas à une réalité, en tout cas au niveau du foie. Il est probable que les résultats montrés in vivo comme in vitro soient surtout le fait de conditions expérimentales. Beech et al n'ont pas trouvé ce phénomène in vivo et in vitro sur des foies isolés et perfusés en mesurant le pH intracellulaire par RMN [8]. Très récemment, Levraut et al [33] ont montré dans un travail expérimental que le phénomène, tel qu'il avait été décrit par Ritter et al, était sans doute un artefact lié au système tampon utilisé dans le milieu d'incubation par ces auteurs, qui ne comportait pas de bicarbonate comme en physiologie mais de l'héparine. Comme le soulignent judicieusement ces auteurs, ce résultat n'est nullement un argument en faveur de l'utilisation de bicarbonate, mais il remet simplement à sa place la notion d'acidose paradoxale dans le contexte du métabolisme hépatique. Par ailleurs, il n'est pas possible d'exclure que d'autres tissus (notamment cérébral, cardiaque ou musculaire) se comportent différemment du parenchyme hépatique et que, dans ce cas, la notion d'acidose paradoxale soit réelle [4] [26].

La seconde raison est liée à la charge en sodium que représente toute administration de bicarbonate. Ce point est bien sûr à considérer différemment selon qu'il y a ou non un déficit volémique. Dans le premier cas, le sodium est bienvenu alors que, dans le second, le risque d'aggravation de la fonction pulmonaire est d'autant plus grand que l'acidose est profonde et que l'administration de bicarbonate de sodium nécessaire pour corriger l'acidose sera massive. En fait, en dehors de l'hémodialyse et de l'hyperventilation, il n'est pas possible de neutraliser un proton sans laisser à la place un ion sodium.

Pour les autres effets secondaires potentiels, ils concernent le déplacement de la courbe d'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine dans un sens défavorable, contrairement à l'acidose. Il n'y a pas beaucoup d'arguments pour étayer le risque réel. Enfin, nous avons déjà discuté le risque d'aggravation de la production de lactate par l'effet du pH sur la PFK et sur le contrôle de la glycolyse [25] .

Il convient de rappeler que le bicarbonate est un soluté tampon et qu'il entraîne une formation de CO₂ qui devra être épuré par voie pulmonaire.

Autres tampons

Le Carbicarb[®]

Il s'agit d'un mélange équimoléculaire de carbonate et de bicarbonate de sodium qui lorsqu'il tamponne un proton, ne conduit pas à la formation de CO₂, mais libère un ion sodium [9] . Il semblerait que ce composé soit plus efficace que le bicarbonate dans le traitement des acidoses métaboliques, mais les résultats sont encore fragmentaires, et le produit n'est pas commercialisé en France.

Le THAM[®]

Ce composé, trisaminol ou tris-hydroxy-méthyl-amino-méthane (THAM) est une amine qui possède également un pouvoir tampon. Lui aussi a le mérite de ne pas entraîner de libération de CO₂. Son élimination est entièrement rénale. La possibilité d'effets toxiques en cas d'insuffisance rénale, et au-delà d'une certaine quantité, a contribué à limiter puis à abandonner progressivement son utilisation.

Dichloroacétate

Il s'agit d'un agent non commercialisé en France qui a été utilisé dans le traitement des acidoses avec hyperlactatémie [43] . Ce composé favorise le métabolisme du lactate en stimulant l'oxydation du pyruvate. Le mécanisme d'action exact n'est pas complètement connu, mais il procède sans doute de deux effets qui expliquent l'augmentation du flux à travers la pyruvate déshydrogénase : une inhibition de la β-oxydation conduisant à une réduction de la production d'acétylCoA d'origine lipidique, doublée (encore que ce soit discuté) d'une activation de l'enzyme elle-même. Au total, ce composé est censé favoriser l'oxydation des hydrates de carbone (lactate en l'occurrence) au détriment de celle des lipides. Au-delà de l'intérêt expérimental, l'efficacité clinique semble réelle sur la concentration de lactate, beaucoup moins sur l'évolution des patients.

Hémodialyse

La dialyse sur bain tamponné au bicarbonate est le seul moyen pharmacologique qui permette de corriger une acidose sans apport parallèle de sodium [29] . La simplification des méthodes de dialyse et l'amélioration considérable de leur tolérance permettent de proposer cette méthode même

chez des patients instables. Le principe par lequel cette méthode permet une alcalinisation n'est pas aussi simple que l'on pourrait le penser au premier abord. Il ne s'agit pas d'un simple passage des protons du sang vers le dialysat et de leur neutralisation par le bicarbonate contenu dans le bain de dialyse. En effet, même en acidose grave, la concentration réelle des protons est très faible : pour un pH de 7,0 la concentration plasmatique en protons est de $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (et de $40 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ à un pH de 7,4), ce qui est dérisoire si l'on compare cette valeur avec la quantité de protons éliminée par voie pulmonaire sous forme de CO_2 plus de $10 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1}$; le rapport entre les deux valeurs est de 10^6 c'est-à-dire que, grossièrement, une minute de ventilation correspond à l'élimination des protons libres contenus dans 100 000 litres de sang ! Le mécanisme d'alcalinisation de la dialyse avec un bain au bicarbonate s'explique par le fait que le bain de dialyse contient non seulement une concentration élevée en bicarbonate, mais aussi une PCO_2 très élevée. Comme le CO_2 peut diffuser aisément du bain vers le sang, il s'ensuit une élévation de la PCO_2 plasmatique, et donc un déplacement de la réaction avec élévation de la concentration de protons qui peuvent être tamponnés au fur et à mesure par le bain de dialyse. Néanmoins, le sang veineux qui sort du dialyseur est plus acide qu'à l'entrée. Mais la différence essentielle est qu'à l'entrée il s'agissait d'une acidose métabolique alors qu'à la sortie c'est une acidose « respiratoire » (PCO_2 haute) : *une quantité importante de protons se retrouve en fait sous forme de CO_2* . Ainsi, après élimination par passage pulmonaire, il y a eu un réel effet alcalinisant dû à la conjonction dialyse-élimination ventilatoire. Au-delà de l'intérêt théorique, ceci est très important car, lorsque la fonction pulmonaire est limitante, la dialyse, même avec un bain riche en bicarbonate, est inefficace. Au total, on voit bien que, quelles que soient les armes thérapeutiques, à l'exception du Carbicarb[®] ou du THAM, toutes convergent vers la fonction pulmonaire.

Hyperventilation

C'est le moyen le plus rapide à mettre en oeuvre, et le plus efficace. Il est bien difficile de déterminer le niveau de ventilation idéal. Lorsque l'on mesure la ventilation spontanée de patients très acides, on a la surprise de trouver des chiffres considérables qui représentent le « prix pulmonaire » à payer pour l'élimination massive de CO_2 , seule manière d'éliminer quantitativement les protons (cf supra). Ceci incite à proposer d'hyperventiler au maximum les patients acides car c'est, et de très loin, le procédé le plus actif pour éliminer les protons. Il est bien évident que les effets pulmonaires néfastes d'une ventilation correspondant à de tels volumes sont beaucoup plus importants dans le cas d'une ventilation mécanique par rapport à une ventilation spontanée mais, dans de telles situations, il ne reste bien souvent guère de choix. Une fois que la volémie semble optimale, il n'y a, à notre sens, pas beaucoup d'alternatives, même si l'on pense utile d'ajouter du bicarbonate ; c'est de toute façon au niveau du poumon que tout se jouera. Lorsque l'acidose métabolique survient sur un terrain de défaillance respiratoire grave, il faut bien reconnaître que l'on se trouve le dos au mur et que chaque manoeuvre a bien souvent autant voire plus d'inconvénients que d'avantages.

Conduite pratique devant une acidose grave avec hyperlactatémie dans un contexte de défaillance viscérale

On peut proposer les différentes étapes suivantes :

- corriger la volémie et la maintenir aussi optimale que possible ;
- diminuer si possible les dépenses énergétiques (sédater, combattre l'hyperthermie) et améliorer l'oxygénation et le transport d'oxygène ;
- hyperventiler pour maintenir la PCO_2 la plus basse possible ;
- si ces manoeuvres sont insuffisantes : bicarbonate ? et/ou hémodialyse ? avec l'espoir de sortir du cercle vicieux : acidose défaillance circulatoire déficit énergétique augmentation de la production de lactate aggravation de l'acidose réduction de la captation hépatique de lactate aggravation de l'acidose, etc. Pour finir, il est important de rappeler qu'il ne faut pas oublier d'explorer le foie dans le cas de toute hyperlactatémie sévère.

RÉFÉRENCES

- 1 Anderson LE, Henrich WL. Alkalemia-associated morbidity and mortality in medical and surgical patients. *South Med J* 1987;80:729-33
- 2 Androge HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure: difference between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 1989;320:1312-6
- 3 Arieff AI, Park R, Leach WJ. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1980;239:135-42
- 4 Arieff AI. Indications for use of bicarbonate in patients with metabolic acidosis. *Br J Anaesth* 1991;67:165-77
- 5 Arieff AI, Leach W, Park R, Lazarowitz VC. Systemic effects of $NaHCO_3$ in experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1982;242:F586-91
- 6 Atkinson DE, Camien MN. The role of urea synthesis in the removal of metabolic bicarbonate and the regulation of blood pH. *Curr Top Cell Regul* 1982;21:261-302
- 7 Barnoud D, Roth H, Carpentier F, Catelloni F, André-Poyaud P, Leverve X et al. Effet de l'alcalose ventilatoire sur la consommation d'oxygène et la dépense énergétique chez les patients en ventilation contrôlée. *Nutr Clin Métabol* 1990;4:36

- 8 Beech JS, Iles RA, Cohen RD. Bicarbonate in the treatment of metabolic acidosis: effects on hepatic intracellular pH, gluconeogenesis, and lactate disposal in rats. *Metabolism* 1993;42:341-6
- 9 Bersin RM, Arieff AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with Carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 1988;77:227-33
- 10 Bjerneroth G, Sammeli O, Li YC, Wiklund L. Effects of alkaline buffers on cytoplasmic pH in lymphocytes. *Crit Care Med* 1994;22:1550-6
- 11 Bleich HL. The clinical implication of venous carbon dioxide tension. *N Engl J Med* 1989; 320:1345-6
- 12 Boon L, Blommaert PJE, Meijer AJ, Lamers WH, Schoolwerth AC. Acute acidosis inhibits hepatic amino acid uptake: implications for regulation of acid-base balance in renal ammoniogenesis and interorgan cooperation in acid base homeostasis. Tizianello A, Baverel G, Endou H, Schoolwerth AC, O'Donovan DJ eds, Karger, Bâle, 1994, 110, 133-7
- 13 Boon L, Meijer AJ. Control by pH of urea synthesis in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1988;172:465-9
- 14 Cohen RD. Roles of the liver and kidney in acid-base regulation and its disorders. *Br J Anaesth* 1991;67:154-64
- 15 Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. *Ann Int Med* 1990;112:492-8
- 16 Cooper DJ, Worthley LI. Adverse hemodynamic effects of sodium bicarbonate in metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 1987;13:425-7
- 17 Gores GJ, Nieminen AL, Wray BE, Herman B, Lemasters JJ. Intracellular pH during « Chemical hypoxia » in cultured rat hepatocytes. Protection by intracellular acidosis against the onset of cell death. *J Clin Invest* 1989;83:386-96
- 18 Graf H, Arieff AI. The use of sodium bicarbonate in the therapy of organic acidosis. *Intensive Care Med* 1986;12:285-8
- 19 Graff H, Leach W, Arieff AI. Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 1985;227:754-6
- 20 Graff H, Leach W, Arieff AI. Metabolic effects of sodium bicarbonate in hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1985;249:F630-5
- 21 Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Halperin FA, Kamel KS. Rationale for the use of sodium bicarbonate in a patient with lactic acidosis due to a poor cardiac output. *Nephron* 1994;66:258-61

- 22 Haussinger D, Gerok W, Sies H. Hepatic role in pH regulation: role of the intercellular glutamine cycle. *Trends Biochem Sci* 1984;9:300-2
- 23 Haussinger D, Gerok W. Hepatic urea synthesis and pH regulation: role of CO₂, HCO₃, pH and the activity of carbonic anhydrase. *Eur J Biochem* 1985;152:381-6
- 24 Iberti TJ, Kelly KM, Gentili DR, Rosen M, Katz DP, Premus G et al. Effects of sodium bicarbonate in canine hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1988;16:779-82
- 25 Ichai C, Grimaud D. Troubles de l'équilibre acidobasique. In: Samii K ed. *Traité d'anesthésie-réanimation*. Paris: Flammarion, 1995, 1232-46
- 26 Landow L, Visner MS. Does NaHCO₃ exacerbate myocardial acidosis? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:340-51
- 27 Lenzen C, Soboll S, Sies H, Haussinger D. pH control of hepatic glutamine degradation. Role of transport. *Eur J Biochem* 1987;166:483-8
- 28 Leverve X, Fontaine E, Peronnet F. Métabolisme énergétique, in Encyclopédie Médico-Chirurgicale, *Endocrinologie Nutrition* 1996, 10-371-A-10, 12p
- 29 Leverve X, Guignier M. Faut-il alcaliniser les acidoses métaboliques ? *Ann Fr Anesth Réanim* 1991;10:200-6
- 30 Leverve X, Guignier M. Rôle du lactate dans le métabolisme intermédiaire: intérêt en réanimation. *Réanim Soins intens Méd Urg* 1990;6,491-500
- 31 Leverve X, Guignier M. Hyperlactatemia: acidosis or alkalosis? *Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24:273
- 32 Levraut J, Grimaud D. Conduite à tenir devant une acidose métabolique. In: SFAR ed. *Conférences d'actualisation. Congrès national d'anesthésie et de réanimation*. Paris: Masson 1991:487-512
- 33 Levraut J, Labib Y, Chave S, Payan P, Raucoules-Aime M, Grimaud D. Effect of sodium bicarbonate on intracellular pH under different buffering conditions. *Kidney Int* 1996;49,1262-7
- 34 Matz R. Lactic acidosis and bicarbonate therapy [letter]. *Ann Intern Med* 1987;107:116
- 35 McGivan JD, Bradford NM, Verhoeven AJ, Meijer AJ. Liver glutaminase. In: Haussinger D, Sies H eds. *Glutamine metabolism in mammalian tissues*. Berlin: Springer, 1984, 122-137
- 36 Meijer AJ, Lamers WH, Chamuleau RAFM. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. *Physiol Rev* 1990;70:701-48

- 37 Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836-40
- 38 Narins RG, Cohens JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med* 1987;106:615-8
- 39 Park R, Leach WL, Arieff AI. Determination of liver intracellular pH in vivo and its homeostasis in acute acidosis and alkalosis. *Am J Physiol* 1979;236:F240-5
- 40 Rabier D, Leverve X, Lissac J. Foie et métabolisme azoté. Interrelations avec l'équilibre acidobasique. *Réan Urg* 1993;2:90-6
- 41 Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet* 1990;335:1243-6
- 42 Rives E, Grimaud D. Approche pratique des désordres acidobasiques complexes grâce à l'utilisation d'une réglette. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986;5:430-5
- 43 Stacpoole PW, Lorenz AC, Thomas RG et al. Dichloroacetate in the treatment of lactic acidosis. *Ann Int Med* 1988;108:5863
- 44 Stacpoole PW. Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 1986;105:276-9
- 45 Sun JH, Filley GF, Hord K, Kindig NB, Bartle EJ. Carbicarb: an effective substitute for NaHCO₃ for the treatment of acidosis. *Surgery* 1987;102:835-9
- 46 Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler LO, Falk JO, Griffel MJ. Difference in acid-base status between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986;315:153-6
- 47 Zhou HZ, Malhotra D, Shapiro JI. Contractile dysfunction during metabolic acidosis: role of impaired energy metabolism. *Am J Physiol* 1991;261:H1481-6