

Diagnostic et traitement d'une acidose

gros algorithme récupérable mais n'utilise pas stewart

J. LEVRAUT, V. PIERROT, T. WOLTER-NGUYEN, C. MION

Revue 2014

1. Introduction

L'acidose se définit comme un processus physiopathologique pouvant être à l'origine d'une diminution anormale du pH sanguin. Deux mécanismes principaux peuvent en être à l'origine : une diminution des bicarbonates plasmatiques, définissant l'acidose métabolique, ou un excès de CO_2 dans le sang, définissant une acidose respiratoire. La compréhension des déséquilibres acidobasiques nécessite quelques rappels biochimiques et physiologiques.

2. Rappels physiologiques

Le pH plasmatique est maintenu dans des fourchettes étroites faisant intervenir de nombreux systèmes de régulation. Ces mécanismes sont nécessaires car notre organisme est confronté à une importante production d'acides qui varie selon les conditions physiologiques ou pathologiques (1).

Il existe des moyens de défense rapidement efficaces pour lutter contre des écarts de pH sanguin qui pourraient être fatals à l'organisme. Les tampons font partie des premiers acteurs intervenant dans la correction de troubles acido-basiques. De plus, il existe, à l'échelle de l'organisme entier, des mécanismes de régulation complexes faisant intervenir la ventilation pulmonaire, la filtration rénale et les synthèses hépatiques.

Pôle urgences - SAMU, Hôpital Saint-Roch, CHU de Nice, 5, rue Pierre-Dévoluy, 06006 Nice cedex, France.

Correspondance : Tél. : 04 92 03 36 48. Secr. : 04 92 03 32 42. Fax : 04 92 03 37 17.

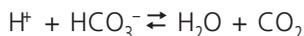
E-mail : levraud.j@chu-nice.fr

2.1. Tampons plasmatiques

Les tampons sont des molécules capables de limiter les variations de pH induites par une charge acide ou basique. Ces systèmes assurent une régulation rapide du pH sanguin. Leur efficacité est d'autant plus grande que leur concentration est élevée. Il s'agit toujours de la base conjuguée forte d'un acide faible ayant une grande affinité pour les ions H^+ . Le pK d'une molécule tampon représente son pH de demi-dissociation, c'est-à-dire le pH du milieu où le tampon est présent en quantité égale sous forme dissociée et sous forme non dissociée. Le pouvoir tampon d'une molécule est d'autant meilleur que son pK se trouve proche des valeurs de pH à réguler.

2.1.1. Système tampon bicarbonate/acide carbonique

Il est essentiel à l'homéostasie acido-basique. Son pK est proche de 6,10. L'équation d'équilibre chimique peut se simplifier de la façon suivante :



Ce tampon est dit ouvert car chacune des deux formes peut quitter l'organisme : le CO_2 par voie pulmonaire, le HCO_3^- par voie rénale essentiellement. En écrivant cette équation de dissociation sous forme logarithmique et en y associant la loi de Henry, on obtient l'équation d'Henderson Hasselbalch :

$$pH = 6,1 + \log ([HCO_3^-] / (0,03 \times PaCO_2))$$

Cette équation représente l'équilibre de dissociation du couple tampon bicarbonate/ CO_2 dans le sang. **Ainsi, pour une $PaCO_2$ et une concentration données en HCO_3^- , on obtient arithmétiquement une valeur de pH obéissant à cette équation.** Le calcul montre que si la valeur de HCO_3^- est égale à 24 mmol/l et la $PaCO_2$ est égale à 40 mmHg, on obtient une valeur de pH égale à 7,40. On constate sur cette équation qu'un abaissement du pH peut être la conséquence d'une diminution du numérateur (acidose métabolique) ou d'une augmentation du dénominateur (acidose respiratoire).

2.1.2. Autres systèmes tampons

Ils ont un rôle moins important que le tampon bicarbonate CO_2 . Ce sont tous des systèmes fermés, c'est-à-dire incapables de quitter physiologiquement l'organisme. Ils sont essentiellement représentés par l'albumine plasmatique qui peut se dissocier partiellement en albuminate et, à un moindre degré, par le système des phosphates.

2.2. Rôle de la ventilation

La ventilation alvéolaire joue un rôle capital dans la régulation acido-basique à court et moyen termes. Elle permet en effet de réguler l'élimination du CO_2 qui représente la partie acide du tampon bicarbonate/ CO_2 . En pathologie, il s'agit du système de réponse **immédiatement mis en jeu** dans les troubles acido-basiques métaboliques. Ce type de réponse intervient par l'intermédiaire de chémorécepteurs centraux et périphériques sensibles aux variations de pH. En

cas d'acidose métabolique, la ventilation alvéolaire augmente, abaissant la PaCO_2 et tend ainsi à amoindrir la variation du rapport de l'équation d'Henderson Hasselbalch ($\text{HCO}_3^- / 0,03 \times \text{PaCO}_2$). L'intérêt de la réponse ventilatoire est qu'elle est prévisible selon l'importance de l'acidose métabolique reflétée par l'abaissement du taux de bicarbonates. On obtient la PaCO_2 prévisible (PaCO_{2p}) selon cette équation (1, 2) :

$$\text{PaCO}_{2p} = 1,3 \times [\text{HCO}_3^-] + 10$$

2.3. Rôle du rein

Le rein joue un rôle important dans la régulation de l'équilibre acido-basique en agissant sur la concentration plasmatique de bicarbonate. Il permet d'une part de réabsorber les HCO_3^- plasmatiques filtrés au niveau du glomérule et, d'autre part, de reconstituer le pool de HCO_3^- consommés par l'organisme pour tamponner les acides fixes non métabolisables (60 à 80 mmol/24 heures). En cas de charge acide, le rôle du rein **n'atteint son efficacité maximale qu'au bout de 24 à 48 heures**. Cet effet retardé explique pourquoi le taux de bicarbonates sanguins n'augmente qu'en cas d'acidose respiratoire chronique, car le rôle du rein n'a pas le temps d'apparaître au cours d'une hypercapnie aiguë. Comme pour la réponse ventilatoire au cours de l'acidose métabolique, la réponse rénale est prévisible en cas d'acidose respiratoire chronique. L'équation est la suivante (2) :

$$\text{HCO}_3^- = 0,5 \times \text{PaCO}_2 + 5$$

3. Diagnostic d'une acidose

3.1. Quand suspecter l'existence d'une acidose ?

Une acidose respiratoire peut être la conséquence d'un défaut d'élimination du CO_2 produit (cause de loin la plus fréquente) ou d'un excès de production de CO_2 (hyperthermie maligne par exemple). Elle doit donc être suspectée devant toute anomalie respiratoire.

Quant à l'acidose métabolique, elle peut se rencontrer dans des situations très variées. Elle peut être suspectée selon les circonstances cliniques, devant la présence d'une dyspnée ample et profonde (dyspnée de Kussmaül) ou simplement devant la constatation d'une réserve alcaline (ou CO_2 total) abaissée sur le ionogramme sanguin prélevé en veineux. L'acidose métabolique peut traduire deux entités différentes :

- l'incapacité de l'organisme à éliminer la charge acide fixe physiologique (exemple de l'insuffisance rénale (3)) ou l'existence d'une perte excessive de bicarbonates par voie digestive ou rénale (fistule biliaire, acidose tubulaire...). Ce type d'acidose métabolique est qualifié de minéral car il traduit la présence d'un excès d'acides minéraux non métabolisables ;

– une détresse métabolique qui aboutit à un défaut d'utilisation et/ou de production d'un acide organique normalement produit. Cette détresse métabolique traduit généralement l'absence ou l'insuffisance d'un co-substrat indispensable à certaines réactions biochimiques (par exemple insuline et cétoacidose diabétique, oxygène et acidose lactique...) ou la présence d'un toxique perturbant le métabolisme (exemple de l'intoxication aiguë au méthanol). Ce type d'acidose métabolique est dit organique car il traduit la présence d'acides organiques métabolisables en excès.

Comme nous le verrons par la suite, la distinction entre acidose métabolique organique et minérale est primordiale car leur signification est très différente et leur approche thérapeutique radicalement différente.

3.2. Prélèvement sanguin

Lorsqu'une acidose est suspectée, un prélèvement artériel anaérobie doit être réalisé au moyen d'une seringue à gazométrie. Le prélèvement doit être acheminé rapidement au laboratoire afin de limiter la production d'acide lactique par les hématies de l'échantillon. Les appareils à gazométrie permettent de mesurer le pH et la pression partielle en CO_2 grâce à des électrodes spécifiques. La valeur du taux de bicarbonates n'est par contre pas accessible directement à la mesure mais elle est obtenue par calcul à partir de la PCO_2 et du pH selon l'équation d'Henderson Hasselbach. Il est en revanche possible de mesurer le taux de CO_2 total qui correspond à la somme du CO_2 dissous, de l'acide carbonique non dissocié (qui est négligeable) et du bicarbonate. **La valeur du CO_2T est donc normalement légèrement supérieure à celle du bicarbonate.** Lorsqu'un prélèvement de sang artériel est réalisé en vue d'analyser l'équilibre acido-basique, il est conseillé de mesurer en même temps le taux de CO_2T . **La comparaison du taux de bicarbonates obtenu par le calcul au CO_2T mesuré permet de valider les conditions de prélèvement en s'assurant que les deux valeurs sont peu différentes (la différence doit normalement être inférieure à 2 mmol/l).**

3.3. Conduite diagnostique

Un abaissement du pH sanguin peut être la conséquence d'une perte de bicarbonates (acidose métabolique) ou être dû à une augmentation anormale de la PaCO_2 (acidose respiratoire). Ainsi, la confrontation du pH sanguin au taux de bicarbonate et à la PaCO_2 permet de savoir s'il s'agit d'un trouble métabolique (la diminution du taux de bicarbonates est responsable de l'acidose observée) ou d'un trouble respiratoire (l'élévation de la PaCO_2 est responsable du déséquilibre observé). Par exemple, si le pH est inférieur à 7,35, la constatation d'une PaCO_2 supérieure à la normale traduit l'existence d'une acidose respiratoire tandis que si c'est le bicarbonate qui est anormalement abaissé, il s'agit d'une acidose métabolique. Le **tableau 1** fournit les différentes possibilités théoriques associées à l'existence d'un pH abaissé et permet de porter un diagnostic en fonction des signes biologiques associés.

Tableau 1 – Diagnostic d’une acidose en fonction du pH, du taux de HCO_3^- et de la PaCO_2 . Dans un but didactique, tous les cas de figures ont été envisagés, même ceux qui sont impossibles, car ne répondant pas à l’équation d’Henderson Hasselbalch

pH	HCO_3^- (mmol/l)	PaCO_2 (mmHg)	Diagnostic possible *
	< 24	< 38 38-42 > 42	Acid mét / Acid mixte / Acid mét + Alcal resp Acid mixte Acid mixte
< 7,38	24-26	< 38 38-42 > 42	Impossible Impossible Acid resp A / Acid resp C + Acid mét
	> 26	< 38 38-42 > 42	Impossible Impossible Acid resp / Acid mixte / Acid resp + Alcal mét

* Le contexte clinique permet de savoir si le trouble est aigu ou chronique. La confrontation de la PaCO_2 ou du bicarbonate observés à ceux prévisibles, obtenus à partir du tableau précédent, permet de différencier chaque diagnostic possible au sein d’une même ligne.

Acid : acidose ; Alcal : alcalose ; resp : respiratoire ; mét : métabolique ; A : aigu ; C : chronique

3.4. Acidose métabolique

3.4.1. Généralités

Le diagnostic d’acidose métabolique est porté devant la constatation d’un pH inférieur à 7,35 et d’un taux de bicarbonate inférieur à 22 mmol/L. L’importance de la variation du taux de bicarbonates par rapport à la normale, appelée « ΔHCO_3^- », reflète l’importance du trouble métabolique ($\Delta\text{HCO}_3^- = \text{HCO}_3^-$ observé – 24). En l’absence de trouble acido-basique métabolique, le ΔHCO_3^- est nul ; il est négatif en cas d’acidose métabolique.

La PaCO_2 traduit la réponse ventilatoire éventuelle au trouble métabolique. En cas d’acidose métabolique, la réponse ventilatoire normale doit entraîner une diminution de la PaCO_2 . La confrontation de la valeur de PaCO_2 observée à celle attendue permet de savoir si le trouble est purement métabolique (la PaCO_2 observée est égale à celle prévisible à 2 mmHg près, l’acidose métabolique est dite pure) ou s’il existe au contraire un trouble ventilatoire associé [acidose respiratoire associée si la PaCO_2 observée est supérieure à celle attendue (l’acidose est dite mixte), alcalose ventilatoire si c’est le contraire (le trouble est alors dit complexe)].

3.4.2. Trou anionique (TA) plasmatique

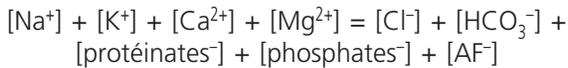
Le TA est un outil indispensable pour faire la distinction entre acidose métabolique organique et acidose métabolique minérale (4).

3.4.2.1. Calcul et signification

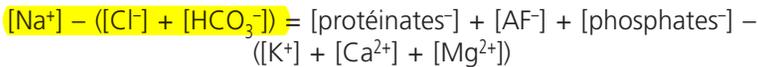
Le plasma est un liquide électriquement neutre, ce qui signifie qu’il contient autant de charges positives que négatives. Ceci peut s’écrire simplement :

$$\Sigma [\text{cations}] = \Sigma [\text{anions}] \text{ où les concentrations sont exprimées en mEq/l.}$$

Si l'on tient compte des principaux cations et anions plasmatiques, on peut écrire :



où AF^- sont les sels d'acide fort et les protéinates sont essentiellement la forme dissociée de l'albumine. On peut écrire cette équation sous une autre forme :



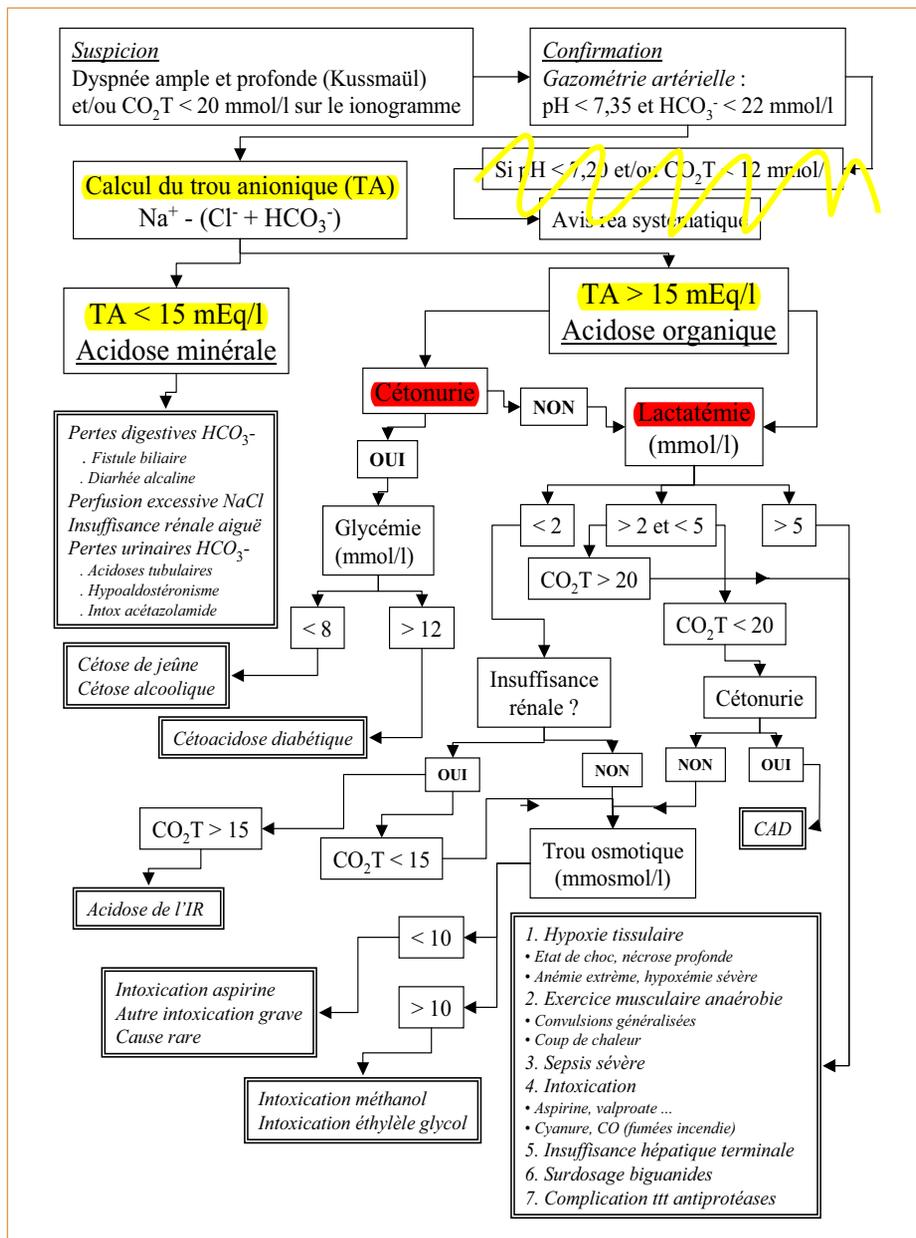
On appelle le premier terme de cette égalité le trou anionique (TA). Son calcul est donc simple puisqu'on l'obtient en soustrayant la somme de la concentration du Cl^- et du HCO_3^- à celle du Na^+ . Sa valeur normale est positive et est égale à 12 mEq/l (on notera que l'unité du TA est le mEq/l puisque cette grandeur exprime une différence de charge ionique).

Le TA reflète donc la quantité d'anions autres que le chlorure et le bicarbonate présents dans le plasma (ceci est vrai à la concentration des cations autres que le Na^+ près), d'où son autre appellation : « indosés anioniques ». L'intérêt du TA réside dans le diagnostic étiologique d'une acidose métabolique. On distinguera en effet les acidoses métaboliques minérales (ou hyperchlorémiques), à TA normal des acidoses métaboliques organiques, à TA élevé. Les premières sont dues à un excès d'acide chlorhydrique tandis que les secondes sont dues à l'excès d'un autre acide fort (le plus souvent un acide organique).

3.4.2.2. Utilisation pratique du TA

La comparaison du ΔHCO_3^- au ΔTA ($\Delta\text{TA} = \text{TA} - 12$) permet d'apprécier la part organique d'une acidose métabolique (4). En effet, imaginons par exemple une acidose métabolique due à la présence de 10 mmol/l d'acide lactique en excès. Ce dernier se dissocie en 10 mmol/l d'ions H^+ et 10 mmol/l de lactate. Les ions H^+ sont tamponnés par les HCO_3^- et entraînent donc une diminution équimolaire de leur concentration ($\Delta\text{HCO}_3^- = -10$ mmol/l). Quant au lactate, il s'accumule dans le sang circulant et entraîne une augmentation égale à sa concentration du TA ($\Delta\text{TA} = 10$ mEq/l). Dans ce cas, l'égalité en valeur absolue entre le ΔTA et le ΔHCO_3^- montre que l'origine de l'acidose métabolique est purement organique. Imaginons maintenant qu'une situation conduise à une accumulation de 10 mmol/l de HCl (une acidose tubulaire par exemple). Le HCl se dissocie en 10 mmol/l d'ions H^+ et 10 mmol/l de Cl^- . Le ΔHCO_3^- est donc encore égal à -10 mmol/l, mais le TA ne se modifie pas ($\Delta\text{TA} = 0$). Il s'agit donc d'une acidose purement minérale (puisque liée à la rétention de Cl^- qui est un anion minéral, non métabolisable). Imaginons enfin une situation un peu plus complexe, où l'origine d'une acidose métabolique soit liée d'une part à un excès de 5 mmol/l d'acide lactique, et d'autre part à un excès de 5 mmol/l d'HCl. Dans ce cas, le ΔHCO_3^- sera toujours de -10 mmol/l (5 mmoles d'ions H^+ viennent de l'HCl et 5 autres mmoles viennent de l'acide lactique), mais le ΔTA ne sera que de 5 mEq/l (correspondant à l'accumulation de 5 mmol/l de lactate). On peut donc,

Figure 1 – Diagnostic d'une acidose métabolique



à partir de la comparaison du ΔHCO_3^- et du ΔTA , décortiquer l'origine d'une acidose métabolique.

La **figure 1** donne une approche diagnostique pragmatique face à une acidose métabolique sous forme d'arbre décisionnel.

Tableau 2 – Principales causes des acidoses métaboliques selon la valeur du trou anionique

1. Trou anionique élevé (acidose métabolique organique)
 - Acidose lactique (hypoxie tissulaire, sepsis, insuffisance hépatique sévère...).
 - Cétoacidose (diabète sucré, jeûne).
 - Intoxications (méthanol, salicylates, éthylène glycol...).
 - Insuffisance rénale (chronique essentiellement).
2. Trou anionique normal (acidose métabolique minérale)
 - Insuffisance rénale (aiguë essentiellement).
 - Excès de perfusion chlorée (NaCl isotonique essentiellement).
 - Insuffisance surrénalienne.
 - Perte de bicarbonates :
 - Origine rénale (acidoses tubulaires).
 - Origine digestive (fistule biliaire, diarrhée).

3.4.3. Étiologie d'une acidose métabolique

Les principales causes des acidoses métaboliques sont indiquées dans le **tableau 2**.

3.5. Acidose respiratoire

Le diagnostic d'acidose respiratoire se pose devant un pH abaissé inférieur à 7,35 et l'existence d'une hypercapnie supérieure à 44 mmHg. Comme pour l'acidose métabolique, ce trouble peut être pur s'il est isolé ou mixte ou complexe s'il est associé à un trouble métabolique. L'existence d'un taux de bicarbonates plasmatiques élevé permet de suspecter la chronicité du trouble respiratoire. Il est cependant capital de confronter la biologie au contexte clinique pour confirmer cette hypothèse. En cas d'hypercapnie aiguë, il est normal de constater l'existence d'un taux de bicarbonates légèrement augmenté, proportionnel à la gravité de l'hypercapnie. Il ne traduit pas une réponse rénale précoce mais est secondaire à l'interaction des tampons plasmatiques bicarbonates et non bicarbonates. Une façon de s'affranchir de cette interaction est de consulter l'excès de base (ou « base excess ») fourni sur la gazométrie (5). Si ce dernier est proche de 0, c'est qu'il n'existe pas de trouble métabolique associé. Au contraire, en cas de trouble respiratoire chronique, l'excès de base est positif et traduit la réponse rénale qui n'est ni plus ni moins l'existence d'une alcalose métabolique associée (trouble complexe).

4. Approche thérapeutique

Le plus important à retenir est que l'acidose n'est pas une pathologie en soit mais le symptôme d'une cause sous-jacente (6). Le clinicien doit porter ses efforts sur la recherche étiologique du trouble observé et sur le traitement de la cause. Ceci est d'autant plus vrai qu'il n'est pas certain que l'acidose ait ses propres conséquences en terme de morbidité. Le lien qui existe entre acidose et mauvais pronostic traduit

la gravité de la cause sous-jacente et non une conséquence directe de l'acidose. Pour illustrer cette affirmation, il est remarquable de constater qu'expérimentalement, des cellules de différents types survivent 10 fois mieux à l'anoxie dans un milieu de pH 7,00 que dans un milieu équilibré à un pH de 7,40 (7).

Le traitement d'une acidose respiratoire est limité au traitement de la cause de l'hypoventilation alvéolaire : drainage d'un pneumothorax, ventilation artificielle en cas de cause centrale d'origine toxique ou neurologique, etc. Il n'existe aucune indication d'alcalinisation sauf certaines circonstances très particulières (hypercapnie permissive chez certains patients de réanimation par exemple).

Il en est de même pour l'acidose métabolique. Il n'est pas certain que le traitement alcalinisant améliore le pronostic de la pathologie aiguë associée à l'acidose. L'apport de bicarbonate de sodium induit une charge sodée et une charge en CO_2 provenant de la réaction des ions bicarbonates avec les protons du milieu. Cette charge en CO_2 pourrait même aggraver paradoxalement, au moins de façon transitoire, l'acidose cellulaire car le transfert transmembranaire du CO_2 est beaucoup plus rapide que celui de l'ion bicarbonate (8). Cette acidose paradoxale pourrait être à l'origine d'altérations hémodynamiques passagères (9). En cas d'utilisation de bicarbonate de sodium, il est donc nécessaire de le perfuser lentement pour limiter les conséquences de cette charge en CO_2 . De plus, il n'est pas logique de tamponner une acidose métabolique organique car le seul traitement de la cause induit une métabolisation des sels de l'acide organique en excès à l'origine d'une véritable « alcalinisation endogène » (6). Par exemple, en cas d'acidocétose diabétique, l'apport d'insuline induit une relance de la métabolisation des corps cétoniques. De ce fait, la diminution du trou anionique consécutive au traitement s'associe à une augmentation égale de la concentration plasmatique en bicarbonate. Au contraire, en cas d'acidose minérale, il existe une perte véritable du pool de bases tampons car les acides minéraux en excès ne sont pas métabolisables. Dans ces conditions, il n'est pas illogique de tamponner un tel type d'acidose métabolique lorsqu'elle devient trop sévère.

Une conférence de consensus portant sur le traitement de l'acidose métabolique en réanimation, organisée par la Société française de réanimation de langue française, s'est tenue en 1998 et a conclu de la même manière. Ces conclusions sont rappelées dans le **tableau 3**.

5. Conclusion

L'approche diagnostique d'une acidose est relativement simple lorsque les principes physiologiques de bases sont bien acquis. Une fois le type d'acidose détecté, il est capital de remonter à la cause du trouble métabolique, car l'acidose n'est qu'un symptôme d'une pathologie associée. Ainsi, le « traitement » symptomatique d'une acidose, surtout si elle est métabolique et organique, sans en comprendre la cause sous-jacente, est une faute grave qui ne saurait améliorer le pronostic du patient.

Tableau 3 – Rappel des conclusions de la Conférence de consensus sur l'utilisation des agents alcalinisants au cours de l'acidose métabolique

Mécanismes et étiologies de l'acidose	Substances tampons	Force de la recommandation et niveau de preuves
Perte en ions bicarbonate	Oui	2 b
Acidose lactique au cours des états de choc	Non	2 a (2 études chez l'homme)
Acidose lactique au cours de l'arrêt cardiaque	Non*	2 a (une étude chez l'homme)
Acidocétose diabétique	Non	1 a
Acidocétose alcoolique	Non	2 b
Erreurs innées du métabolisme	Non	2 b
Intoxications	Non*	2 b
Insuffisance rénale	Non**	3 c

* Sauf en cas d'hyperkaliémie ou d'intoxication aux stabilisants de membrane.

** Sauf pour le traitement en urgence d'une hyperkaliémie dans l'attente de l'épuration extrarénale.

Score de recommandations

- Niveau 1 : recommandation justifiée par des preuves scientifiques indiscutables.
- Niveau 2 : recommandation justifiée par des preuves scientifiques et le soutien consensuel des experts.
- Niveau 3 : recommandation ne reposant pas sur des preuves scientifiques adéquates mais soutenue par des données disponibles et l'opinion des experts

Score d'évaluation des références

- (a) Études prospectives, contrôlées, randomisées.
- (b) Études non randomisées, comparaisons simultanées ou historiques de cohortes.
- (c) Mises au point, revues générales, éditoriaux, séries substantielles de cas publiés dans des revues avec comité de lecture et révisés par des experts extérieurs.
- (d) Publications d'opinions publiées dans des journaux ou livres sans comité de lecture.

Références bibliographiques

1. Kleinman JG, Lemann J Jr. Acid production. In : Maxwell, Kleeman, Narins, eds. Clinical disorder of fluid and electrolyte metabolism. New York : Mc Graw Hill ; 1987 (4th ed). p. 159-73.
2. Bidani A, Tuazon DM, Heming TA. Regulation of whole body acid base balance. In : Dubose TD, Hamm LL, eds. Acid-Base and Electrolyte Disorders : a companion to Brenner Rector's The Kidney. Philadelphia : Saunders ; 2002. p. 1-21.
3. Levraut J, Giunti C. Retentissement métabolique de l'insuffisance rénale aiguë. In : SRLF, éd. Insuffisance rénale aiguë en réanimation. Paris : Elsevier ; 2003. p. 58-68.
4. Emmet M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. Baltimore : Medicine ; 1977 ; 56 : 38-54.

5. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995 ; 39 : 123-8.
6. Levraut J, Grimaud D. Treatment of metabolic acidosis. *Curr Opin Crit Care* 2003 ; 9 : 260-5.
7. Currin RT, Gores GJ, Thurman RG, Lemasters JJ. Protection by acidotic pH against anoxic cell killing in perfused rat liver: evidence for a pH paradox. *FASEB J* 1991 ; 5 : 207-10.
8. Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet* 1990 ; 335 : 1243-6.
9. Shapiro JI. Functional and metabolic responses of isolated hearts to acidosis: effects of sodium bicarbonate and carbicarb. *Am J Physiol* 1990 ; 258 : H1835-9.

