



### Diplôme Universitaire

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

### Equilibre acido-basique en CEC

Adrien Bouglié

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



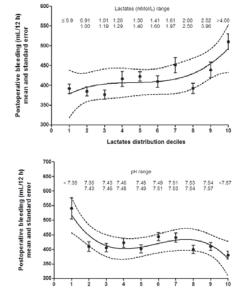
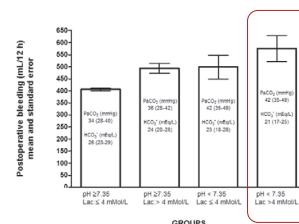
### Equilibre acido-basique en CEC

- ✓ 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

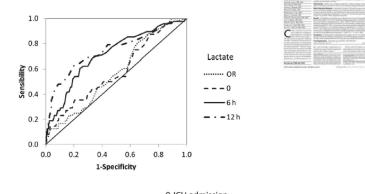
### Hyperlactatémie



Ranucci M et al. Minerva Anestesiologica 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					.010
<40 (%)	0.899	0.451	3.030	1.20-7.51	.010
>60 (%)	1.176	0.426	3.571	1.503-8.196	.004
EuroSCORE	0.137	0.060	1.158	1.007-1.285	.038
Transfuse red	0.195	0.062	1.230	1.086-1.393	.001
blood cell units					
Lactate 6 h					
<3 mmol/L	Reference				
>3 mmol/L	1.236	0.351	3.280	1.607-6.694	.001

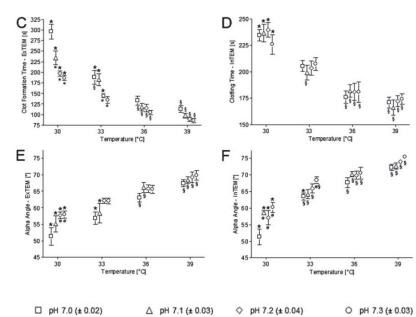


✓ Analyse en sous groupe de l'étude TRACS (N=502 patients)

✓ Lactate > 3 mmol/l à H6 associé à la survenue de complications majeures (OR 3,28 ; IC 95% [1,61-6,69])

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

### 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 ( $\sum$  charges + =  $\sum$  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 quantité totale de molécules ionisées  
 $K_a$  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  $K_d$  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 :

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

- ✓ 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 :

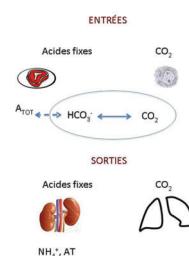
$$SID_{\text{eff}} = [Alb^-] + [HPO_4^{2-}] + [HCO_3^-]$$

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

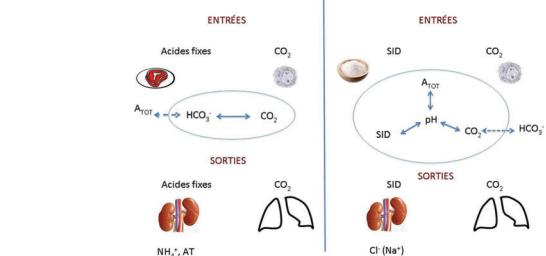
En pathologie, une augmentation du lactate va augmenter le SIDapp sans affecter le SIDeff et le SIG augmente.

## Théorie de Stewart

### APPROCHE « CLASSIQUE »



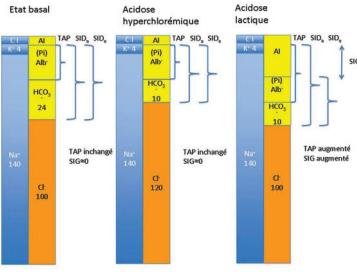
### APPROCHE « MODERNE »



- ✓ 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 hyperchlorigène secondaire au priming



## Equilibre acido-basique en CEC

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

Strong Ion	Group I (n=11)		Group II (n=11)	
	Mean ± SD	Range **	Mean ± SD	Range **
Sodium (Na <sup>+</sup> )	146	140	140	98
Chloride (Cl <sup>-</sup> )	151	98	5	5
Potassium (K <sup>+</sup> )	4.4	5	0	0
Calcium (Ca <sup>2+</sup> )	6.8	0	0	3.0
Magnesium (Mg <sup>2+</sup> )	0	0	27	27
Acetate	0	0	27	23
Gluconate	0	0	23	23

### Résultats

- Priming avec Polygeline + Ringer induit hyperchlorigème, hypoalbuminémie et acidose hyperchlorigène (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)

Luskaser FI et al. Anesthesiology 2000; 93:1170-3

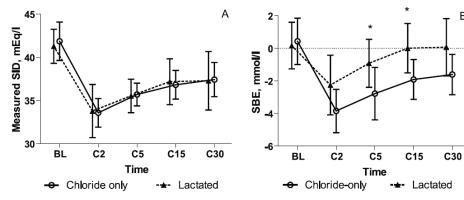
## Equilibre acido-basique en CEC

- ✓ 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)

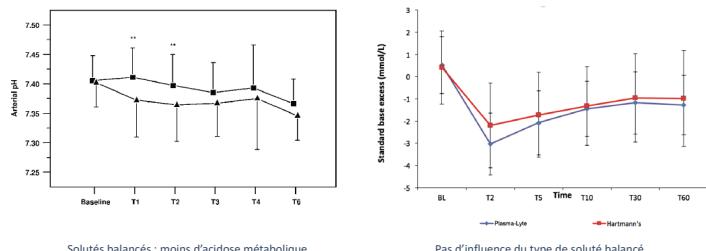
### Résultats :

- 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

Luskaser FI et al. Anesth Intensive Care 2009; 37: 767-772



## Solutés balancés pour l'amorçage



Solutés balancés : moins d'acidose métabolique

pas d'influence du type de soluté balancé

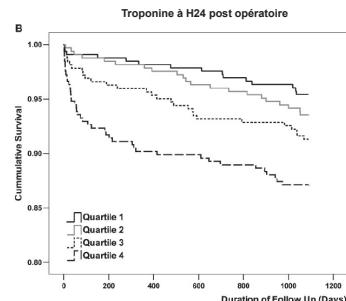
Base EM et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2011

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 ( $\downarrow$ 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

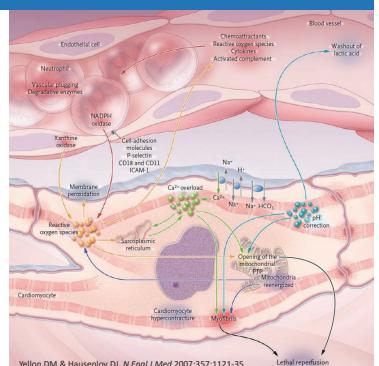
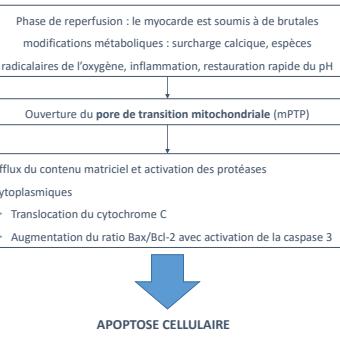
## Ischémie – reperfusion et CEC : un impact clinique ?



- ✓ 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

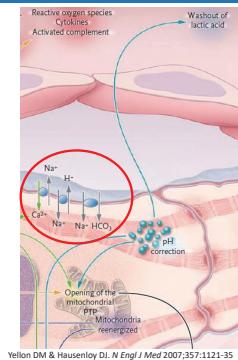
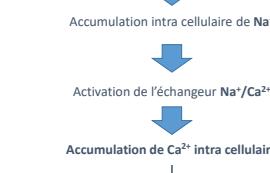
Croal BL et al. *Circulation*. 2006 Oct 3;114(14):1468-75.

## Médiateurs de l'ischémie – reperfusion



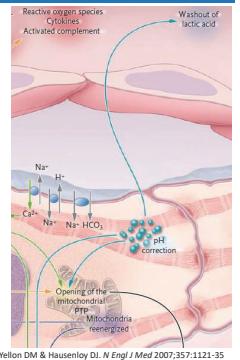
## Médiateurs de l'ischémie – reperfusion : pH paradox

- ✓ Activation de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>
- ✓ Activation du co transporteur Na<sup>+</sup> / HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
- ✓ Elimination de l'acide lactique



## Protection contre l'ischémie – reperfusion

- Les modalités de la reperfusion pourraient moduler les lésions tissulaires induites par l'ischémie – reperfusion
- pH « pH paradox »
  - PaO<sub>2</sub>
  - Pression de reperfusion « gentle reperfusion »



## Une acidose temporaire limite l'ischémie-reperfusion

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

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

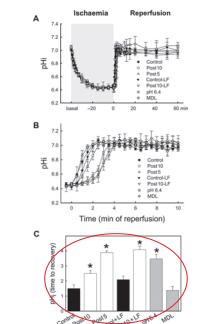
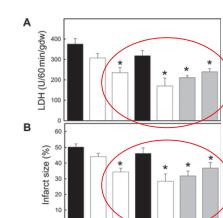
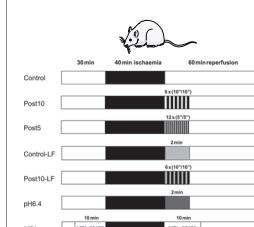
Kitakaze M et al. *Am J Physiol*. 1997;272:H2071-8.

➤ Amélioration de la récupération myocardique (pression ventriculaire gauche, dP/dt...) dans le groupe acidose respiratoire par rapport aux autres groupes

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

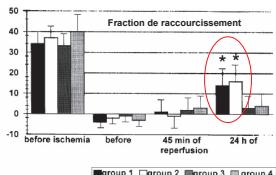
## Moduler la reperfusion prévient l'activation des calpaines

- ✓ 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 calpaines

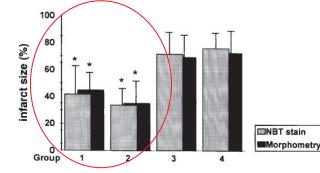


## Chez l'animal

- ✓ 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 (groupes 3 et 4) 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

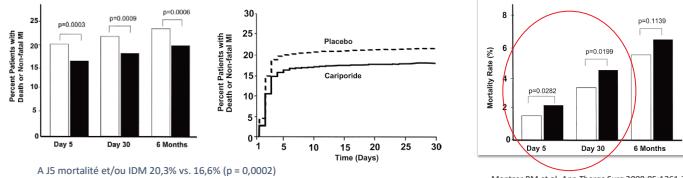


Klein HH et al. Circulation. 2000 Oct 17;102(16):1977-82.

## Chez l'Homme : 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 5 ans

➤ Amélioration du CIP mais augmentation significative de la mortalité



## 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 infarctus)

	Placebo	100 mg	150 mg	(n = 322)	(n = 321)	(n = 316)
α-HBDH AUC 0 to 72 h (U/ml × h)	41.2 ± 28.5	43.0 ± 26.1	41.5 ± 25.9			
Eniporide (U/ml × h)						
α-HBDH AUC (U/ml × h)	41.2 ± 28.5	63.6 ± 50.3	69.1 ± 50.2	68.0 ± 56.5		
CK AUC (U/ml × h)						
CK AUC (U/ml × h)	45.7 ± 28.1	44.4 ± 30.5	48.7 ± 30.7			
CK-MB AUC (U/ml × h)						
CK-MB AUC (U/ml × h)	38.4 ± 24.7	38.6 ± 22.0	37.1 ± 19.9			
Complete STX (n = 257)	35.2 ± 22.7	35.1 ± 22.6	32.4 ± 18.6			
Partial STX (n = 282)	42.6 ± 23.1	43.8 ± 24.2	46.1 ± 20.6			
No STX (n = 232)	53.1 ± 35.2	54.1 ± 27.2	53.4 ± 29.0			
Early reperfusion (n = 496)	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 déhydrogénase; AUC = area under the curve; late reperfusion = time from onset of symptoms and start of reperfusion therapy ≥ 4 h; +4 h, no, partial and complete STX = ST resolution at ECG 2.

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

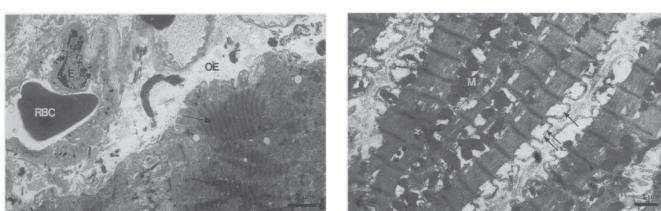
## Chez l'Homme : CEC

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> )
	Number of Patient	(%)	Number of Patients	(%)	
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>					<0.0001
Any AE	361	(12.7)	496	(17.7)	
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

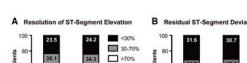


✓ Réalisation de biopsies atriales chez 14 patients opérés de pontages coronariens : reperfusion +/- abrupte

➤ Atténuation de l'œdème interstitiel et des modifications mitochondrielles en cas de reperfusion progressive

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

## Post conditionnement ischémique SCA-ST+



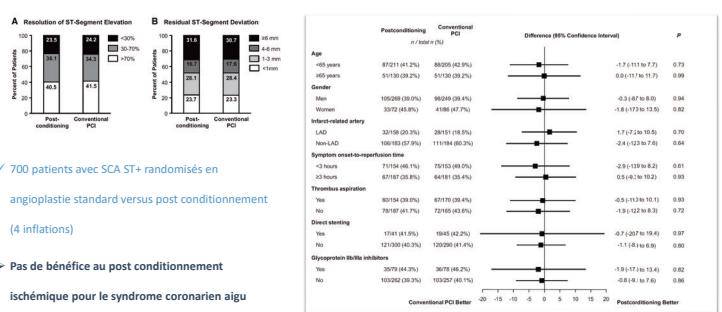
✓ 700 patients avec SCA ST+ randomisés en

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.



## 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

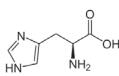
- ✓ La gestion de l'équilibre acide – base pendant l'hypothermie fait l'objet de controverses

### 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'énanthiomère 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'imadazole

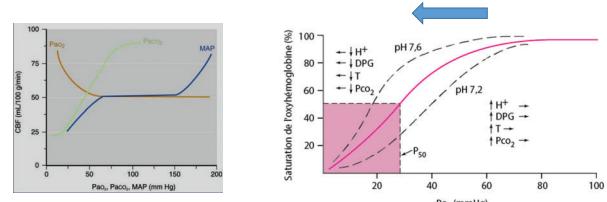
- ✓ Degré de dissociation  $HA = H^+ + A^-$
- ✓ L'imadazole a un degré de dissociation (alpha) de **0,55** dans le compartiment intra cellulaire.
- ✓ Les modifications du pK des protéines en fonction de la température (i.e.  $d\text{pK}/dT$ ) sont très proches des modifications du pH en fonction de la température ( $d\text{pH}/dT$ ).
- ✓ 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

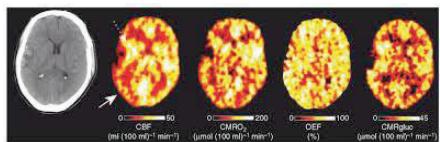
- ✓ Corriger les résultats de la gazométrie en fonction de la température afin de maintenir le pH constant
- ✓ Nécessiter d'augmenter les apports en  $\text{CO}_2$  pour lutter contre l'augmentation du  $\text{CO}_2$  dissous, la baisse de la  $\text{PaCO}_2$  et l'alcalose qui sont associées avec l'hypothermie

## 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  $\text{O}_2$  contraint 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  $O_2$
- ✓ Augmente le risque d'emboles et d'œdème cérébral

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

- ✓ Maintien du pH à 7,40 et de la  $P_{CO_2}$  à 40 mmHg mesurés at 37°C
- ✓ Pas de correction à la température corporelle du patient
- ✓ Respect de l'acalose respiratoire secondaire à l'hypothermie
- ✓ Pas de  $CO_2$  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 ?

TABLE I. Patient data (mean (range or SD) or number)

	Management	Time of measurement			
		I	II	III	IV
No. patients	35	30			
Age (yr)	53 (35–68)	56 (42–66)			
Weight (kg)	82 (12)	82 (12)			
Height (cm)	175 (7)	174 (7)			
Body surface area ( $m^2$ )	1.98 (0.17)	1.94 (0.16)			
Diabetes mellitus (n)	6	5			
Hypertension (n)	20	19			
Cardiac arrhythmia	5	2			
Ejection fraction $\leq 0.4$ (n)	9	14			
CPB time (min)	109 (32)	109 (34)			
Aortic cross-clamp time (min)	62 (20)	58 (21)			
Balloons placed (n)	1	1			
Reoperation (n)	1	—			
Time to tracheal extubation (h)	18 (7)	19 (18)			
Time to ICU discharge (h)	41 (22)	42 (32)			
pH-stat					
α-stat					

✓ Etude randomisée contrôlée : 65 patients PAC pH-stat versus alpha-stat

✓ Mesure du DSC (argon), consommation cérébrale en  $O_2$  et glucose ; examen neurologique à J7

Stephan H et al. Br J Anesth 1992;69:51–7.

## Quelle stratégie choisir ?

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

	Management	Time of measurement			
		I	II	III	IV
CPP (mmHg)					
pH-stat	91 (12)	70 (11) <sup>†</sup>	71 (15)	72 (12)	
α-stat	92 (17)	89 (17) <sup>*</sup>	69 (16) <sup>‡</sup>	64 (12) <sup>§</sup>	
CVR (mm Hg/(100 g min <sup>-1</sup> ))					
pH-stat	1.66 (0.35)	2.17 (0.40) <sup>†</sup>	0.89 (0.51) <sup>‡</sup>	1.69 (0.45) <sup>§</sup>	
α-stat	1.96 (0.50)	2.75 (0.70) <sup>†</sup>	2.53 (0.81) <sup>*</sup>	1.56 (0.43) <sup>§</sup>	
CBF (ml/100 g min <sup>-1</sup> )					
pH-stat	56 (10)	33 (4) <sup>†</sup>	66 (30) <sup>‡</sup>	44 (0) <sup>§</sup>	
α-stat	49 (9)*	34 (8) <sup>†</sup>	28 (5) <sup>‡</sup>	43 (0) <sup>§</sup>	
PCO <sub>2</sub> (kPa)					
pH-stat	42 (4)	38 (4) <sup>†</sup>	26 (2) <sup>‡</sup>	29 (0) <sup>§</sup>	
α-stat	41 (3)	38 (4) <sup>†</sup>	25 (4) <sup>‡</sup>	27 (0) <sup>§</sup>	
CI (litre min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )					
pH-stat	3.3 (0.6)	2.4 (0.3) <sup>†</sup>	2.0 (0.2) <sup>‡</sup>	2.7 (0.4) <sup>§</sup>	
α-stat	2.7 (0.5)*	2.5 (0.6) <sup>†</sup>	2.1 (0.2) <sup>‡</sup>	2.0 (0.5) <sup>§</sup>	
$P_{CO_2}$ (kPa) (Uncorr.)					
pH-stat	5.9 (0.4)	5.5 (0.3) <sup>†</sup>	8.4 (0.7) <sup>‡</sup>	5.5 (0.5) <sup>§</sup>	
α-stat	5.9 (0.4)*	5.1 (0.4) <sup>†</sup>	5.2 (0.3) <sup>‡</sup>	5.3 (0.4) <sup>§</sup>	
[H <sup>+</sup> a] (mmol litre <sup>-1</sup> ) (Uncorr.)					
pH-stat	44.3 (2.1)	41.8 (2.8) <sup>†</sup>	57.9 (4.7) <sup>‡</sup>	40.0 (0.9) <sup>§</sup>	
α-stat	42.6 (3.1)	40.8 (2.5) <sup>†</sup>	45.8 (2.7) <sup>‡</sup>	42.4 (2.7) <sup>§</sup>	

Stephan H et al. Br J Anesth 1992;69:51–7.

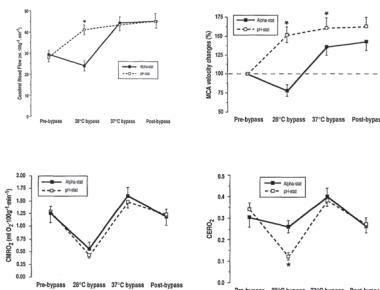
## Quelle stratégie choisir ?

	Management	Time of measurement			
		I	II	III	IV
Cerebellar symptoms (nystagmus, ataxia, dyadidochokinesia etc.)	pH-stat (n = 35)	5	1		
Disorientation, confusion	pH-stat (n = 35)	1	1		
Right hemiparesis	pH-stat (n = 35)	1	—		
IIIrd and VIIth nerve paresis	pH-stat (n = 35)	2	—		
XIIth nerve paresis	pH-stat (n = 35)	1	—		

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

Stephan H et al. Br J Anesth 1992;69:51–7.

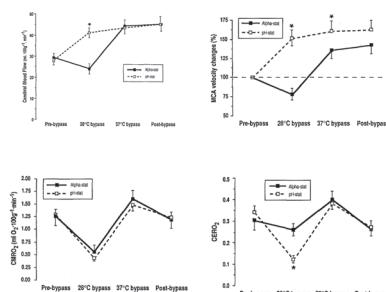
## Quelle stratégie choisir ?



- ✓ Etude randomisée contrôlée (N=70)
- ✓ pH-stat versus alpha-stat
- ✓ Mesure du DSC (xenon 133), Doppler trans crânien, consommation cérébrale en  $O_2$
- ✓ Examen neurologique pré op à 6 semaines

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

## Quelle stratégie choisir ?

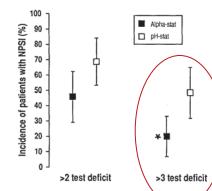


- ✓ DSC et vitesse ACM plus élevé dans groupe pH-stat

- ✓ 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.

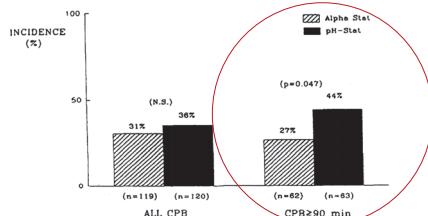
## Quelle stratégie choisir ?



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 ?

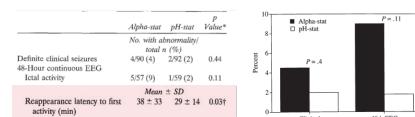


- ✓ Etude randomisée contrôlée (N=316) : CEC pulsatile vs. non pulsatile et pH-stat vs. alpha-stat
- ✓ Dysfonction cognitive à deux mois significativement plus fréquente avec pH-stat en cas de CEC > 90 minutes

(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 ?



- ✓ 182 enfants < 9 mois
- ✓ Morbidité diminuée dans le groupe pH-stat
- ✓ Récupération EEG plus rapide

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 $\leq$ 45 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)	3.1 (2.6, 4.9)	2.8 (2.1, 3.1)	0.01
In ICU (days)	5 (4, 7)	4 (4, 5.5)	0.01
Until discharge (days)	9 (7.5, 12)	8 (7, 11)	0.23

Hickey PR. Ann Thorac Surg 1988;55:565-569

Du Plessis AJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:991-1001



European Journal of Cardio Thoracic Surgery 57 (2020) 210–251  
doi:10.1093/ejcts/ezz257 Advance Access publication 2 October 2019



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

Authors/Task Force Members: Alexander Wahba<sup>a,b,c</sup> (Chairperson) (Norway), Milan Milojevic<sup>c,d,e,f</sup> (Serbia, Netherlands), Christa Boer<sup>g</sup> (Netherlands), Filip M.J.J. De Somer<sup>g</sup> (Belgium), Tomas Gudbjartsson<sup>g</sup> (Iceland), Jenny van den Goor<sup>g</sup> (Netherlands), Timothy J. Jones<sup>g</sup> (UK), Vladimir Lomivorotov<sup>g</sup> (Russia), Frank Merkle<sup>g</sup> (Germany), Marco Ranucci<sup>g</sup> (Italy), Gudrun Kunst<sup>g,h,i</sup> (Chairperson) (UK) and Luc Puys<sup>g</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 : 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.

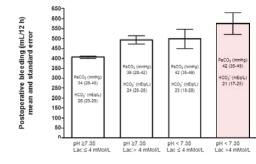
- ✓ Etude rétrospective (N=4521 patients)

- ✓ 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 ?

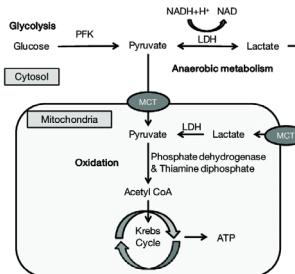


Ranucci M et al. Minerva Anestesiologica 2015;81:885-93

## 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 néoglycogenèse

## Métabolisme du lactate



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

## Hyperlactatémie et état de choc

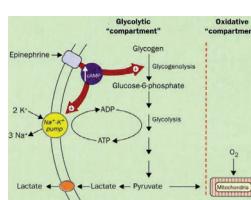
- ✓ L'adrénaline se lie aux récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques du muscle et favorise la production d'AMP

➤ Stimulation de la glycogénolyse et production d'ATP

➤ ATP est utilisé par la  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  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 glycogénolyse 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

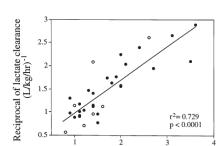
	Normal Blood Lactate (n = 23)	Increased Blood Lactate (n = 10)	P Value
Blood lactate concentration, mmol/L	1.2 ± 0.2	2.6 ± 0.6	-
Maximum arterial lactate, mmol/L*	3.4 ± 0.8	3.7 ± 0.5	0.22
Plasma lactate clearance, mL/kg/h	1.002 ± 284	473 ± 102	< 0.0001
Lactate infusion rate, mL/h	1.32 ± 0.32	2.30 ± 0.30	0.03
Half-life of infused lactate, min	17.9 ± 10.2	26.7 ± 8.9	0.008
Central distribution volume, mL/kg	122 ± 32	100 ± 17	0.062
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

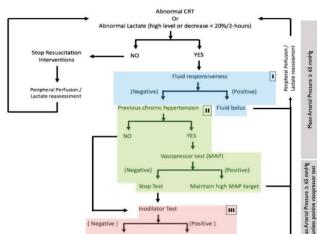
- ✓ L'hyperlactatémie était secondaire plus à un défaut de clairance qu'à une augmentation de production

- ✓ Lactatémie proportionnelle à la clairance du lactate



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

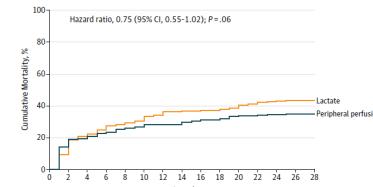
## Réanimation sur le taux de lactate ?



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 72 h dans le groupe CRT

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

## Hyperlactatémie

### Mécanismes

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

### Conduite à tenir

- ✓ Éliminer 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=960)		Vasopressor dependent at the diagnosis of metabolic acidosis (n=167)	Severe metabolic acidosis at the time of diagnosis (n=167)		p Value			
	aOR, $\beta$	95% CI		aOR, $\beta$	95% CI				
ICU mortality	0.85	0.44 to 1.62	0.63	0.52	0.22 to 1.99	0.13	0.86	0.06 to 0.03	0.00
Inhospital mortality	0.96	0.51 to 1.76	0.69	0.94	0.28 to 1.85	0.68	1.07	0.09 to 0.13	0.06
Vasopressor use	-0.02	-0.08 to 0.03	0.98	0.01	-0.07 to 0.09	0.93	-0.23	-0.03 to 0.03	0.11
at 6 h									
Vasopressor dose	0.04	-0.01 to 0.08	0.10	0.04	-0.03 to 0.11	0.24	-0.04	-0.10 to 0.16	0.97
at 24 h									
Mean arterial pressure	2.85	-0.03 to 6.15	0.09	5.99	1.84 to 10.2	0.01	6.60	-3.6 to 17.2	0.23
base excess	-1.07	-4.32 to 2.13	0.32	-1.03	-5.21 to 3.15	0.63	8.90	-1.4 to 19.2	0.13
Delta mean arterial pressure per vasopressor dose at 6 h	3.66	-0.78 to 8.09	0.11	8.87	3.34 to 14.48	0.002	8.53	-8.60 to 25.4	0.35
Delta mean arterial pressure per vasopressor dose at 24 h	1.26	-3.08 to 6.22	0.28	3.65	-2.56 to 9.88	0.26	13.7	0.79 to 26.6	0.06
Delta mean arterial pressure per vasopressor dose = mean arterial pressure at 24 h / (mean arterial pressure at 6 h + 1)									

NS

✓ Etude rétrospective internationale (18 réas, 9437 patients)

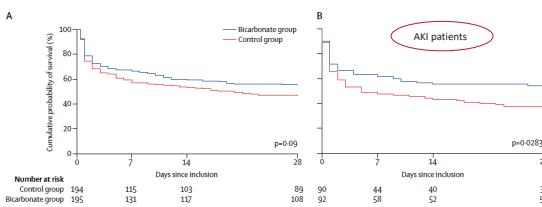
✓ Patients avec acidose métabolique dans les 24 premières heures ( $\text{pH} < 7,3$  et Base Excess  $< -4 \text{ mEq/L}$ )

✓ 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

Fujii 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 ( $\text{pH} \leq 7,20$ ;  $\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mm Hg}$ ; bicarbonates  $\leq 20 \text{ mmol/L}$  et un SOFA  $\geq 4$  ou une lactatémie  $\geq 2 \text{ mmol/L}$ )
- ✓ Résandomisation : abstention thérapeutique vs bicarbonate de sodium 4,2% pour  $\text{pH} > 7,30$

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>, Mikaël Martine<sup>3,4</sup>, Yann-Erick Claessens<sup>5</sup>, Michaël Darmont<sup>6,7,8</sup>, Kada Klouché<sup>2,9</sup>, Alexandre Lautrette<sup>10,11</sup>, Jacques Levrat<sup>12,13</sup>, Eric Maury<sup>14,15,16</sup>, Mathieu Oberlin<sup>17</sup>, Nicolas Terzi<sup>18,19</sup>, Damien Viglino<sup>20,21</sup>, Youri Yordanov<sup>22,23,24</sup>, Pierre-Géraud Claret<sup>25</sup>, Naïka Bigo<sup>14</sup>

\*Réanimation de Langue Française (SRLF) and the Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)

- ✓ Hyperlactatémie, 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 ( $\text{pH} \leq 7,20$ ;  $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mmHg}$ ) and moderate to severe acute renal insufficiency, so as to improve prognosis (Grade 2+)

## Conclusion

- ✓ Lactate marqueur de gravité en péri opératoire de chirurgie cardiaque
- ✓ Prévention de l'acidose métabolique hyperchlémique par 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

