

# Acidoses lactiques graves en dehors des états de choc

## Severe lactic acidosis except for shock states

B. Mégarbane

Reçu le 5 janvier 2013 ; accepté le 7 janvier 2013  
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

**Résumé** L'existence d'une acidose lactique est généralement synonyme chez un patient en réanimation d'une situation clinique grave. Les étiologies de l'acidose lactique sont multiples, classées en type A liées à l'hypoxie tissulaire et type B regroupant les causes liées à des maladies primitives sous-jacentes, aux intoxications et iatrogénies ou à des maladies congénitales du métabolisme. L'état de choc est sans conteste la situation la plus typique d'acidose lactique en réanimation, mais elle ne sera pas abordée dans cette revue. L'hyperlactatémie résulte de l'apparition d'un déséquilibre entre la production (stimulation de la glycolyse anaérobie ou dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale) et la clairance des lactates. Les expositions toxiques sont l'une des causes principales d'acidose lactique, avec notamment la metformine, le cyanure, l'acide valproïque, les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la reverse transcriptase et les substances adrénergiques. Lorsqu'une acidose lactique apparaît chez un patient déjà hospitalisé en réanimation, il faut savoir évoquer une hypothèse iatrogène comme un syndrome de perfusion du propofol, une intoxication au propylène glycol ou un effet secondaire d'une perfusion d'une catécholamine bêta-adrénergique ou d'une prescription de linézolide. D'autres étiologies, souvent évidentes d'emblée mais parfois plus complexes à établir, sont associées à la survenue d'une acidose lactique, comme les convulsions ou état de mal convulsif notamment tonico-clonique ou l'insuffisance hépatocellulaire. Plus rarement, une acidose lactique inexplicée peut orienter vers la découverte d'une néoplasie ou d'une hémopathie sous-jacente. Enfin, il faut

savoir évoquer, chez certains patients à risque, un déficit en thiamine, en biotine ou une erreur innée du métabolisme des hydrates de carbone. Dans tous les cas et en l'absence d'un traitement spécifique de l'hyperlactatémie, la prise en charge d'une acidose lactique fait appel au traitement étiologique qu'il faut savoir instaurer en urgence, après avoir suspecté ou établi l'étiologie potentielle, en raison du mauvais pronostic généralement associé à la persistance ou à l'aggravation de l'hyperlactatémie et de l'acidose.

**Mots clés** Lactate · Acidose métabolique · Intoxication · Metformine · Cyanure · Acide valproïque · Convulsion · Insuffisance hépatocellulaire

**Abstract** The development of lactic acidosis in a patient admitted in the intensive care unit (ICU) usually indicates a severe clinical situation. Etiologies of lactic acidosis are multiple and classified as A-type in relation to tissue hypoxia and B-type including all cases related to underlying primary diseases, poisonings and iatrogenic events as well as inborn errors of metabolism. Circulatory failure is clearly the most typical situation associated with lactic acidosis in the ICU; however, this cause will not be discussed in this review. Increase in blood lactate concentrations results from an unbalance between lactate production (stimulation of anaerobic glycolysis or dysfunction of mitochondria respiratory chain) and clearance. Toxic exposures represent a major cause of lactic acidosis, including intoxications with metformin, cyanide, valproic acid, nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors, and adrenergic stimulants. In the presence of ICU-acquired lactic acidosis, iatrogenic hypotheses should be suggested like propofol infusion syndrome, propylene glycol intoxication, as well as beta-adrenergic catecholamine- and linezolid-related side-effect. Other etiologies, sometimes obvious and sometimes more difficult to assess, include liver insufficiency and seizures or status epilepticus especially if tonic or clonic. More rarely, lactic acidosis leads to the identification of an underlying solid cancer or blood malignancy. Finally, in selected patients at risk, vitamin deficiencies like thiamine and biotin as well as inborn errors of sugar metabolism should

---

B. Mégarbane (✉)  
Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière,  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et INSERM U705,  
CNRS UMR8206, Université Paris Diderot,  
Sorbonne Paris Cité, Paris  
e-mail : bruno-megarbane@wanadoo.fr

\* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Des maladies qu'il faut connaître.*

be suspected. In all lactic acid cases as no specific treatment of increased blood lactate exist, patient management should rely on the treatment of the underlying etiology and be prompt once the diagnosis is assessed, since this severe condition is usually associated with a bad final outcome.

**Keywords** Lactate · Metabolic acidosis · Intoxication · Metformin · Cyanide · Valproic acid · Seizure · Liver insufficiency

## Introduction

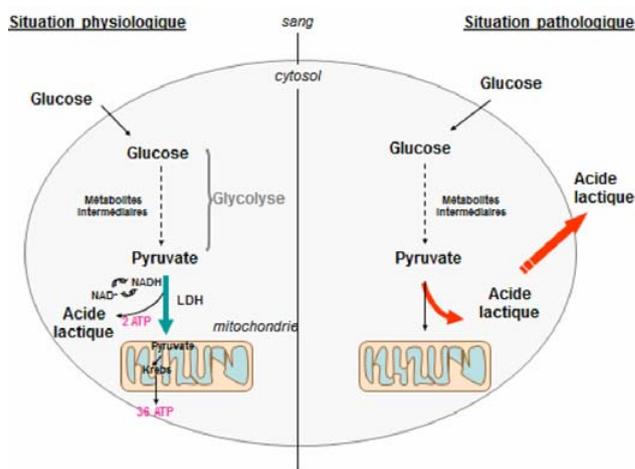
L'acidose lactique (AL) est un problème commun chez les patients hospitalisés en réanimation. Elle reflète généralement une situation clinique grave en raison d'une association à une mortalité élevée [1,2]. L'AL se définit par une concentration sanguine en acide lactique supérieure à 5 mmol/L avec un pH artériel inférieur à 7,35 [3]. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie, la prise en charge d'une AL n'est toujours pas standardisée et repose principalement sur l'identification puis le traitement de sa cause [3-6]. Il est d'ailleurs important de souligner que l'accumulation de lactate, généralement marqueur d'hypoxie tissulaire [7], peut aussi résulter d'un mécanisme d'adaptation physiologique en l'absence de dysoxie et que son traitement direct peut alors être néfaste. Cette ambiguïté fait l'une des difficultés de sa prise en charge. Dans cette revue, nous détaillerons les différentes étiologies d'AL hors de l'état de choc qu'un médecin réanimateur pourrait être amené à rencontrer, en détaillant les mécanismes physiopathologiques sous-tendus, le pronostic associé et le traitement spécifique s'il existe.

## Origine de l'hyperlactatémie

Longtemps le lactate a été considéré comme le produit terminal du métabolisme cellulaire alors qu'il est en fait un substrat énergétique à part entière [8]. Ainsi, le myocarde en situation de stress, adapte son métabolisme, en passant de l'oxydation des acides gras vers celui des hydrates de carbone où le lactate trouve pleinement sa place. Le lactate est formé par la réduction du pyruvate via l'enzyme lactico-déshydrogénase (LDH), selon l'équation : pyruvate + NADH  $\leftrightarrow$  lactate + NAD<sup>+</sup> (NAD : nicotinamide adénine dinucléotide) (Fig. 1). Cette réaction produit deux molécules d'adénosine triphosphate (ATP), faisant de la formation de lactate une source d'énergie cellulaire durant le métabolisme anaérobie. Elle se déroule dans le cytosol comme une étape finale de la glycolyse [9]. À l'état physiologique normal, la réaction favorise la formation de lactate sur le pyruvate, selon un ratio approximatif de 10:1 [10]. La réduction du

pyruvate est d'ailleurs la seule voie connue de production de lactate, faisant de ce processus une voie exclusive de la gestion du métabolisme anaérobie. À l'inverse, en situation d'aérobiose, le pyruvate est métabolisé par voie oxydative mitochondriale et transformé en acétyl-coA qui intègre le cycle de Krebs, permettant ainsi la production de 36 molécules d'ATP à partir d'une molécule initiale de glucose.

Le niveau du lactate sanguin résulte d'une balance entre sa production et sa clairance [8]. Son niveau normal est inférieur à 2 mmol/L. La production du lactate dépend de la concentration de pyruvate, du rapport NADH/NAD<sup>+</sup> (appelé aussi potentiel d'oxydoréduction) et de la concentration cellulaire de H<sup>+</sup>. En conditions physiologiques normales, environ 1 500 mmol de lactate sont produits chaque jour par les muscles squelettiques, la peau, le cerveau, l'intestin, et les globules rouges [7,11]. Toute augmentation de la glycolyse élève la production de lactates, mais ce n'est qu'en cas d'incapacité des mitochondries à utiliser l'excès de lactates produits, comme dans les suites de l'inhibition par la baisse de la tension intracellulaire en oxygène, de la pyruvate déshydrogénase (qui convertit le pyruvate en acétyl-coA pour lui permettre d'entrer dans la mitochondrie) ou de la pyruvate carboxylase (qui convertit le pyruvate en oxaloacétate pour permettre la néoglucogenèse) que la lactatémie augmente. En situation pathologique grave, une production de lactate apparaît dans d'autres tissus. Les poumons sont, par exemple, une source significative de production de lactate en



**Fig. 1** Le métabolisme du lactate. Le glucose est le générateur le plus important de l'énergie cellulaire. Il est dégradé au cours de la glycolyse en pyruvate. Celui-ci subit de multiples réactions métaboliques dans les mitochondries, nécessitant de l'oxygène et visant à récupérer le maximum d'énergie sous forme d'ATP. En anaérobiose, les cellules transforment le pyruvate en lactate, pour récupérer de l'énergie, mais de façon bien moindre. LDH : lactico-déshydrogénase ; NAD/NADH : nicotinamide adénine dinucléotide

dehors de toute hypoxie [12]. Les leucocytes peuvent aussi produire des lactates durant la phagocytose ou lors de leur activation au cours d'un sepsis [13]. Enfin, le territoire splanchnique y contribue aussi mais plus rarement, chez environ 7 % des patients en sepsis [14].

La clairance du lactate se fait principalement au niveau hépatique (60 %) mais aussi rénal (30 %), et de façon marginale au niveau du muscle cardiaque et des muscles squelettiques [15]. Elle se fait par le cycle de Cori par lequel le lactate est reconverti en pyruvate et éventuellement en glucose par néoglucogenèse [16]. Tout dysfonctionnement hépatique ou rénal peut ainsi altérer la clairance des lactates. La contribution de la baisse de clairance à l'hyperlactatémie doit ainsi être soulignée chez les patients stables hémodynamiquement en réanimation [15].

### Impact pronostique de l'AL

L'AL est un marqueur pronostique de gravité. Ainsi, la médiane de survie n'était que de 38,5 heures et de 17 % à 30 jours dans une série de 126 patients présentant des causes variées d'AL [2]. Les deux paramètres d'AL, dont l'impact sur la morbidité, ont été analysés sont la concentration sanguine de lactate et la valeur du pH artériel. Dans une large étude incluant des patients septiques hypo- et normotendus aux urgences, une lactatémie de 2,5 à 4,0 mmol/L était associée à une probabilité de décès de 9 % (odds ratio de 2,2) et une lactatémie > 4,0 mmol/L à une probabilité de décès de 28,4 % (odds ratio de 7,1) [17]. La mortalité des patients normotendus avec une lactatémie > 4,0 mmol/L était similaire à celle des patients avec une pression artérielle systolique < 70 mmHg mais normolactatémiques. C'est pourquoi, le seuil de lactate de 4 mmol/L a été celui choisi dans la *Surviving Sepsis Campaign* pour intensifier la réanimation chez les patients en choc. Plus récemment, dans une large étude multicentrique rétrospective, la lactatémie évaluée de façon statique (à l'admission ou au pic) et encore mieux de façon dynamique (mesure moyennée en fonction du temps ou variation sur 24 heures) s'est révélée être un facteur prédictif indépendant de surmortalité en réanimation, encore meilleur que les indices physiologiques habituels [18,19]. De même, un niveau bas de pH a été associé à des effets délétères sur le système cardiovasculaire, avec une baisse de l'inotropisme et du seuil d'excitabilité myocardique, une vasodilatation artérielle et une vasoconstriction veineuse et pulmonaire [20,21]. Cet effet est notable à partir d'un seuil de pH à 7,20. Cependant un pH bas n'est pas nécessairement inadapté : ceci est vrai dans les situations telles que l'acidocétose diabétique, l'acidose respiratoire et l'hypercapnie permissive.

L'impact de l'accumulation des lactates sanguins est controversé. La concentration sanguine peut aussi bien être

le reflet d'un état pathologique grave comme marqueur indépendant ou comme mécanisme réactionnel protecteur. Ainsi, par exemple, l'administration d'une solution de lactate en postopératoire ne s'est pas révélée néfaste [22]. D'autre part, la génération de lactate en situation d'alcalose respiratoire, de stress ou d'altération du métabolisme des carbohydrates sans sepsis n'est pas nécessairement associée à un mauvais pronostic, ce qui soutient l'hypothèse que l'acide lactique seul n'est pas forcément mal adapté [23-25]. Ainsi, plus que le niveau du pH artériel ou la concentration sanguine du lactate, il semble que la cause d'AL doit être retenue comme le paramètre le plus déterminant pour le pronostic final des patients.

### Classification physiopathologique des AL

Il est classique de distinguer AL, acidose métabolique avec hyperlactacidémie et hyperlactacidémie isolée [11]. L'AL est généralement une acidose à trou anionique augmenté ( $([Na^+] + [K^+]) - ([HCO_3^-] + [Cl^-]) > 17$  meq/l, N: 12-16) ; mais ce dernier peut être normal chez un patient hypoalbuminémique par exemple.

Depuis 1976, l'AL est classé selon deux types, le type A regroupant les causes par diminution de la perfusion et/ou de l'oxygénation tissulaire, et le type B regroupant les causes liées à des maladies primitives sous-jacentes, à des intoxications et iatrogénies, ou à des maladies congénitales du métabolisme [26]. Ce schéma est toujours valide aujourd'hui. Le type A est typiquement rencontré lors des états de choc et ne sera pas commenté ici. Les causes du type B sont listées dans le Tableau 1. Notez qu'une AL peut se rencontrer au cours d'un syndrome septique sans choc : l'élévation des lactates y correspond alors à une adaptation métabolique. Même si le dosage des pyruvates n'est pas de routine et peut être modifié en cas d'hémolyse ou de mauvaise conservation de l'échantillon sanguin, le ratio lactate/pyruvate peut servir à distinguer une cause hypoxique (type A, ratio élevé) d'une cause non hypoxique (type B, ratio normal) et présenter également une valeur pronostique [27].

La prise en charge d'une AL justifie avant tout l'identification de sa cause. Aucun traitement spécifique n'est disponible [28]. C'est le cas du dichloroacétate qui stimule la voie de la pyruvate déshydrogénase : il réduit efficacement la lactatémie, mais ne modifie pas le pronostic final des patients [29]. L'alcalinisation sanguine n'est pas justifiée en dehors d'une hyperkaliémie menaçante ou d'un pH artériel trop bas à l'origine d'un risque cardiocirculatoire, car cette mesure est généralement non seulement inefficace mais peut s'accompagner d'effets délétères (acidification intracellulaire paradoxale) [30].

**Tableau 1** Étiologies des acidoses lactiques de type B (adapté de Vernon et al. [8])**Sous-type B1 - Maladies primitives sous-jacentes**

Insuffisance rénale  
 Insuffisance hépatique  
 Diabète de type 2  
 Cancers et hémopathies  
 Syndrome de réponse inflammatoire systémique et sepsis  
 Infection par le virus de l'immunodéficience humaine  
 Accès palustre grave

**Sous-type B2 - Médicaments et substances toxiques**

- Acide nalidixique
- Acide valproïque
- Agonistes bêta-adrénergiques : adrénaline, salbutamol, terbutaline...
- Alcools : éthanol, méthanol, diéthylène glycol, isopropanol, propylène glycol...
- Analogues nucléosidiques de la reverse transcriptase : zidovudine, didanosine, lamivudine...
- Biguanides : metformine et phenformine
- Cyanure et composés cyanogènes : nitriles aliphatiques, nitroprussiate de sodium...
- Déficit en vitamines : thiamine (vitamine B1) et biotine (vitamine B8)
- Éther diéthylique
- Fer
- Fluorouracile (5-FU)
- Halothane
- Isoniazide
- Linézolide
- Niacine (vitamine B3 ou acide nicotinique)
- Nutrition parentérale totale
- Propofol
- Salicylés
- Strychnine
- Stupéfiants psychostimulants : cocaïne, amphétamines, cathinones...
- Sucres : fructose, sorbitol, xylitol
- Sulfasalazine

**Sous-type B3 - Maladies congénitales du métabolisme**

Acidémie méthylmalonique (déficit en méthylmalonyl-CoA mutase)  
 Déficit en fructose-1,6-diphosphatase  
 Déficit en glucose-6-phosphatase (maladie de von Gierke)  
 Déficit en pyruvate carboxylase  
 Déficit en pyruvate déshydrogénase  
 Syndrome de Kearns-Sayre  
 Syndrome de MELAS (myopathie mitochondriale, encéphalopathie, acidose lactique et tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux)  
 Syndrome de MERRF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers* ou épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées)  
 Syndrome de Pearson

**AL d'origine toxique en réanimation**

L'acidose métabolique est une situation fréquente en toxicologie. En présence d'une anamnèse et d'un tableau clinique compatibles, l'hypothèse d'une intoxication doit être évoquée devant toute acidose métabolique à trou anionique élevé.

L'orientation nécessite alors la mesure de la créatininémie, de la lactatémie et de la cétonémie (ou, à défaut, la présence de corps cétoniques dans les urines à la bandelette). Plusieurs étiologies toxiques peuvent expliquer une AL (Tableau 1). Néanmoins, en raison de son potentiel lésionnel, dès la suspicion d'une intoxication par un alcool toxique devant une

acidose métabolique à trou anionique élevé non totalement expliqué par l'élévation des lactates, une dose de charge de fomépizole (15 mg/kg en perfusion intraveineuse ou per os), inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase, est indiquée afin de bloquer le métabolisme éventuel de l'alcool et d'arrêter la production de ses métabolites toxiques. Le diagnostic positif final est alors apporté par le dosage spécifique des toxiques suspectés dans le plasma et/ou les urines. Il faut savoir qu'une fausse élévation de lactates peut être retrouvée au cours d'une intoxication par éthylène glycol, en raison de l'interférence entre le glycolate (provenant du métabolisme de l'éthylène glycol) et le lactate, observée avec certains appareils de mesure dont les appareils de biologie délocalisée en réanimation. Le dosage des lactates est en effet basé sur la formation de pyruvate, soit en utilisant la lactate oxydase (LOD) avec formation de  $H_2O_2$ , soit en utilisant la LDH avec formation de NADH. Une fausse élévation des lactates en présence de glycolate est observée avec les techniques fondées sur la LOD et non celles fondées sur la LDH et l'interférence est plus forte lorsque la mesure est ampérométrique que colorimétrique [31].

### L'intoxication par la metformine

La metformine est responsable d'un risque d'AL, probablement de façon moins exceptionnelle qu'habituellement rapporté au vu du nombre de patients traités [32] mais en tout cas bien moindre qu'avec la phenformine, retirée du marché. La metformine induit une baisse de l'absorption intestinale de glucose qui est métabolisé en lactate au niveau splanchnique. De plus, l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique, dont elle est responsable, empêche la métabolisation du lactate produit par le muscle. Enfin, l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire accélère la glycolyse, oriente le métabolisme vers un fonctionnement anaérobie et aboutit à une baisse de la consommation d'oxygène et à la production de lactate [33]. Deux circonstances d'AL associées à la metformine sont à distinguer : intoxication par ingestion massive à but suicidaire (plutôt de bon pronostic si prise en charge agressive et rapide) et surdosage médicamenteux, de moins bon pronostic, favorisé par une insuffisance rénale aiguë, l'injection d'un produit de contraste iodé, un sepsis ou une poussée d'insuffisance cardiaque. La symptomatologie clinique d'un surdosage n'est pas spécifique et associe syndrome douloureux diffus, asthénie avec myalgies, troubles digestifs avec diarrhée ; elle devient évocatrice lorsque survient la polypnée. Dans les cas graves vus tardivement, il peut exister un état d'agitation, des troubles de conscience, un état de choc surtout vasoplégique et une défaillance d'organes. Le pronostic final est bien mieux corrélé à l'étiologie du surdosage et à l'importance des défaillances d'organe qu'à la concentration de lactates ou à celle de metformine (plutôt modérément élevée en cas de surdosage et plus élevée en cas d'ingestion volontaire).

Une étude française récente a ainsi montré qu'un taux de prothrombine <50 % était le seul facteur indépendant de mauvais pronostic en analyse multivariée [34]. Le traitement associe mesures symptomatiques, alcalinisation et surtout épuration par hémodialyse ou hémofiltration continue, à proposer en cas de lactatémie > 5 mmol/L et en cinétique croissante, ce d'autant plus qu'il existe une insuffisance rénale associée [35,36]. Environ 12 % de la metformine est éliminée dans les deux premières heures et une séance d'hémodialyse d'au moins 15 heures est nécessaire pour épurer la totalité du toxique [34].

### Le traitement par inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase réverse

Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase réverse (INRT) inhibent l'ADN polymérase-gamma, aboutissant ainsi à une réduction de la réplication de l'ADN mitochondrial et donc de la synthèse des protéines mitochondriales codées par cet ADN. La zalcitabine possède le pouvoir inhibiteur le plus puissant et la lamivudine, l'abacavir et le ténofovir le plus faible. Une hyperlactatémie est observée chez environ 9 % des patients traités par INRT, mais seul un tiers est symptomatique (vomissements, fatigue, myalgies) [37]. De façon parallèle, les INRT induisent une inhibition de la bêta-oxydation des acides gras à chaîne longue, à l'origine d'une stéatose hépatique microvésiculaire associée. Les facteurs de risque identifiés d'AL induite par les INRT sont le traitement par didanosine, stavudine, ou leur association, le sexe féminin, l'âge > 40 ans, l'immunodépression marquée (nombre de lymphocytes CD4 bas) et la durée courte de traitement (< 12 mois) [38]. La prise en charge consiste en l'arrêt de l'INRT responsable et la prescription de mesures symptomatiques. L'administration de riboflavine, de thiamine, de L-carnitine et de coenzyme Q a été proposée, mais sans preuve claire de bénéfice. Il faut aussi noter que l'infection par le VIH peut, à elle seule, aboutir à une altération du ratio ADN mitochondrial/ADN nucléaire et induire ainsi une AL [39].

### L'intoxication par acide valproïque

Les premiers symptômes de cette intoxication sont neurologiques (confusion, encéphalopathie, crises convulsives, somnolence) allant jusqu'au coma pour des doses  $\geq 20$  mg/kg. Une hyperlactatémie peut s'observer, indépendamment des convulsions ou d'un état de choc. La physiopathologie est complexe et est liée au blocage du transport de la L-carnitine dans la mitochondrie. En l'absence L-carnitine, il existe une déviation du métabolisme de l'acide valproïque vers une  $\gamma$ -oxydation avec production de dérivés hépatotoxiques et d'une hyperammoniémie [40]. Une insuffisance hépatique avec stéatose microvésiculaire est exceptionnelle.

L'implication de l'hyperammonémie dans la survenue de l'encéphalopathie n'a jamais été établie. Des dysnatrémies sont aussi possibles. En cas de coma profond avec anomalies des réflexes du tronc cérébral, une imagerie est nécessaire en raison du risque d'œdème cérébral. La corrélation entre les concentrations plasmatiques d'acide valproïque et l'intensité des signes neurologiques n'est pas bonne ; néanmoins, toutes les formes graves avec atteinte métabolique n'ont été observées que pour des concentrations plasmatiques > 850 mg/l. Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale, en respectant ses contre-indications. En cas d'hyperlactatémie, de troubles métabolique, d'œdème cérébral, ou d'une concentration plasmatique d'acide valproïque > 850 mg/l, il est justifié d'administrer l'antidote, la L-carnitine, même si son bénéfice n'a jamais été établi de façon définitive dans un essai contrôlé [41]. La posologie est la suivante : 100 mg/kg/jour en perfusion de 4-8 heures pendant 1-3 jour(s).

### L'intoxication cyanhydrique

Le cyanure est un poison cellulaire qui se lie à l'atome de fer à l'état ferrique de nombreuses enzymes, comme le cytochrome aa3, entraînant alors une inhibition de la cytochrome c oxydase et un blocage de la phosphorylation oxydative mitochondriale. L'intoxication par le cyanure peut résulter d'une exposition à différents produits, dont le gaz HCN, les sels de cyanure et les composés cyanogènes. Les circonstances d'exposition sont variées (accident industriel, guerre ou terrorisme chimique), mais en France, la circonstance principale résulte de l'inhalation de fumées au cours des incendies domestiques [42]. L'intoxication cyanhydrique peut conduire, dans un délai rapide, à un arrêt cardiaque. La difficulté de la prise en charge résulte donc de la nécessité d'administrer en urgence un antidote efficace avant la possibilité d'obtenir un diagnostic de certitude.

Le tableau clinique associe, de façon variable, un coma, des convulsions, une mydriase, une polypnée, une bradypnée ou une apnée, un collapsus ou un arrêt cardiorespiratoire. L'hyperlactatémie est constante au cours d'une intoxication cyanhydrique. Une odeur amende de l'haleine a été décrite par certains auteurs. Au cours d'un incendie, le collapsus circulatoire ou l'arrêt cardiaque sont consécutifs à l'exposition aux gaz asphyxiants, impliquant rarement uniquement le monoxyde de carbone, sauf exposition massive. L'association d'une hypotension artérielle et d'un trouble neurologique doit donc faire évoquer une co-intoxication par le cyanure. À la découverte d'une victime d'incendie, les critères cliniques suivants font suspecter une intoxication cyanhydrique :

- un arrêt cardiorespiratoire initial. Environ 75 % des ces patients ont une concentration sanguine en cyanure  $\geq 40 \mu\text{mol/l}$  ;

- un coma avec arrêt respiratoire. Le monoxyde de carbone ne modifie pas les paramètres vitaux, alors que le cyanure est une cause d'apnée brutale ;
- une perte de connaissance initiale en présence d'une dyspnée importante. Même si une cause respiratoire est possible avec un encombrement ou une inhalation pulmonaire, la polypnée est généralement liée à l'AL, due à l'intoxication cyanhydrique. L'AL liée à une intoxication oxycarbonée isolée est rarement aussi sévère et est surtout secondaire à la dysfonction cardiaque hypoxique.

Une concentration plasmatique de lactates  $\geq 8 \text{ mmol/L}$  (exposition au cyanure seul) ou  $\geq 10 \text{ mmol/L}$  (inhalation de fumées d'incendie) est un indicateur fiable, suffisamment sensible et spécifique, d'une intoxication cyanhydrique [42,43]. L'analyse toxicologique ultérieure permet d'affirmer le diagnostic : une concentration de cyanure dans le sang total  $> 40 \mu\text{mol/l}$  est toxique et une concentration  $> 100 \mu\text{mol/l}$  létale. Au décours d'un incendie, l'interprétation de la lactacidémie doit néanmoins tenir compte d'autres facteurs intercurrents, comme des brûlures étendues, une hypoxie, une hypotension, un traumatisme associé, la présence d'autres toxiques ou l'utilisation de médicaments adrénergiques.

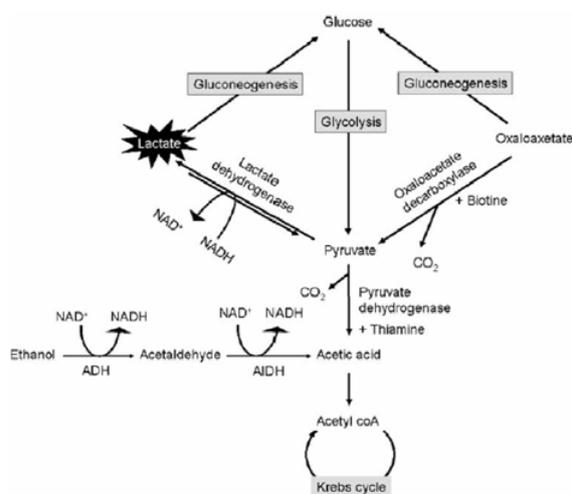
De nombreux antidotes sont disponibles pour traiter une intoxication cyanhydrique [44]. Bien que leur mécanisme d'action soit bien connu, il n'a pas été possible à ce jour de les comparer dans un essai randomisé. Selon les pays, il existe d'importantes différences dans le choix des molécules (Tableau 2). Les agents méthémoglobinisants (nitrites, 4-diméthylaminophénol), préférentiellement utilisés aux États-Unis jusqu'à récemment, sont efficaces mais la méthémoglobinémie induite doit atteindre 20-30 % pour qu'ils soient actifs. Ces molécules sont donc totalement déconseillées en cas d'exposition aux fumées d'incendie, puisqu'elles diminuent proportionnellement la capacité de transport d'oxygène, et provoquent une vasodilatation parfois brutale. L'EDTA dicobaltique, utilisé quasi exclusivement en Grande-Bretagne, est très efficace, mais sa mauvaise tolérance hémodynamique est un facteur limitant. Il peut par contre être intéressant, au cours des accidents chimiques, comme sur une plateforme industrielle, en raison de son utilisation par injection intraveineuse directe et de sa très grande efficacité. Le thiosulfate de sodium est efficace et bien toléré, mais son action est trop lente par rapport au mode suraigu d'intoxication. Il ne trouve donc sa place que pour les intoxications par les produits cyanogènes libérant le cyanure secondairement après métabolisme hépatique. L'hydroxocobalamine possède une tolérance remarquable permettant ainsi son utilisation en première intention sur les lieux du sinistre [45]. C'est désormais l'antidote de premier choix recommandé par les sociétés de médecine d'urgence européenne et australienne [46,47]. En cas de feu,

Tableau 2 Les différents antidotes de l'intoxication cyanhydrique		
Antidotes	Avantages	Inconvénients
Hydroxocobalamine	Action immédiate Sécurité d'utilisation Efficacité démontrée	Puissance plus réduite
EDTA dicobaltique	Activité puissante Action immédiate Efficacité même si administration tardive	Nombreux effets secondaires
Thiosulfate de sodium	Sécurité d'utilisation Efficacité démontrée	Action retardée
Agents méthémoglobinisants	Activité puissante	Réduction de la délivrance tissulaire d'oxygène à l'origine d'une mauvaise tolérance et de risques Vasodilatation brutale

l'indication est portée devant la présence de suies dans les voies aériennes supérieures, de troubles neurologiques et de l'un des trois signes suivants : 1) collapsus ou arrêt cardiovasculaire ; 2) apnée ou bradypnée ; et 3) lactacidémie  $\geq 10$  mmol/L. La dose initiale est de 5 g en perfusion par voie intraveineuse. Chez les patients comateux ou en collapsus cardiovasculaire, une dose supplémentaire de 5 g est perfusée. Le seul effet secondaire est la coloration rouge des urines. L'efficacité thérapeutique se juge sur l'amélioration de l'état hémodynamique avec sevrage des catécholamines et résolution de l'AL. Un diagnostic rétrospectif de l'intoxication cyanhydrique est obtenu par le dosage urinaire de la cyanocobalamine, dérivé stable formé par l'hydroxocobalamine et le cyanure. Au cours des intoxications par un produit cyanogène, la poursuite du traitement antidotique après la dose de charge initiale est guidée par la surveillance de la lactacidémie. Une hyperlactatémie persistante, synonyme d'une concentration toxique en cyanure, impose la poursuite de l'administration de l'antidote. Il existe dans ces cas une place à l'association d'hydroxocobalamine et de thiosulfate de sodium.

### Autres intoxications à l'origine d'une AL

L'éthanol, en intoxication aiguë ou chronique, peut être responsable d'une AL de type B qui peut parfois atteindre des valeurs très élevées [48]. L'éthanol est oxydé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase puis en acétaldéhyde par l'aldéhyde déshydrogénase, générant la formation de NADH réduit. L'augmentation du ratio intracellulaire de NADH/NAD<sup>+</sup> inhibe la conversion du lactate en pyruvate par la LDH (Fig. 2). De plus, chez l'alcoolique chronique, la présence de stocks inadéquats de biotine et de thiamine peut compromettre l'utilisation du lactate comme source énergétique cellulaire en altérant la conversion du pyruvate en acétyl-coA et en bloquant la néoglucogenèse [49]. La régression de l'AL est cependant rapide avec l'élimination de



**Fig. 2** Mécanisme de l'hyperlactatémie associée à l'éthanol (adapté de Mégarbane et al. [49])

l'éthanol (intoxication aiguë) et la supplémentation en vitamines B1 et B8 (alcoolisme chronique).

Les *alcools toxiques* (méthanol, éthylène glycol et diéthylène glycol) peuvent aussi donner une élévation des lactates [50]. Mais le principal alcool à suspecter devant une hyperlactatémie qui explique la totalité du trou anionique est le propylène glycol, qui est métabolisé par l'alcool déshydrogénase hépatique en acide lactique. Il s'agit typiquement d'une AL contractée en réanimation, car cet alcool est le solvant de nombreux médicaments qui peuvent avoir été administrés à fortes doses et de façon prolongée au patient : lorazépam intraveineux (non commercialisé en France, mais cause la plus souvent retrouvée aux États-Unis, avec des solutions de lorazépam à 2 mg/mL contenant 830 mg/mL de propylène glycol), diazépam, digoxine, hydralazine, pentobarbital, phénobarbital, nitroglycérine, étomidate, phénytoïne, multivitamines, esmolol et triméthoprime-sulfaméthoxazole. Un apport maximal quotidien de 25 mg/kg est considéré comme

sans danger [51]. L'administration de doses élevées de ces médicaments justifie une surveillance rapprochée de l'osmolarité sanguine et de la lactatémie. La prise en charge consiste simplement en l'arrêt du traitement en cause. L'intérêt du fomépizole, comme inhibiteur de l'alcool déshydrogénase, est discuté. L'hémodialyse peut être utile dans les intoxications massives avec acidose profonde.

Une autre cause d'hyperlactatémie acquise en réanimation est le *syndrome de perfusion du propofol*, associant AL, rhabdomyolyse, insuffisances rénale et hépatique, et surtout défaillance cardiaque à l'origine du décès. Sa survenue est favorisée par la perfusion de fortes doses de propofol (> 4 mg/kg/h) sur des durées prolongées (> 48 h) [52]. La toxicité mitochondriale est liée à l'inhibition de l'activité de la cytochrome c oxydase et du complexe IV, et à l'altération de la bêta-oxydation des acides gras avec atteinte secondaire du complexe II. La surveillance régulière de la lactatémie en cas de perfusion prolongée de propofol est le meilleur moyen préventif. La prise en charge exige l'arrêt immédiat de cet anesthésique, un traitement symptomatique énergique, voire une hémodialyse ou une assistance circulatoire en cas de forme réfractaire aux catécholamines [53].

Les *produits bêta-adrénergiques* sont à l'origine d'AL (intoxication par la cocaïne, les amphétamines ou la théophylline), pouvant même survenir parfois des suites d'un traitement mis en place en réanimation (perfusion d'adrénaline). Dans les cellules musculaire et hépatique, la production de pyruvate se fait après stimulation des phosphorylases et inhibition de la glycogène synthétase [54]. De plus, dans le muscle, la stimulation de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , ATPase génère de l'adénosine diphosphate (ADP) et donc de la phosphofructokinase, qui accélère la glycolyse. L'inhibition parallèle de la pyruvate déshydrogénase par la stimulation bêta-adrénergique aboutit à l'accumulation de lactate, puisque le pyruvate ne peut plus se transformer en acétyl-coA.

Les intoxications massives par le *fer* (dose ingérée > 200 mg/kg), et de façon exceptionnelle certains déficits profonds en fer peuvent occasionner une AL, car le fer joue un rôle important dans le transport des électrons dans la chaîne mitochondriale. L'intoxication par le fer évolue en quatre phases : phase initiale dans les deux heures suivant l'ingestion, avec douleurs abdominales, vomissements et diarrhées sanglantes, phase de rémission de quelques heures, phase de défaillance multiviscérale associant AL, coma, convulsions, hypotension artérielle, hyperglycémie, déshydratation, insuffisance rénale aiguë, hépatite cytolytique, coagulopathie de consommation et complications hémorragiques, et phase finale de sténoses digestives. Le traitement est symptomatique et associé en cas de dose ingérée > 150 mg/kg, de signes cliniques ou de fer sérique > 500 µg/dl à H2-H4 de l'ingestion, de la déféroxamine (Desféral®) à la dose de 90 mg/kg sans dépasser 6 g chez adulte avec une perfusion intraveineuse au débit maximal de 15 mg/kg/heure, tant que les urines restent orangées.

Une intoxication massive au *paracétamol* peut donner, mais rarement, une hyperlactatémie avant la survenue d'une insuffisance hépatique, en raison du découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale par interaction du paracétamol et de son métabolite toxique, la N-acétyl-p-benzoquinonimine avec les complexes I et II de la mitochondrie [55]. Cet effet est totalement reversé par l'administration précoce de N-acétylcystéine. De même, une intoxication massive par *salicylés* peut occasionner une hyperlactatémie qui contribue à l'acidose métabolique au côté du toxique lui-même. Les mécanismes de toxicité sont multiples : inhibition de la bêta-oxydation des acides gras, limitation de la quantité de co-enzyme A, inhibition de la succinate déshydrogénase et de l'alphacétoglutarate déshydrogénase, augmentation de la perméabilité membranaire interne de la mitochondrie et surtout accélération de la glycolyse en stimulant la phosphofructokinase.

Le *linézolide* a aussi été incriminé à l'origine d'AL, généralement au décours d'un traitement de longue durée (> 7 jours), avec une toxicité cumulative probable [56]. Cette toxicité pourrait être liée à la liaison de l'antibiotique sur un site de l'ARN ribosomal 16S mitochondrial humain équivalent de l'ARN 23S bactérien, possiblement favorisé par un polymorphisme génétique à ce site.

Enfin, de nombreux autres médicaments ou toxiques ont été retrouvés à l'origine d'AL, comme la sulfasalazine, l'isoniazide, la simvastatine, l'atorvastatine, la niacine, l'acide nalidixique, le diéthyl-éther, l'halothane et le 5-fluorouracile. Il s'agit surtout d'observations isolées et les mécanismes de toxicité de ces molécules restent encore hypothétiques.

### Autres circonstances d'AL grave en réanimation

Les *convulsions* notamment tonico-cloniques sont une cause habituelle d'AL, avec parfois des hyperlactatémies très élevées mais qui décroissent rapidement dans les quelques heures suivant l'arrêt des mouvements convulsifs. Le diagnostic est évoqué devant la présence de mouvements anormaux, la morsure de langue ou l'enregistrement électroencéphalographique. La strychnine, poison classiquement utilisé dans la lutte contre les corbeaux et les petits rongeurs, et désormais interdit en France, peut être responsable d'AL dans ce cadre [57].

L'*insuffisance hépatique*, tout comme l'insuffisance rénale mais plus rarement, peut être associée à une diminution de la clairance des lactates. Ainsi, les patients cirrhotiques, présentant une AL et une insuffisance rénale aiguë ont une mortalité en réanimation de 86 % et une mortalité hospitalière globale de 94 % [58]. Au cours des insuffisances hépatiques toxiques liées au paracétamol, la présence d'une hyperlactatémie > 3,5 mmol/L ou d'une lactatémie > 3 mmol/L

persistante malgré un remplissage vasculaire augmente à 95 % la sensibilité des critères du *King's College Hospital* de Londres, utilisés en routine pour l'indication d'une transplantation hépatique, sans en modifier la spécificité de 90 % [59]. On peut rattacher à ce chapitre, l'AL survenant au décours d'un *accès palustre grave* à *Plasmodium falciparum*. Le mécanisme de l'AL est discuté et pourrait être lié à la baisse de la perfusion hépatique avec réduction de la clairance des lactates. D'autres mécanismes ont néanmoins été avancés comme la production de lactates par le parasite dans les globules rouges en raison d'une glycolyse anaérobie ou l'inadéquation entre apport et consommation tissulaire en oxygène.

L'AL au cours d'une *néoplasie* résulte du fait que les cellules cancéreuses consomment du glucose en quantité importante (pouvant même conduire à une hypoglycémie profonde) et qu'elles le dégradent en acide lactique même en présence d'oxygène [60]. Malgré le mauvais rendement énergétique paradoxal dans cette situation de haute prolifération cellulaire, les cellules trouvent un avantage à arrêter prématurément la récupération de l'énergie contenue dans le glucose par l'utilisation des produits intermédiaires de la glycolyse pour synthétiser des acides nucléiques, afin de dupliquer leur génome et des acides aminés pour synthétiser de nouvelles protéines. Cela leur permet d'apporter plus rapidement les constituants nécessaires à une prolifération cellulaire plus efficace. Ainsi, il n'est pas rare qu'une situation d'AL sans sepsis ou choc soit finalement attribuée chez un patient de réanimation à un cancer ou une hémopathie, dont parfois l'identification justifie une exploration large associant imagerie, marqueurs tumoraux et étude histologique. L'AL a essentiellement été décrite dans les leucémies et les lymphomes [61,62] ; mais d'autres types de cancers ont été retrouvés dans des cas d'AL : mélanome, carcinome bronchique à petites cellules, cancer du sein, sarcome, myélome, choilangiocarcinome, phéochromocytome et carcinome indifférencié. Dans tous ces cas, le traitement de l'AL est celui de la tumeur causale.

La thiamine est un cofacteur indispensable par le biais de son dérivé phosphorylé, la thiamine pyrophosphate, à la décarboxylation oxydative des céto-acides et à la transformation du pentose phosphate en hexose phosphate par la transcétolase. Un *déficit en thiamine* doit être suspecté devant une AL avec décompensation cardiaque inexplicée et encéphalopathie chez un sujet alcoolique chronique, dénutri, avec chirurgie bariatrique ou sous nutrition parentérale prolongée. La forme la plus ultime, appelée shoshin bérubéri, associe hypotension, tachycardie, AL intense, anomalies électriques (ondes T biphasiques ou inversées, dépression ou élévation du segment ST, allongement du QT) et élévation de la troponine. Elle aboutit, en l'absence de traitement rapide, à la défaillance multiviscérale. Le déficit en thiamine est associé à une augmentation de 50 % de la mortalité en réanimation [63]. Le diagnostic peut être affirmé par la mesure de l'acti-

vité transcétolase des hématies ou le dosage sanguin de thiamine par chromatographie en phase liquide. Un apport massif de sérum glucosé chez un patient carencé en thiamine peut précipiter la survenue d'un syndrome de Gayet-Wernicke, voire d'un tableau d'AL. La prévention d'un tel déficit vitaminique, sans être systématique, doit donc se faire chez tout sujet à risque.

La biotine est un cofacteur de nombreuses réactions de carboxylation, dont celle impliquée dans la transformation de pyruvate en oxaloacétate. Les *déficits en biotine* sont exceptionnels, survenant essentiellement en cas de nutrition parentérale totale, voire de traitements prolongés par certains anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et primidone). Ils sont responsables non seulement d'une AL mais aussi de dermatite, myalgie, anémie, anorexie, troubles de conscience et anomalies cardiaques à l'électrocardiogramme avec des signes d'insuffisance coronaire. La supplémentation en vitamine B8 traite rapidement ces symptômes.

Une *erreur innée du métabolisme glucidique* peut être évoquée de façon exceptionnelle chez un adulte admis en réanimation. Il faut citer le syndrome de Kearns-Sayre, le syndrome de Pearson, le MERRF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*), le syndrome de MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke syndrome*) et le déficit en fructose-1,6-diphosphatase (Tableau 1). Un avis auprès d'un centre expert est alors indispensable.

Enfin, l'*acidose D-lactique* est un diagnostic différentiel d'une AL avec L-lactates normaux. Elle a été rapportée dans les suites de chirurgie digestive avec des montages comportant un by pass jéjuno-iléal [64]. Une longueur insuffisante de grêle est à l'origine d'une charge excessive dans le côlon en hydrates de carbone non assimilés, qui sont alors métabolisés par les bactéries anaérobies en isomère dextrogyre de lactate, à l'origine d'encéphalopathie après absorption systémique, notamment en présence d'une insuffisance rénale. Le traitement associe régime pauvre en hydrate de carbone et antibiotiques oraux à faible absorption systémique. L'insuline pourrait permettre une réduction des acides gras circulants et de ce fait, une oxydation du D-lactate. L'épuration par hémodialyse peut s'avérer nécessaire en cas d'acidose majeure.

## Conclusion

L'AL est un diagnostic fréquemment évoqué en réanimation chez des patients en état clinique critique. Dans la majorité des cas, il est rapporté à la survenue d'une hypoperfusion tissulaire en rapport avec un état de choc. Néanmoins, dans certaines circonstances, un mécanisme de type B non dysoxique peut être retrouvé. Les trois circonstances les plus fréquentes sont un contexte toxique, la survenue de convulsions ou d'une insuffisance hépatique. En cas d'acquisition en

réanimation, il faut savoir, en dehors d'un sepsis, rapporter l'AL à la perfusion d'une catécholamine bêta-adrénergique, à un syndrome de perfusion du propofol, à une intoxication au propylène glycol ou à un effet secondaire de médicament comme le linézolide. La prise en charge d'une AL exige un diagnostic étiologique rapide car le traitement est surtout causal et le pronostic final peut s'altérer en cas de persistance ou d'aggravation de l'hyperlactatémie.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112:492–8
- Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al (1994) Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med* 97:47–54
- Forsythe SM, Schmidt GA (2000) Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 117:260–7
- Adroque HJ, Madias NE (1998) Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med* 338:26–34
- Arieff AI (1991) Indications for use of bicarbonate in patients with metabolic acidosis. *Br J Anaesth* 67:165–77
- Gehlbach BK, Schmidt GA (2004) Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit—the role of buffers. *Crit Care* 8:259–65
- Perez P, Lévy B (2011) Mécanisme de formation du lactate dans les états de choc. Apport de la microdialyse musculaire. *Réanimation* 20:95–7
- Vernon C, Letourneau JL (2010) Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin* 26:255–83
- Philp A, Macdonald AL, Watt PW (2005) Lactate—a signal coordinating cell and systemic function. *J Exp Biol* 208:4561–75.
- Huckabee WE (1958) Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest* 37:244–54
- Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12:315–21
- De Backer D, Creteur J, Zhang H, et al (1997) Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1099–104
- Borregaard N, Herlin T (1982) Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. *J Clin Invest* 70:550–7
- De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL (2001) The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 29:256–61
- Levrant J, Ciebiera JP, Chave S, et al (1998) Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1021–6
- Bellomo R (2002) Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care* 6:322–6
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al (2005) Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 45:524–8
- Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al (2010) Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 14:R25
- Nichol A, Bailey M, Egi M, et al (2011) Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 15:R242
- Teplinsky K, O'Toole M, Olman M, et al (1990) Effect of lactic acidosis on canine hemodynamics and left ventricular function. *Am J Physiol* 258:H1193–9
- Halperin FA, Cheema-Dhadli S, Chen CB, Halperin ML (1996) Alkali therapy extends the period of survival during hypoxia: studies in rats. *Am J Physiol* 271:R381–7
- Mustafa I, Leverve XM (2002) Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock* 18:306–10
- Mizock BA (1995) Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 98:75–84
- Druml W, Grimm G, Laggner AN, et al (1991) Lactic acid kinetics in respiratory alkalosis. *Crit Care Med* 19:1120–4
- Mizock BA (1997) Significance of hyperlactatemia without acidosis during hypermetabolic stress. *Crit Care Med* 25:1780–1
- Woods HF, Cohen R (1976) Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford: Blackwell Scientific
- Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, et al (2000) Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 28:114–9
- Rachoin JS, Weisberg LS, McFadden CB (2010) Treatment of lactic acidosis: appropriate confusion. *J Hosp Med* 5:E1–7
- Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al (1992) A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med* 327:1564–9
- Levrant J, Labib Y, Chave S, et al (1996) Effect of sodium bicarbonate on intracellular pH under different buffering conditions. *Kidney Int* 49:1262–7
- Tintu A, Rouwet E, Russcher H (2013) Interference of ethylene glycol with L-lactate measurement is assay-dependent. *Ann Clin Biochem* (in press)
- van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ (2011) Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 36:376–82
- Protti A, Fortunato F, Monti M, et al (2012) Metformin overdose, but not lactic acidosis per se, inhibits oxygen consumption in pigs. *Crit Care* 16:R75
- Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F (2009) Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 37:2191–6
- Peters N, Jay N, Barraud D, et al (2008) Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 12:R149
- Keller G, Cour M, Hernu R, et al (2011) Management of metformin-associated lactic acidosis by continuous renal replacement therapy. *PLoS One* 6:e23200
- ter Hofstede HJ, Willems HL, Koopmans PP (2004) Serum L-lactate and pyruvate in HIV-infected patients with and without presumed NRTI-related adverse events compared to healthy volunteers. *J Clin Virol* 29:44–50
- Lactic Acidosis International Study Group (2007) Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactatemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS* 21:2455–64
- Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al (2002) Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 346:811–20
- Bédry R, Parrot F (2004) Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation* 13:324–33

41. Perrott J, Murphy NG, Zed PJ (2010) L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother* 44:1287–93
42. Baud FJ, Barriot P, Toffis V, et al (1991) Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 325: 1761–6
43. Baud FJ, Borron SW, Megarbane B, et al (2002) Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med* 30:2044–50
44. Borron SW, Baud FJ (2012) Antidotes for acute cyanide poisoning. *Curr Pharm Biotechnol* 13:1940–8
45. Thompson JP, Marrs TC (2012) Hydroxocobalamin in cyanide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 50:875–85
46. Reade MC, Davies SR, Morley PT, et al (2012) Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas* 24:225–38
47. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, et al (2013) Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: an European expert consensus. *Eur J Emerg Med* 20:2–9.
48. Lien D, Mader TJ (1999) Survival from profound alcohol-related lactic acidosis. *J Emerg Med* 17:841–6
49. Mégarbane B, Villa A (2010) Poisoning with Ethanol and 2-Propanol-Based Hand Rubs: Give Caesar What Belongs to Caesar! *Neurocrit Care* 2010, DOI 10.1007/s12028-010-9353-2
50. Kraut JA, Kurtz I (2008) Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:208–25
51. Miller MA, Forni A, Yogaratnam D (2008) Propylene glycol-induced lactic acidosis in a patient receiving continuous infusion pentobarbital. *Ann Pharmacother* 42:1502–6
52. Kang TM (2002) Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 36:1453–6
53. Guitton C, Gabillet L, Latour P, et al (2011) Propofol Infusion syndrome during refractory status epilepticus in a young adult: successful ECMO resuscitation. *Neurocrit Care* 15:139–45
54. Levy B, Mansart A, Bollaert PE, et al (2003) Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism, and organ energetics in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* 29:292–300
55. Donnelly PJ, Walker RM, Racz WJ (1994) Inhibition of mitochondrial respiration in vivo is an early event in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 68:110–8
56. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson RP Jr, et al (2005) Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? *Clin Infect Dis* 40:e113–6
57. Arzallier-Daret S, du Cheyron D (2011) Intoxication par la strychnine en 2011: une menace toujours présente ! *Réanimation* 20:446–51
58. Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, et al (2007) Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Int* 27:901–9
59. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J (2002) Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 359:558–63
60. Warburg O (1956) On the origin of cancer cells. *Science* 123:309–14
61. Friedenbergs AS, Brandoff DE, Schiffman FJ (2007) Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine (Baltimore)* 86:225–32
62. Ruiz JP, Singh AK, Hart P (2011) Type B lactic acidosis secondary to malignancy: case report, review of published cases, insights into pathogenesis, and prospects for therapy. *ScientificWorldJournal* 11:1316–24
63. Manzanares W, Hardy G (2011) Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14:610–7
64. Htyste N, White L, Sandhu G, et al (2011) An extreme and life-threatening case of recurrent D-lactate encephalopathy. *Nephrol Dial Transplant* 26:1432–5