

Diplôme Universitaire

Circulation Extra-Corporelle en chirurgie cardiaque et en suppléances d'organes

Equilibre acido-basique en CEC

Adrien Bouglé

Sorbonne Université  
Service d'Anesthésie et Réanimation – Institut de Cardiologie  
Hôpital Universitaire La Pitié-Salpêtrière  
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris



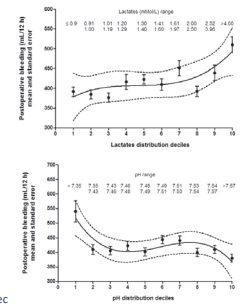
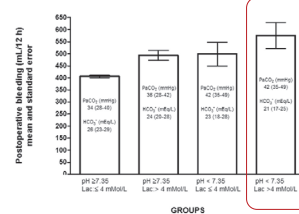
Equilibre acido-basique en CEC

- ✓ Déterminants de l'équilibre acido basique en CEC : théorie de Stewart
- ✓ Le *pH paradox* et la gentle reperfusion
- ✓ Hypothermie : pH stat versus alpha stat ?
- ✓ Faut-il corriger une acidose ?

Déterminants de l'équilibre acido-basique en CEC

- ✓ Oxygénation et élimination du CO<sub>2</sub> sont déterminés par le débit de balayage.
- ✓ Une hypoxie tissulaire peut entraîner une hyperlactatémie responsable d'une acidose métabolique
- ✓ Acidose métabolique liée aux solutés d'amorçage

Hyperlactatémie



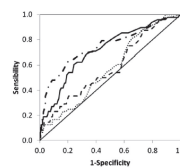
- ✓ Etude rétrospective (N=4521 patients)
- ✓ Acidose (pH < 7,35) et hyperlactatémie (lactate > 4,0 mmol/l) associées avec saignement post opératoire (576 versus 406 mL ; P = 0,001)

Ranucci M et al. Minerva Anestesiol 2015;81:885-93

Hyperlactatémie



Variable	Estimated parameter	SE	OR	95% CI	P value
Age (y)	0.044	0.017	1.048	1.011 1.086	.010
LVEF					
<40 (%)					
40-59 (%)	0.899	0.451	3.030	1.201 7.51	.019
≥60 (%)	1.176	0.426	3.571	1.503 8.196	.004
EuroSCORE	0.137	0.060	1.138	1.007 1.285	.038
Transfuse red blood cell units	0.195	0.062	1.230	1.086 1.393	.001
Lactate 6 h					
<3 mmol/L	Reference				
>3 mmol/L	1.236	0.351	3.280	1.607 6.694	.001

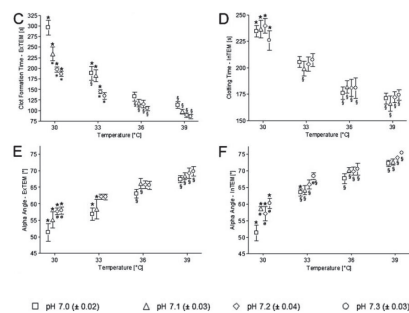


Lactate	AUC (95%CI)	Cut-off value	PPV	PNV
Final	0.57 (0.49 - 0.65)	3.4 mmol/L	0.13	0.92
0	0.58 (0.49 - 0.67)	4 mmol/L	0.11	0.91
6 h	0.72 (0.64 - 0.79)	3 mmol/L	0.19	0.95
12 h	0.75 (0.66 - 0.83)	2 mmol/L	0.23	0.95

Hajjar LA et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;146:455-60

- ✓ Analyse en sous groupe de l'étude TRACS (N=502 patients)
- ✓ Lactate > 3 mmol/l à H6 associé à la survenue de complications majeures (OR 3,28 ; IC 95% [1,61-6,69])

Acidose & coagulopathie



- ✓ Sang total provenant de 10 volontaires
- ✓ Viscoélastométrie par ROTEM
- Peu d'effet de l'acidose
- Effets synergiques de l'acidose et de l'hypothermie : clotting times, angle, et maximum clot firmness

Dirkmann D et al. Anesth Analg 2008 Jun;106(6):1627-32

## Acidose métabolique

### Deux approches

✓ **Classique** : gazométrie artérielle et trou anionique  $[Na^+ + K^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$

✓ **Théorie de Stewart**

➤ Respect de l'électro neutralité ( $\sum \text{charges} + = \sum \text{charges} -$ )

➤ Conservation des masses  $[ATOT]_n = [HA]_n + [A^-]_n$

➤ Equilibres de dissociation  $[H^+] \times [A^-] = K_a \times [HA]$

ATOT quantité totale de molécules  
HA quantité totale de molécules non ionisées  
A<sup>-</sup> quantité totale de molécules ionisées  
K<sub>a</sub> constante de dissociation de la molécule  
n molécule

## Théorie de Stewart

Selon Stewart, il y a deux sortes de variables :

✓ les variables **dépendantes** qui changent simultanément si l'une d'entre elles change ( $H^+$ ,  $HCO_3^-$ , contenu en  $CO_2$ )

✓ les variables **indépendantes** qui peuvent être régulées ou changées indépendamment des autres :  $PaCO_2$  (régulée par la **ventilation**), Strong Ion Difference (électrolytes forts complètement dissociés inactifs chimiquement régulés par le **rein**), acides faibles non volatils (phosphates inorganiques, albumine).

## Théorie de Stewart

La composante métabolique d'une anomalie acido-basique n'est pas expliquée par des variations du taux plasmatique de bicarbonate. Ce taux, de même que celui des protons et donc le pH, résulte d'un **équilibre faisant intervenir trois variables indépendantes** :

- ✓ La  $PaCO_2$
- ✓ La différence des ions forts (SID)
- ✓ La concentration totale des acides faibles : essentiellement albumine et phosphate

➤ Les concentrations en ions bicarbonate et hydrogène sont tributaires de ces trois facteurs, en liaison avec les **constantes de dissociation** des acides faibles (dépendantes de la température) et de l'eau.

## Théorie de Stewart : ions forts

✓ Les ions forts d'une solution aqueuse sont les ions totalement **dissociés**, définis comme ayant des constantes de K supérieures à  $10^{-4}$  ( $pK_a < 4$ , acides forts) ou inférieures à  $10^{-12}$  ( $pK_a > 12$ , bases fortes) et donc totalement dissociés au pH plasmatique.

✓ Dans les fluides corporels, les principaux ions forts sont  **$Na^+$ ,  $K^+$  et  $Cl^-$**  (et le lactate dont le  $pK_a$  est de 3,8)

✓ L'effet des ions forts peut être généralisé par un terme qui exprime la charge nette négative ou positive qu'ils exercent, la « **différence des ions forts** » ou **SID**.

✓ Le **SID** dans le plasma est normalement égal à la différence :

$$SID = [Na^+] + [K^+] + [H^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - \text{autres anions indosés}$$

✓ En pratique clinique le **SID** est remplacé par le **SID apparent**

$$SID \text{ apparent} = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$$

## Théorie de Stewart : acides faibles

✓ Les acides faibles (ATOT ou acides faibles totaux) sont les tampons qui existent dans le plasma dans un état partiellement dissocié.

✓ Les deux acides faibles plasmatiques sont les **protéines plasmatiques** (albumine) et les **phosphates**.

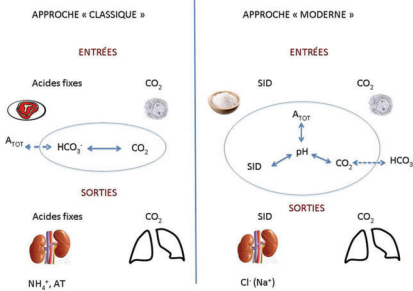
✓ On définit le **SID effectif** (SIDeff) comme la somme de ces tampons :

$$SIDeff = [Alb^-] + [HPO_4^{2-}] + [HCO_3^-]$$

✓ Physiologiquement, en l'absence d'anions indosés, SIDeff = SIDapp et la différence entre les deux, qui définit le **strong ion gap (SIG)**, est nulle.

✓ En pathologie, **une augmentation du lactate** va augmenter le SIDapp sans affecter le SIDeff et le **SIG augmente**.

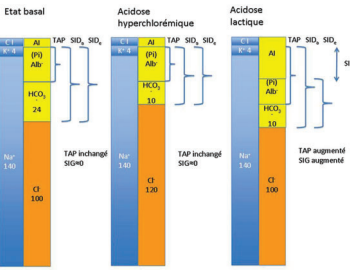
## Théorie de Stewart



✓ Le bilan acide est essentiellement déterminé par le SID de la solution perfusée qui modifie le SID plasmatique.

✓ Les reins rétablissent l'équilibre plasmatique en ajustant l'excrétion d'ions forts, et plus particulièrement de chlorure.

Théorie de Stewart



Les variations des protons sont donc secondaires aux variations des concentrations des composants du liquide, essentiellement SID, PaCO<sub>2</sub> et acides faibles (albumine principalement).

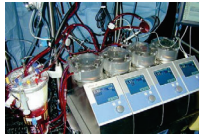
Une diminution de SID ou une augmentation de la chlorémie entraînera une acidose.

Une diminution de l'albuminémie ou de la PaCO<sub>2</sub> entraînera une alcalose.

Blanchard A et al. *Réanimation* (2014) 23:359-369

Equilibre acido-basique en CEC

- ✓ L'acidose métabolique est **fréquente** après une circulation extra corporelle
- ✓ Mécanismes controversés : acidose de dilution ou acidose hyperchlorémique secondaire au priming



Equilibre acido-basique en CEC

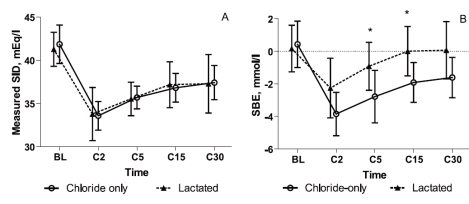
- ✓ Etude prospective randomisée : 22 patients opérés de pontages coronariens
- ✓ Priming avec 500 mL de colloïdes (Chlore 151 mmol/L) + 1000 mL de Ringer versus Plasmalyte 148 (Chlore 98 mmol/L)

Table 1. Concentration of ions in Primex		
Strong Ion	Group 1* (mEq/L)	Group 2 (mEq/L)
Sodium (Na <sup>+</sup> )	146	140
Chloride (Cl <sup>-</sup> )	151	98
Potassium (K <sup>+</sup> )	4.4	5
Calcium (Ca <sup>2+</sup> )	6.8	0
Magnesium (Mg <sup>2+</sup> )	0	3.0
Acetate	0	27
Glucuronate	0	23

- ✓ **Résultats**
  - Priming avec Polygeline + Ringer induit hyperchlorémie, hypoalbuminémie et acidose hyperchlorémique (baisse du SID apparent) partiellement compensée par alcalose hypoalbuminémique (baisse du SID effectif)
  - Priming avec Plasmalyte induit acidose à trou anionique augmenté (acetate et gluconate)

Likarier FJ et al. *Anesthesiology* 2000; 93:1170-3

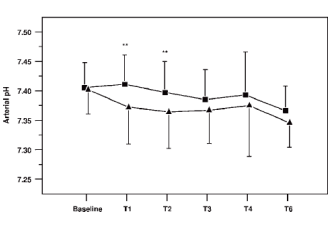
Equilibre acido-basique en CEC



- ✓ Randomisation (N=20): priming avec 1500 mL de Ringer (Chlore 151 mmol/L) versus solution avec lactate (Hartmann : chlore 109 mmol/L, lactate 29 mmol/L)
- ✓ **Résultats :**
  - Chute du base-excess et du SID après 2 min de CEC ; plus d'acidose dans le groupe Ringer
  - La différence observée n'était pas secondaire à une différence du SID

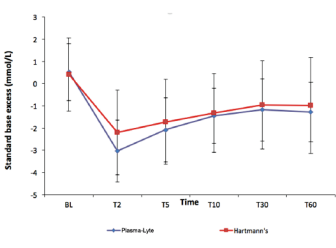
Likarier FJ et al. *Anesth Intensive Care* 2009; 37: 767-772

Solutés balancés pour l'amorçage



Solutés balancés : moins d'acidose métabolique

Base EM et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011



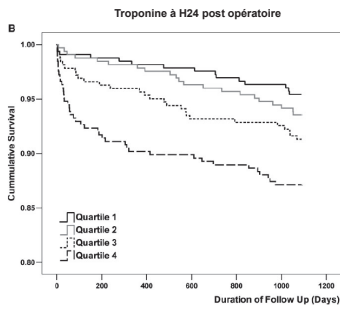
Pas d'influence du type de soluté balancé

Weinberg P et al. *Perfusion* 2018

Equilibre acido-basique en CEC : pour résumer

- ✓ Une acidose métabolique est (était) fréquente en per ou post CEC
- ✓ Cette acidose métabolique secondaire à la perfusion de grandes quantités de chlore (↓SID) a probablement peu d'impact clinique
- ✓ L'utilisation de solutés balancés permet de prévenir cette acidose métabolique
- ✓ L'acidose secondaire à une hyperlactatémie est un marqueur de gravité et est associée avec un pronostic péjoratif

## Ischémie – reperfusion et CEC : un impact clinique ?



- ✓ 1365 patients opérés d'une chirurgie cardiaque
- ✓ Mesure de la troponine cTnI à la 24<sup>ème</sup> heure post opératoire associée à la mortalité à 30 jours et 1 an

➢ Le degré de souffrance tissulaire secondaire aux phénomènes d'ischémie – reperfusion est fortement associé au pronostic à court et long terme

Croal BL et al. *Circulation*. 2006 Oct 3;114(14):1468-75.

## Médiateurs de l'ischémie – reperfusion

Phase de reperfusion : le myocarde est soumis à de brutales modifications métaboliques : surcharge calcique, espèces radicalaires de l'oxygène, inflammation, restauration rapide du pH

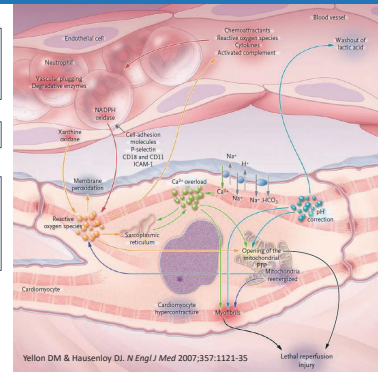
Ouverture du pore de transition mitochondriale (mPTP)

Efflux du contenu matriciel et activation des protéases cytoplasmiques

➢ Translocation du cytochrome C

➢ Augmentation du ratio Bax/Bcl-2 avec activation de la caspase 3

APOPTOSE CELLULAIRE



## Médiateurs de l'ischémie – reperfusion : pH paradox

- ✓ Activation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$
- ✓ Activation du co transporteur  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$
- ✓ Elimination de l'acide lactique

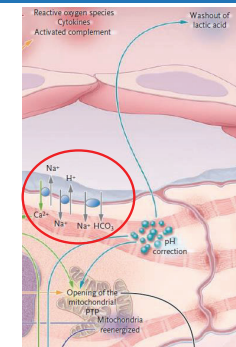
Accumulation intra cellulaire de  $\text{Na}^+$

Activation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

Accumulation de  $\text{Ca}^{2+}$  intra cellulaire

Arythmie    ↑ Inotropisme ( $\text{VO}_2$ )    Nécrose / Apoptose

REPERFUSION



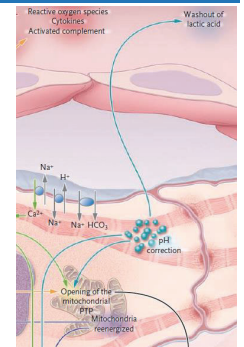
Yellon DM & Hausenloy DJ. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35

## Protection contre l'ischémie – reperfusion

Les modalités de la reperfusion pourraient moduler les

lésions tissulaires induites par l'ischémie – reperfusion

- pH « pH paradox »
- $\text{PaO}_2$
- Pression de reperfusion « gentle reperfusion »



Yellon DM & Hausenloy DJ. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35

## Une acidose temporaire limite l'ischémie-reperfusion

Modèle d'ischémie – reperfusion de cœurs isolés : reperfusion en acidose respiratoire ou métabolique

➢ Diminution de la taille de la zone infarctée par rapport à une reperfusion contrôlée

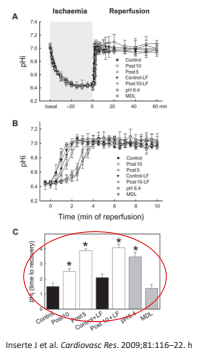
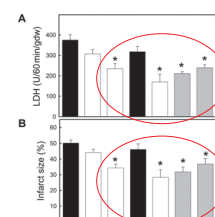
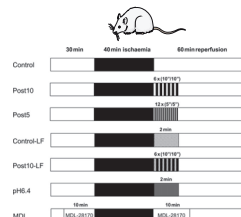
Kitakaze M et al. *Am J Phys*. 1997;272:H2071-8.

➢ Amélioration de la récupération myocardique (pression ventriculaire gauche,  $\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ ) dans le groupe acidose respiratoire par rapport aux autres groupes

Nomura F et al. *Circulation*. 1994 Nov;90(5 Pt 2):II321-7

## Moduler la reperfusion prévient l'activation des calpaïnes

- ✓ Modèle de cœur isolé : ischémie puis reperfusion séquentielle (post conditionnement) ou à 50% du débit
- ✓ Une reperfusion séquentielle et/ou à 50% du débit réduit les lésions tissulaires
- ✓ Ces effets sont identiques à la reperfusion acide ou en présence d'un inhibiteur des calpaïnes

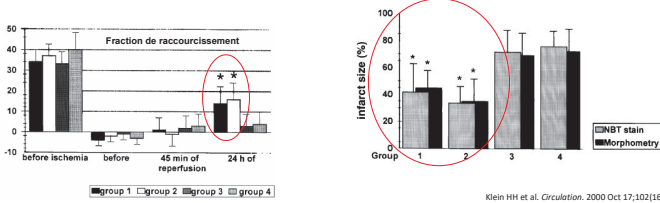


Inserte J et al. *Cardiovasc Res*. 2009;81:116-22. h

Chez l'animal

- ✓ Occlusion de l'IVA chez des cochons (n=32)
- ✓ Cariporide (inhibiteur de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>) dès le début de l'ischémie (groupes 1 & 2), pendant la reperfusion (groupe 3) et contrôles (groupe 4)

L'inhibition de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> dès le début de l'ischémie atténue les lésions tissulaires secondaires à l'ischémie - reperfusion



Klein HH et al. Circulation. 2000 Oct 17;102(16):1977-82.

Chez l'Homme : SCA-ST+

- ✓ Etude prospective randomisée : SCA-ST+
- ✓ Eniporide (inhibiteur de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>)
- ✓ Deux étapes : différentes doses vs. placebo (n=430) puis placebo vs. 100 mg vs. 150 mg (n=959)
- Critère de jugement principal NS (taille de la zone infarctée)

	Placebo	100 mg Eniporide	150 mg Eniporide
Thrombolysis (n = 590)	40.7 ± 29.4	41.8 ± 24.8	39.7 ± 22.6
PTCA (n = 363)	42.3 ± 27.4	45.7 ± 28.1	44.4 ± 30.5
Anterior infarct (n = 389)	46.9 ± 33.0	51.8 ± 29.8	48.7 ± 30.7
Inferior infarct (n = 513)	38.4 ± 24.7	38.6 ± 22.0	37.1 ± 19.9
Complete STR (n = 282)	35.2 ± 22.7	35.1 ± 23.1	32.4 ± 17.6
Partial STR (n = 282)	42.6 ± 23.1	43.8 ± 24.2	46.1 ± 20.6
No STR (n = 232)	53.1 ± 35.2	54.1 ± 27.2	53.4 ± 29.0
Early reperfusion (n = 696)	39.8 ± 27.3	43.2 ± 26.6	42.5 ± 25.6
Late reperfusion (n = 229)	47.4 ± 32.9	44.7 ± 25.4	40.1 ± 27.1

α-HBDH = alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase; AUC = area under the curve; early/late reperfusion = time from onset of symptoms and start of reperfusion therapy < 4/4-6 h, vs. partial and complete STR = ST resolution at ECG 2.

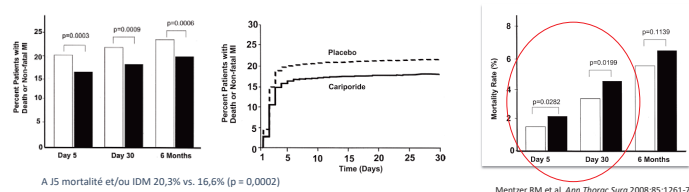
Treatment Group	Placebo (n = 322)	100 mg (n = 321)	150 mg (n = 316)
α-HBDH AUC (U/ml × h)	41.2 ± 28.5	43.0 ± 26.1	41.5 ± 25.9
CK AUC (U/ml × h)	63.6 ± 50.3	69.1 ± 50.2	68.0 ± 56.5
CK-MB AUC (U/ml × h)	6.5 ± 6.9	6.9 ± 6.2	6.9 ± 6.7
Troponin I peak value (ng/l)	249.1 ± 212.8	273.2 ± 218.0	281.0 ± 237.1
Troponin T peak value (ng/l)	4.1 ± 4.0	4.4 ± 4.0	4.3 ± 3.5

α-HBDH = alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase; AUC = area under the curve; CK = creatine kinase; CK-MB = creatine kinase-MB fraction.

Zeymer U et al. J Am Coll Cardiol. 2001 Nov 15;38(6):1644-50

Chez l'Homme : CEC

- ✓ Pontages coronariens chez patient à haut risque (n = 5761)
- ✓ Randomisation cariporide IV (dose de charge 180 mg puis 40 mg/h pendant 24h puis 20 mg/h pendant 24h) versus placebo
- ✓ Critère de jugement principal : décès ou IDM à J5
- Amélioration du CJP mais augmentation significative de la mortalité



Mentzer RM et al. Ann Thorac Surg 2008;85:1261-70

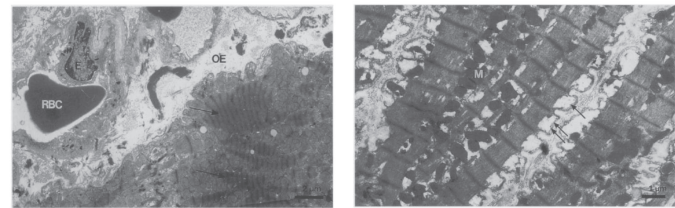
Chez l'Homme : CEC

Table 4. Safety: Adverse Events (AE) and Serious AE (SAE) of Special Interest by Month 6

Variable	Placebo n = 2,839 (% = 100.0)	Cariporide n = 2,870 (% = 100.0)	p Value (χ <sup>2</sup> )
Arrhythmia			
Any AE	1,129 (39.8)	1,061 (37.8)	0.032
SAE	127 (4.5)	109 (3.9)	0.224
Acute renal failure			
Any AE	323 (11.4)	368 (13.1)	0.102
SAE	89 (3.1)	124 (4.4)	0.022
Liver toxicity			
Any AE	252 (8.9)	248 (8.8)	0.789
SAE	68 (2.4)	66 (2.4)	0.880
Altered mental status <sup>a</sup>			
Any AE	361 (12.7)	496 (17.7)	<0.0001
SAE	26 (0.9)	48 (1.7)	0.016
Cerebrovascular events			
Any AE	86 (3.0)	146 (5.2)	0.0001
SAE	78 (2.7)	136 (4.8)	<0.0001
Focal persistent CVE	71 (2.5)	126 (4.5)	0.0001

Mentzer RM et al. Ann Thorac Surg 2008;85:1261-70

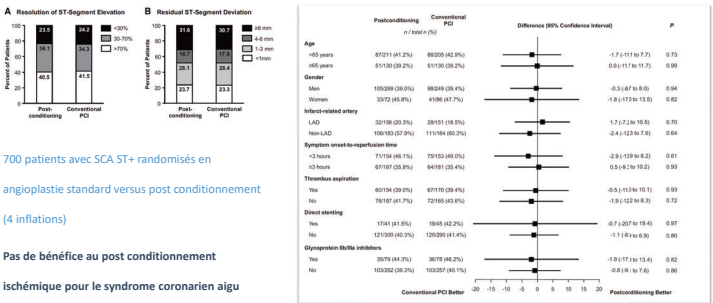
Gentle reperfusion



- ✓ Réalisation de biopsies atriales chez 14 patients opérés de pontages coronariens : reperfusion +/- abrupte
- Atténuation de l'œdème interstitiel et des modifications mitochondriales en cas de reperfusion progressive

Lindal S et al. Eur J Cardiothorac Surg. 1995;9(2):83-9

Post conditionnement ischémique SCA-ST+



- ✓ 700 patients avec SCA ST+ randomisés en angioplastie standard versus post conditionnement (4 inflations)
- Pas de bénéfice au post conditionnement ischémique pour le syndrome coronarien aigu

Han JY et al. Circulation. 2013 Oct 22;128(17):1889-96.

pH paradox : intérêt clinique ?

**STUDY PROTOCOL** **Open Access**

**Multimodal cardioprotective strategy in cardiac surgery (the ProCCard trial): Study protocol for a multicenter randomized controlled trial**

Paul Oliva<sup>1</sup>, Michel Garraud<sup>2</sup>, Olivier Desbats<sup>3</sup>, Marc Olivier Fischer<sup>4,5</sup>, Chantal Lema Quinart<sup>2</sup>, Jean-Charles Palleu<sup>6</sup>, Catherine Mercier<sup>10,11,12</sup>, Géraldine Serrano<sup>13</sup>, Yvonne Vanhoren<sup>14</sup>, Matteo Pozzi<sup>15</sup>, Nathan Mewton<sup>16,17</sup>, Delphine Maucourt-Bouché<sup>18,19,20</sup>, Michel Oudar<sup>21,22</sup> and Jean-Luc Felani<sup>23</sup>

**Abstract**

**Background:** Myocardial damage in patients undergoing cardiac surgery increases both morbidity and mortality. Different protective strategies dealing with either preconditioning or postconditioning or assessing a single aspect of cardioprotection have shown conflicting results. We tested the hypothesis that a multimodal approach would improve cardioprotection and limit myocardial damage following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Methods:** This study is a pragmatic multicenter (six French institutions), prospective, randomized, single-blinded, controlled trial. The randomization is stratified by centers. In the study, 210 patients scheduled for aortic valve surgery with or without coronary artery bypass grafting will be assigned to a control or a treatment group (105 patients in each group). In the control group, patients receive total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl. In the treatment group, patients receive total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl and a bundle of care including: (1) remote ischemic preconditioning applied before aortic cross-clamping; (2) maintenance of anesthesia with sevoflurane; (3) tight intraoperative blood glucose management; (4) insulin infusion when blood glucose measured every 30 min is greater than 10 mmol/L; (5) a bundle of care including: (1) remote ischemic preconditioning applied before aortic cross-clamping; (2) maintenance of anesthesia with sevoflurane; (3) tight intraoperative blood glucose management; (4) insulin infusion when blood glucose measured every 30 min is greater than 10 mmol/L; (5) moderate respiratory acidosis (pH 7.30) at the end of cardiopulmonary bypass; and (6) a gentle reperfusion protocol following aortic unclamping. The primary outcome is myocardial damage measured by postoperative 72-h area under the curve of high-sensitivity cardiac troponin I.

**Discussion:** The ProCCard study will be the first multicenter randomized controlled trial aiming to assess the role of a bundle of care combining several cardioprotective strategies to reduce myocardial damage in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

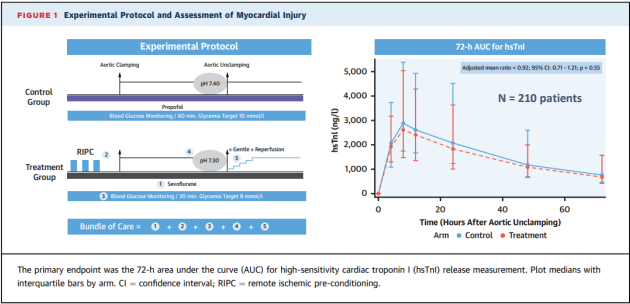
**Trial registration:** ClinicalTrials.gov, NCT03220136. Registered on July 26, 2017. Last updated on April 17, 2019.

**Keywords:** Cardioprotection, Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, Preconditioning, Postconditioning, Multimodal strategy

Association de 5 mesures :

- ✓ Préconditionnement à distance
- ✓ Entretien de l'anesthésie au sévoflurane
- ✓ Contrôle strict de la glycémie ≤ 8 mmol/l (140 mg/dl)
- ✓ Acidose respiratoire modérée au déclampage (pH ≤ 7,30)
- ✓ Protocole de reperfusion progressive

pH paradox : intérêt clinique ?



Chiari P et al. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 16;77(6):827-829

pH paradox : pour résumer

- ✓ La restauration rapide d'un pH physiologique pendant la reperfusion myocardique est la conséquence de l'élimination du lactate et de l'activation de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>
- ✓ Ce pH paradox contribue aux lésions tissulaires secondaires à l'ischémie – reperfusion
- ✓ Chez l'animal, une reperfusion acide ou progressive pourrait atténuer ces lésions en inhibant l'ouverture du pore de transition mitochondriale
- ✓ Chez l'Homme, retarder la restauration d'un pH physiologique en inhibant l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ou en réalisant une reperfusion progressive n'a pas démontré d'impact clinique

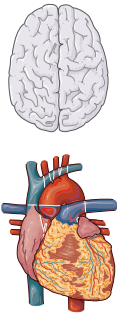
Hypothermie et CEC

Pour diminuer la consommation en O<sub>2</sub> des tissus, un certain degré de refroidissement est traditionnel en CEC : hypothermie légère (32-35°C), modérée (28-31°C) ou profonde (< 25°C).

Actuellement, l'hypothermie est réservée aux chirurgies longues, complexes ou en arrêt circulatoire.

Hypothermie et CEC : avantages

- ✓ Réduction du débit de la pompe : 1,5 L/min/m<sup>2</sup> suffit à couvrir les besoins de l'organisme à 25°C
- ✓ Amélioration de la protection myocardique
- ✓ Amélioration de la protection cérébrale
- ✓ Réduction des traumatismes aux éléments figurés et aux protéines
- ✓ Réduction de la réaction inflammatoire
- ✓ Réduction des besoins transfusionnels



Hypothermie et CEC : inconvénients (1)

- ✓ Hémato / hémostasie
  - Augmentation de la viscosité sanguine, compensée par une diminution de l'hématocrite
  - Déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'Hb
  - Altérations fonctionnelles des protéases de la cascade de la coagulation
  - Inhibition réversible de l'adhésion plaquettaire
- ✓ Hémodynamique
  - Augmentation des RAS et vasoconstriction périphérique

## Hypothermie et CEC : inconvénients (2)

### ✓ Métabolique

- Sécrétion de catécholamines ; résistance à l'insuline
- Prolongation de l'effet des substances administrées



### ✓ Gestion de la température

- Non-uniformité de la température : les organes à haute perfusion (cerveau, reins, cœur) modifient leur température plus rapidement que le reste du corps
- Nécessité de réchauffer le patient et risque d'hyperthermie au réchauffement, particulièrement au niveau du cerveau
- Risque de rechute secondaire de la température corporelle (*afterdrop*)

## Hypothermie et équilibre acide - base

### ✓ La gestion de l'équilibre acide – base pendant l'hypothermie fait l'objet de controverses

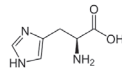
### ✓ Deux approches

- Corriger les résultats de la gazométrie en fonction de la température : le pH est maintenu constant (i.e. pH-stat)
- Les résultats de la gazométrie ne sont pas corrigés (mesurés à 37°C) et une alcalose est permise pendant l'hypothermie (i.e. alpha-stat)

## Alpha-stat ?

- ✓ L'histidine est un acide  $\alpha$ -aminé dont l'énantiomère L est l'un des 22 acides aminés protéinogènes.
- ✓ Elle est caractérisée par la présence d'un cycle **imidazole** qui confère une nature basique aux résidus d'histidine dans les protéines.

- ✓ Le noyau imidazole de l'histidine dispose d'un atome d'azote pouvant capter un proton, avec un pKa proche de la neutralité (pKa 6,8) et donc des conditions physiologiques.



- ✓ Cette propriété est cruciale pour la fonction de certaines protéines :

- Dans l'hémoglobine, les histidines présentes dans la protéine participent au maintien du pH sanguin en agissant comme **molécule tampon**.

## Théorie de l'alpha-stat de l'imidazole

- ✓ Degré de dissociation  $HA = H^+ + A^-$

- ✓ L'imidazole a un degré de dissociation (alpha) de **0,55** dans le compartiment intra cellulaire.

- ✓ Les modifications du pK des protéines en fonction de la température (i.e.  $dpK/dT$ ) sont très proches des modifications du pH en fonction de la température ( $dPH/dT$ ).

- ✓ Donc quand **la température corporelle chute**, cela modifie également le degré de ionisation des protéines, dont les fonctions demeurent **intactes**.

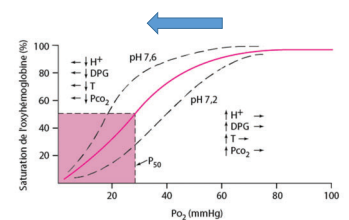
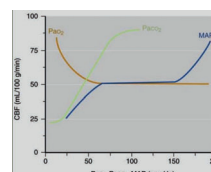
## Hypothermie et équilibre acide – base : pH-stat

- ✓ Corriger les résultats de la gazométrie en fonction de la température afin de maintenir le pH constant

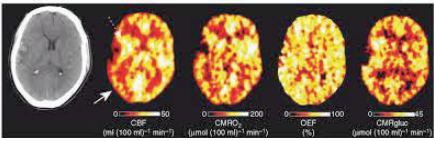
- ✓ Nécessiter d'augmenter les apports en  $CO_2$  pour lutter contre l'augmentation du  $CO_2$  dissous, la baisse de la  $PaCO_2$  et l'alcalose qui sont associées avec l'hypothermie

## pH-stat : conséquences

- ✓ Vasodilatation cérébrale et perte de l'autorégulation du DSC (DSC dépendant de la pression)
- ✓ Refroidissement cérébral plus homogène et plus rapide
- ✓ Augmentation de la disponibilité en  $O_2$  contrant le déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine secondaire à l'alcalose et à l'hypothermie



Hypothermie et équilibre acide – base : pH-stat



- ✓ Complexe
- ✓ Perte de l'autoregulation du DSC
- ✓ Perfusion cérébrale de luxe : dissociation DSC et consommation cérébrale en O<sub>2</sub>
- ✓ Augmente le risque d'embolies et d'œdème cérébral

Hypothermie et équilibre acide – base : alpha-stat

- ✓ Maintien du pH à 7,40 et de la PaCO<sub>2</sub> à 40 mmHg mesurés à 37°C
- ✓ Pas de correction à la température corporelle du patient
- ✓ Respect de l'alcalose respiratoire secondaire à l'hypothermie
- ✓ Pas de CO<sub>2</sub> ajouté dans le circuit



- Préserve l'autorégulation du DSC
- Pas de perfusion de luxe
- DSC réduit : diminution du risque embolique
- Préservation des fonctions cellulaires

Quelle stratégie choisir ?

	Management		Time of measurement			
	pH-stat	α-stat	I	II	III	IV
TABLE I. Patient data (mean (range or SD) or number)						
No. patients	35	30				
Age (yr)	55 (38-68)	56 (42-66)				
Weight (kg)	82 (12)	80 (11)				
Height (cm)	175 (7)	174 (7)				
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.98 (0.17)	1.94 (0.16)				
Diabetes mellitus (n)	6	5				
Hypertension (n)	20	19				
Cold (n)	5	2				
Ejection fraction < 0.4 (n)	9	14				
CPB time (min)	109 (32)	109 (34)				
Aortic cross-clamp time (min)	62 (20)	58 (21)				
Balloon pump (n)	1	1				
Re-exploration (n)	1	1				
Time to tracheal extubation (h)	18 (7)	19 (18)				
Time to ICU discharge (h)	41 (22)	42 (32)				

	Management		Time of measurement			
	pH-stat	α-stat	I	II	III	IV
CPP (mmHg)						
pH-stat	91 (12)	70 (11)*				
α-stat	92 (17)	89 (17)*				
CVR <sub>1</sub> (mmHg (ml/100 g min <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup> )						
pH-stat	1.66 (0.35)	2.17 (0.45)*				
α-stat	1.96 (0.30)	2.75 (0.76)*				
CBP (ml/100 g min <sup>-1</sup> )						
pH-stat	56 (10)	33 (4)*				
α-stat	49 (9)*	34 (8)*				
PCV (%)						
pH-stat	42 (4)	38 (4)*				
α-stat	41 (3)	38 (4)*				
CI (l/min m <sup>-2</sup> )						
pH-stat	3.3 (0.6)	2.4 (0.3)*				
α-stat	2.7 (0.5)*	2.3 (0.6)*				
P <sub>50</sub> (kPa) (Uncorr.)						
pH-stat	5.9 (0.4)	5.5 (0.3)*				
α-stat	5.5 (0.4)*	5.1 (0.4)*				
[H <sup>+</sup> ] (nmol litre <sup>-1</sup> ) (Elacon.)						
pH-stat	44.3 (2.1)	41.9 (2.8)*				
α-stat	42.4 (3.1)	40.8 (2.9)*				

- ✓ Etude randomisée contrôlée : 65 patients PAC pH-stat versus alpha-stat
- ✓ Mesure du DSC (argon), consommation cérébrale en O<sub>2</sub> et glucose ; examen neurologique à 17

Stephan H et al. Br J Anaesth 1992;69:51-7.

Quelle stratégie choisir ?

	Management		Time of measurement			
	pH-stat	α-stat	I	II	III	IV
TABLE I. Patient data (mean (range or SD) or number)						
No. patients	35	30				
Age (yr)	55 (38-68)	56 (42-66)				
Weight (kg)	82 (12)	80 (11)				
Height (cm)	175 (7)	174 (7)				
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.98 (0.17)	1.94 (0.16)				
Diabetes mellitus (n)	6	5				
Hypertension (n)	20	19				
Cold (n)	5	2				
Ejection fraction < 0.4 (n)	9	14				
CPB time (min)	109 (32)	109 (34)				
Aortic cross-clamp time (min)	62 (20)	58 (21)				
Balloon pump (n)	1	1				
Re-exploration (n)	1	1				
Time to tracheal extubation (h)	18 (7)	19 (18)				
Time to ICU discharge (h)	41 (22)	42 (32)				

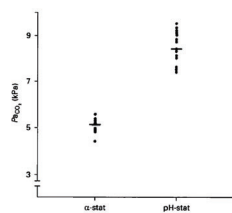
	Management		Time of measurement			
	pH-stat	α-stat	I	II	III	IV
CPP (mmHg)						
pH-stat	91 (12)	70 (11)*				
α-stat	92 (17)	89 (17)*				
CVR <sub>1</sub> (mmHg (ml/100 g min <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup> )						
pH-stat	1.66 (0.35)	2.17 (0.45)*				
α-stat	1.96 (0.30)	2.75 (0.76)*				
CBP (ml/100 g min <sup>-1</sup> )						
pH-stat	56 (10)	33 (4)*				
α-stat	49 (9)*	34 (8)*				
PCV (%)						
pH-stat	42 (4)	38 (4)*				
α-stat	41 (3)	38 (4)*				
CI (l/min m <sup>-2</sup> )						
pH-stat	3.3 (0.6)	2.4 (0.3)*				
α-stat	2.7 (0.5)*	2.3 (0.6)*				
P <sub>50</sub> (kPa) (Uncorr.)						
pH-stat	5.9 (0.4)	5.5 (0.3)*				
α-stat	5.5 (0.4)*	5.1 (0.4)*				
[H <sup>+</sup> ] (nmol litre <sup>-1</sup> ) (Elacon.)						
pH-stat	44.3 (2.1)	41.9 (2.8)*				
α-stat	42.4 (3.1)	40.8 (2.9)*				

Découplage débit et métabolisme pendant l'hypothermie

- Alpha-stat : réduction de 18% du DSC et de 61% de la CMRO<sub>2</sub>
- pH-stat : réduction de 58% de la CMRO<sub>2</sub> mais augmentation de 191% du DSC

Stephan H et al. Br J Anaesth 1992;69:51-7.

Quelle stratégie choisir ?

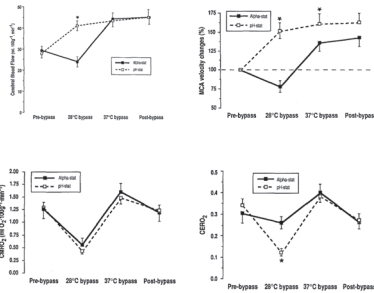


	Management	
	pH-stat (n = 35)	α-stat (n = 30)
Cerebellar symptoms (nystagmus, ataxia, dysidiadochokinesia etc.)	5	1
Disorientation, confusion	1	1
Right hemiparesis	1	—
IIId and VIdb nerve paresis	1	—
XIIth nerve paresis	1	—

Significativement plus d'événements neurologiques dans le groupe pH-stat (P = 0,036)

Stephan H et al. Br J Anaesth 1992;69:51-7.

Quelle stratégie choisir ?

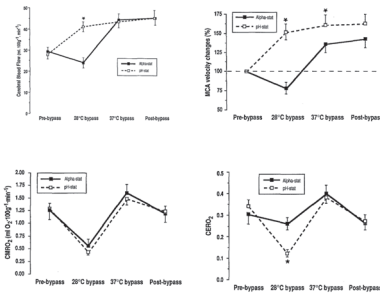


- ✓ Etude randomisée contrôlée (N=70)
- ✓ pH-stat versus alpha-stat
- ✓ Mesure du DSC (xénon 133), Doppler trans crânien, consommation cérébrale en O<sub>2</sub>
- ✓ Examen neurologique pré op et à 6 semaines

Patel H et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Jun;111(6):1267-79.



## Quelle stratégie choisir ?



✓ DSC et vélocités ACM plus élevées dans le groupe pH-stat

✓ Altération de l'autorégulation du DSC plus marquée dans le groupe pH-stat

Patel H et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Jun;111(6):1267-79.

## Quelle stratégie choisir ?

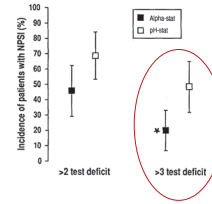


Table IV. Beck Depression Score and Spielberger Anxiety State Score for patients in the alpha-stat and pH-stat groups

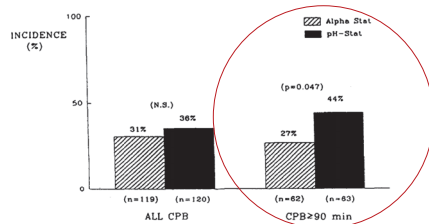
	Alpha-stat			pH-stat		
	Mean	95% CI	p	Mean	95% CI	p
Beck Depression Score						
Preop.	8	6-10	0.268	10	8-11	0.252
Postop.	7	6-9		9	7-11	
Spielberger Anxiety State Score						
Preop.	36	33-40	0.011	38	35-41	0.016
Postop.	32	28-35		35	32-38	

Détérioration neuropsychologique chez 17/35 patients dans le groupe pH-stat et chez 7/35 patients

dans le groupe alpha-stat (P = 0,02)

Patel H et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Jun;111(6):1267-79.

## Quelle stratégie choisir ?



- ✓ Etude randomisée contrôlée (N=316) : CEC pulsatile vs. non pulsatile et pH-stat vs. alpha-stat
- ✓ Dysfonction cognitive à deux mois significativement plus fréquente avec pH-stat en cas de CEC > 90 minutes (27% versus 44%, P = 0,047)

Murkin JM et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Aug;110(2):349-62

## Quelle stratégie choisir en pédiatrie ?

	Alpha-stat	pH-stat	p
No. with abnormality/total n (%)	4/90 (4)	2/92 (2)	0.44
Definite clinical seizures			
48-Hour continuous EEG			
Total activity	5/57 (9)	1/59 (2)	0.11
Mean ± SD			
Reappearance latency to first activity (min)	38 ± 33	29 ± 14	0.03†

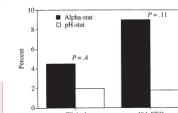


Table 1. Postoperative Events in Patients Undergoing Operation for D-Transposition of the Great Arteries

Variable	Alpha-Stat (n = 44)	pH-Stat (n = 48)	p Value
Hypotension (SBP < 40 mm Hg)	20 (45%)	12 (25%)	0.05
Anemia	8 (18%)	2 (4%)	0.04
Acidosis	5 (11%)	0 (0%)	0.02

Table 2. Hospital Course of Patients Undergoing Operation for D-Transposition of the Great Arteries

Time	Alpha-Stat (n = 44)	pH-Stat (n = 48)	p Value
Intubated (days)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	0.01
In ICU (days)	5 (4, 7)	4 (4, 5)	0.01
Until discharge (days)	9 (7, 12)	8 (7, 11)	0.23

Hickey PR. Ann Thorac Surg 1998;65:565-569  
Du Plessis AJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:991-1001



European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 51 (2020) 210-251  
doi:10.1093/ejcts/ezz267 Advance Access publication 2 October 2019



### 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery

Authors/Task Force Members: Alexander Wahba<sup>a,b,1,2</sup> (Chairperson) (Norway), Milan Mijlojevic<sup>a,b,1,2</sup> (Serbia, Netherlands), Christa Boer<sup>a,3</sup> (Netherlands), Filip M.J.J. De Somer<sup>a,4</sup> (Belgium), Tomas Gudbjartsson<sup>a,5</sup> (Iceland), Jenny van den Goor<sup>a,6</sup> (Netherlands), Timothy J. Jones<sup>a,7</sup> (UK), Vladimir Lomivorotov<sup>a,8</sup> (Russia), Frank Merkle<sup>a,9</sup> (Germany), Marco Ranucci<sup>a,10</sup> (Italy), Gudrun Kunst<sup>a,b,11</sup> (Chairperson) (UK) and Luc Puij<sup>a,12</sup> (Chairperson) (Belgium)

The management of acid-base blood gases during CPB with mild to moderate hypothermia (excluding procedures associated with deep hypothermic circulatory arrest), is normally temperature uncorrected (alpha-stat) in adult patients undergoing cardiac surgery, i.e. the blood gas measurement takes place at 37°C and it is interpreted uncorrected for body temperature.

## Hypothermie et équilibre acide – base : pour résumer

- ✓ Débat non complètement tranché, littérature ancienne
- ✓ En pédiatrie, potentiels effets bénéfiques
- ✓ Chez l'adulte, stratégie alpha-stat supérieure et recommandée pour maintenir l'autorégulation du DSC et réduire le risque embolique

L'acidose est fréquente en péri opératoire de chirurgie cardiaque

Une hypoxie tissulaire peut entraîner une hyperlactatémie responsable d'une acidose métabolique :

hypovolémie, bas débit cardiaque, choc hémorragique...

Hypoventilation alvéolaire

Acidose métabolique post CEC

Rôle de l'adrénaline

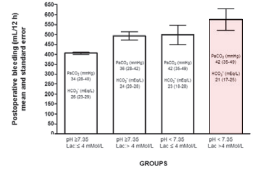
Hyperlactatémie

Analyse multivariée des FDR de saignement post opératoire

Factor	Regression coefficient	95% CI	P value
Gender male	130	109-150	0.001
CPB duration (min)	0.88	0.64-1.13	0.001
Moderate-high dose catecholamines	50	20.8-78.5	0.001
pH at the arrival in intensive care unit <7.35	61	5.4-117	0.032
Constant	252		

CI: confidence interval.

- Etude rétrospective (N=4521 patients)
- Acidose et hyperlactatémie associées avec saignement post opératoire
- Causes per opératoires à l'acidose post opératoire
- Plus de reprise chirurgicale (P=0,001) en cas d'acidose et/ou d'hyperlactatémie
- Intérêt de corriger l'acidose ?

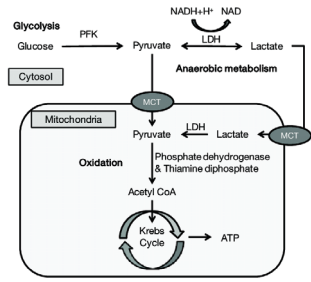


Ranucci M et al. Minerva Anestesiol 2015;81:885-93

Métabolisme du lactate

- Lactatémie < 2 mmol/l
- Production par les muscles, le tissu adipeux, le cerveau, mais aussi les poumons, le cœur et le tube digestif
- Production journalière 20 mmol/kg
- Clairance du lactate : 800-1800 ml/min
- Le lactate est métabolisé dans le foie et le rein
- Oxydation (50% au repos et 75 % à l'exercice) et néoglucogenèse

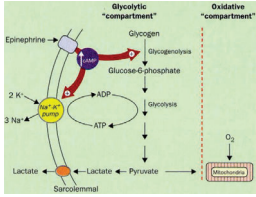
Métabolisme du lactate



Le lactate augmente lorsque la production de pyruvate dépasse les capacités mitochondriales

Hyperlactatémie et état de choc

- L'adrénaline se lie aux récepteurs β2 adrénergiques du muscle et favorise la production d'AMP
  - Stimulation de la glycogénolyse et production d'ATP
  - ATP est utilisé par la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase qui augmente le niveau d'ADP
  - ADP augmente l'activité de la phosphofructokinase ce qui augmente la production de pyruvate
- L'adrénaline stimule la glycogénolyses avec une augmentation de la production de pyruvate et donc de lactate

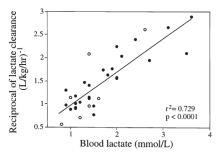


James JH et al. Lancet 1999, 354 : 505-508

Hyperlactatémie et état de choc

BLOOD LACTATE DATA FOR SEPTIC PATIENTS WITH NORMAL OR SLIGHTLY INCREASED BLOOD LACTATE CONCENTRATIONS			
	Normal Blood Lactate (n = 20)	Increased Blood Lactate (n = 10)	p Value
Blood lactate concentration, mmol/L	1.2 ± 0.2	2.6 ± 0.6	—
Maximum blood lactate, mmol/L*	3.4 ± 0.8	3.7 ± 0.5	0.22
Plasma lactate clearance, ml/kg/h	1.002 ± 284	473 ± 102	< 0.0001
Lactate production, μmol/kg/h	1.181 ± 325	1.194 ± 230	0.90
Half-life of infused lactate, min	17.9 ± 10.2	28.7 ± 8.9	0.008
Central distribution volume, ml/kg	122 ± 32	100 ± 17	0.052
Total distribution volume, ml/kg	264 ± 116	259 ± 61	0.91

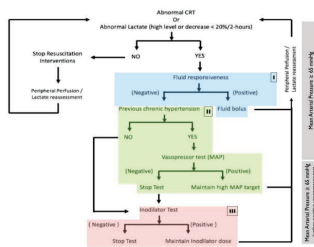
\* Increase in blood lactate at the end of the sodium L-lactate infusion.



- 34 patients en choc septique
- L'hyperlactatémie était secondaire plus à un défaut de clairance qu'à une augmentation de production
- Lactatémie proportionnelle à la clairance du lactate

Levrault J et al. Am J Respir Crit Care Med 1998 157:1021-1026.

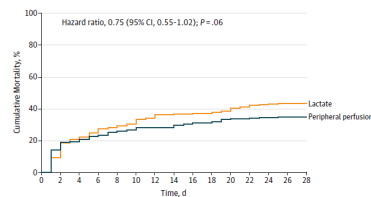
## Réanimation sur le taux de lactate ?



Etude prospective randomisée (N=424) : réanimation basée sur la normalisation du temps de recoloration cutanée vs normalisation du lactate

Hernandez G et al. JAMA 2019 Feb 19;321(7):654-664.

## Réanimation sur le taux de lactate ?



- ✓ Pas de différence de mortalité entre les deux groupes
- ✓ Moins de défaillances d'organes à 72h dans le groupe CRT

Hernandez G et al. JAMA 2019 Feb 19;321(7):654-664.

## Hyperlactatémie

### Mécanismes

- ✓ Glycolyse anaérobie dans les territoires hypoperfusés
- ✓ Glycolyse aérobie induite par la stimulation adrénergique
- ✓ Altération de la clairance du lactate hépatique
- ✓ Dysfonctionnement mitochondrial limitant le métabolisme du pyruvate

### Conduite à tenir

- ✓ Eliminer ou intégrer les facteurs de confusion potentiels : adrénaline, autres médicaments, insuffisance hépatique
- ✓ Présence d'un choc ? Acidose métabolique ou non ?
- ✓ Adéquation du débit cardiaque (écho, cathéter artériel pulmonaire) et/ou adéquation de la volémie
- ✓ Recherche d'une ischémie locale (mésentérique +++)

## Au-delà du lactate, faut-il corriger une acidose ?

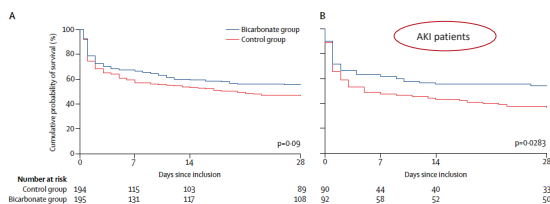
	Overall population (N=160)		Vasopressor dependent at the diagnosis of metabolic acidosis (N=187)		Severe metabolic acidosis at the time of diagnosis (N=46)	
	aOR, $\beta$	95% CI	p Value	aOR, $\beta$	95% CI	p Value
ICU mortality	0.80	0.44 to 1.43	0.45	0.22 to 1.19	0.13	0.86
Hospital mortality	0.96	0.51 to 1.76	0.89	0.36 to 1.85	0.68	1.07
Vasopressor dose at 6 h	-0.02	-0.08 to 0.03	0.36	0.01	-0.07 to 0.09	0.81
Vasopressor dose at 24 h	0.04	-0.01 to 0.08	0.10	0.04	-0.03 to 0.11	0.24
Mean arterial pressure at 6 h	2.85	-0.50 to 6.15	0.09	5.99	1.84 to 10.2	0.01
Mean arterial pressure at 24 h	-1.07	-4.28 to 2.13	0.52	-1.03	-5.21 to 3.15	0.63
Delta mean arterial pressure per vasopressor dose at 6 h	0.66	-0.78 to 0.89	0.11	0.87	3.34 to 14.48	0.002
Delta mean arterial pressure per vasopressor dose at 24 h	1.26	-3.68 to 6.22	0.28	0.65	-2.56 to 3.88	0.26
Delta mean arterial pressure per vasopressor dose at 6 h						
Delta mean arterial pressure per vasopressor dose at 24 h						

NS

- ✓ Etude rétrospective internationale (18 réas, 9437 patients)
- ✓ Patients avec acidose métabolique dans les 24 premières heures (pH < 7,3 et Base Excess < -4 mEq/L)
- ✓ Acidose métabolique précoce présente chez 14% des patients dont 18% ont reçu du bicarbonate de sodium
- ✓ APACHE III plus élevés, pH plus bas et lactate plus élevés que les patients n'ayant pas reçu de bicarbonate

Fuji T et al. Crit Care 2021 ; 25:45

## Au-delà du lactate, faut-il corriger une acidose ?



- ✓ Etude prospective randomisée (N=389)
- ✓ Patients admis en réanimation < 48h et présentant une acidose métabolique (pH  $\leq$  7,20 ; PaCO<sub>2</sub>  $\leq$  45 mm Hg ; bicarbonates  $\leq$  20 mmol/L) et un SOFA  $\geq$  4 ou une lactatémie  $\geq$  2 mmol/L
- ✓ Radnomisation : abstention thérapeutique vs bicarbonate de sodium 4,2% pour pH > 7,30

Jaber S et al. Lancet 2018 Jul 7;392(10141):31-40.

### REVIEW

### Open Access

## Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel

Boris Jung<sup>1,2\*</sup>, Mikael Martinez<sup>3,4</sup>, Yann-Erick Claessens<sup>5</sup>, Michael Darmon<sup>6,7,8</sup>, Kada Klouche<sup>2,9</sup>, Alexandre Lanttetie<sup>10,11</sup>, Jacques Levraut<sup>12,13</sup>, Eric Maury<sup>14,15,16</sup>, Mathieu Oberlin<sup>17</sup>, Nicolas Terzi<sup>18,19</sup>, Damien Vigliani<sup>20,21</sup>, Yvan Yordanov<sup>22,23,24</sup>, Pierre-Gérard Claret<sup>25</sup>, Nalke Bige<sup>14</sup>, for the Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) and the Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)

- ✓ Hyperlactatemia, whatever its value, should be considered as a marker of severity in initial treatment. Diagnostic and therapeutic management should be rapid and multidisciplinary if needed (Grade 1+)
- ✓ Increase in blood lactate should probably be controlled in the first hours of management so as to assess the response to treatment (Grade 2+)
- ✓ Sodium bicarbonate should probably be administered to intensive care patients with severe metabolic acidemia (pH  $\leq$  7,20 ; PaCO<sub>2</sub> < 45 mmHg) and moderate to severe acute renal insufficiency, so as to improve prognosis (Grade 2+)

Jung et al. Ann. Intensive Care (2019) 9:92  
https://doi.org/10.1186/s13613-019-0563-2

## Conclusion

- ✓ Lactate marqueur de gravité en péri opératoire de chirurgie cardiaque
- ✓ Prévention de l'acidose métabolique hyperchlorémique per CEC avec les solutés balancés
- ✓ Intérêt du pH paradox et de la gentle reperfusion non démontrés chez l'Homme
- ✓ Correction d'une acidose métabolique en cas d'insuffisance rénale



[adrien.bougle@aphp.fr](mailto:adrien.bougle@aphp.fr)

