

La lactatémie

C. Ichai

ichai@unice.fr

Service de Réanimation médicochirurgicale. Hôpital Saint-Roch, 5 rue Pierre Dévoluy. Faculté de Médecine de Nice. CHU de Nice, 06006 Nice Cedex 1. France

Conflit d'intérêts: aucun

Points essentiels

- Le lactate provient essentiellement de la réduction du pyruvate lors de la glycolyse.
- La lactatémie, concentration plasmatique de lactate, résulte d'un équilibre entre sa production et son élimination, mais elle n'est pas forcément corrélée à son métabolisme global.
- L'hyperlactatémie et surtout la persistance d'une hyperlactatémie au cours d'un état de choc est un bon marqueur de mauvais pronostic en réanimation.
- L'hyperlactatémie n'est pas synonyme d'hypoxie tissulaire ou de métabolisme anaérobie.
- L'hyperlactatémie peut s'observer en cas d'accélération de la glycolyse, indépendamment d'une hypoxie tissulaire.
- La surveillance de la décroissance d'une hyperlactatémie au cours des états de choc doit faire partie de la prise en charge des états de choc.
- L'hyperlactatémie n'est pas forcément associée à une acidose métabolique.
- Le lactate n'est pas un déchet toxique, mais au contraire un substrat énergétique majeur de nombreux organes.

- L'administration exogène de lactate sous forme de lactate de sodium semble améliorer la fonction cardiaque en cas de dysfonction myocardique et le fonctionnement cérébral en cas de lésions cérébrales.

Introduction

L'hyperlactatémie est depuis longtemps liée à la notion de déchet métabolique toxique, d'acidose lactique, et d'hypoxie tissulaire. Toutes ces associations profondément ancrées dans nos esprits sont le plus souvent erronées. Si l'hyperlactatémie reste un bon signal d'alarme de crise énergétique et de mauvais pronostic, elle est aussi le témoin d'une adaptation métabolique. Dans certaines situations physiologiques et pathologiques le lactate est un réel substrat énergétique.

1. Métabolisme du lactate

Découvert en 1780, le lactate existe sous 2 formes d'isomères L et D. Métabolite physiologique ubiquitaire, il est présent dans l'organisme sous la seule forme lévogyre (L-lactate), et est métabolisé chez l'homme grâce à l'enzyme lactico-déshydrogénase (LDH) (1-3). L'isomère dextrogyre (D-lactate) n'est pas métabolisé, car non reconnu par la LDH humaine. Spécifique des bactéries, le D-lactate est parfois présent en cas de pullulation microbienne intestinale pathologique ou dans le LCR. Il est éliminé par voie urinaire.

1.1 Voies métaboliques du lactate

Le lactate est un hydrate de carbone composé de 3 carbones, équivalent donc à un demi-glucose. Il est produit dans le cytosol à partir du pyruvate (1, 2). L'interconversion pyruvate-lactate est régulée par la LDH selon la réaction suivante :

Pyruvate + NADH+H⁺ \rightleftharpoons Lactate + NAD. Selon la loi d'action de masse : [Lactate] = K × [Pyruvate] × [NADH]/NAD + H⁺. Cette réaction d'oxydo-réduction est proche de l'équilibre, K étant la constante d'équilibre. En situation physiologique, le rapport lactate/pyruvate (L/P) qui est un bon marqueur du potentiel redox cytosolique, est < 10. Toute augmentation de chacun des 3 paramètres de cette équation favorise la réduction du pyruvate en lactate.

- *Le pyruvate* est issu principalement de la glycolyse produite au niveau cytosolique (**figure 1**). Le flux glycolytique est finement régulé par 3 enzymes : l'héxokinase (HK) indispensable à l'entrée du glucose dans la voie grâce à sa phosphorylation en glucose 6-phosphate, la phosphofructokinase (PFK) qui catalyse la fructose 6-phosphate en fructose 1,6-biphosphate, et la pyruvate kinase (PK) qui métabolise la phosphoénolpyruvate en pyruvate. Ces 3 enzymes sont soumises à une régulation allostérique avec inhibition lors de

l'accumulation de leur produit respectif. La PFK et la PK sont également inhibées de façon allostérique par l'acidose et la baisse du rapport ATP/ADP, et inversement. La voie métabolique essentielle du pyruvate en situation aérobie est celle de l'oxydation phosphorylante intra-mitochondriale. Après avoir traversé la membrane mitochondriale, le pyruvate est oxydé en acétylcoenzyme A (acétylCoA) grâce à la pyruvate déshydrogénase (PDH) pour rejoindre le cycle de Krebs. La réaction finale aboutit à la production de 36 molécules d'ATP, du CO₂, et de l'eau grâce aux équivalents réduits qui ont rejoint la chaîne respiratoire. Le pyruvate peut suivre d'autres voies métaboliques qui sont normalement accessoires : production d'alanine par transamination intra-cytosolique (réversible), production d'oxaloacétate par décarboxylation intra-mitochondriale. Au niveau du foie et accessoirement du rein, le pyruvate peut aussi rejoindre la néoglucogénèse.

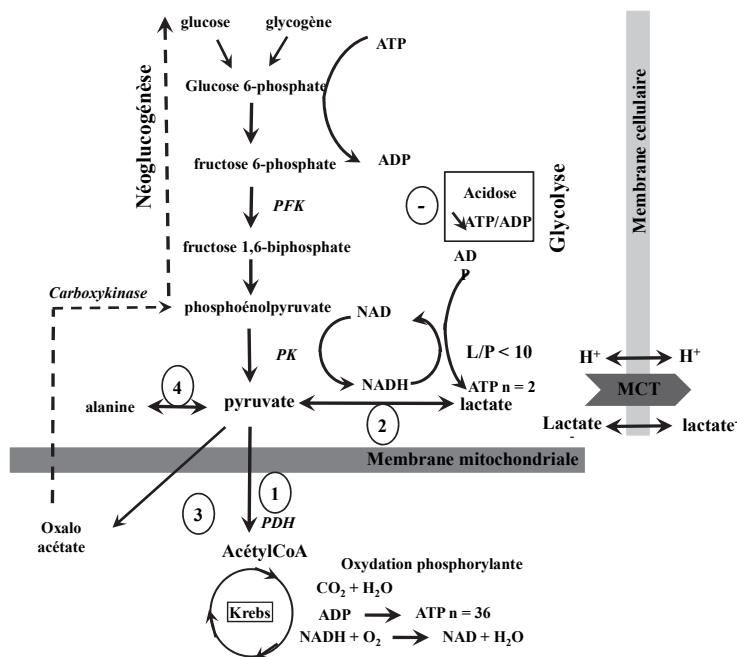


Figure 1

Figure 1. La glycolyse et le métabolisme du pyruvate-lactate

Les étapes cytosoliques de la glycolyse conduisent à la production de pyruvate, métabolite intermédiaire essentiel. En présence d'oxygène, la majorité du pyruvate entre dans la mitochondrie pour rejoindre le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante avec au final la production de 36 molécules d'ATP (1). La réduction cytosolique du pyruvate aboutit à la formation de lactate sous l'effet de la lactico-déshydrogénase (2). Les 2 autres voies métaboliques accessoires du pyruvate sont la décarboxylation intramitochondriale (3) et la transamination intracytosolique (4).

PFK : phosphofruktokinase; PK : pyruvate kinase; PDH : pyruvate déshydrogénase, MCT : monocarboxylate transporter

- Le rapport $NADH-H^+/NAD$ représente le potentiel redox intracytosolique. En présence d'oxygène (O₂), le NADH issu de la glycolyse est utilisé dans la mitochondrie lors de

l'oxydation phosphorylante. Ceci permet la production d'ATP et la resynthèse de NAD, indispensable à la pérennisation de la glycolyse. En l'absence d'O₂, seule la réduction du pyruvate en lactate permet la réoxydation du NADH en NAD et fait perdurer la glycolyse. Ainsi, bien que peu rentable sur un plan énergétique puisqu'elle ne produit que 2 molécules d'ATP, la production de lactate est la seule voie énergétique possible dans cette situation.

- *La concentration en [H⁺]* joue un rôle complexe puisqu'elle favorise la production de lactate à partir du pyruvate, mais elle freine simultanément la production de pyruvate en inhibant la PFK.

Au total, l'acétylCoA est le métabolite où se rejoignent l'oxydation des hydrates de carbone et des lipides (β-oxydation) pour entrer dans le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante. Le pyruvate est l'intermédiaire métabolique obligatoire pour entrer dans ce cycle de Krebs quel que soit l'hydrate de carbone initial oxydé (glucose, lactate). Tout ce qui augmente la production de pyruvate (accélération de la glycolyse, freinage du cycle de Krebs) aura pour conséquence une élévation de production de lactate. Ainsi, le lactate se positionne comme un cul-de-sac métabolique, et sa consommation ne peut se faire qu'en étant à nouveau oxydé en pyruvate ou en rejoignant la néoglucogenèse. En l'absence d'oxydation phosphorylante, (hypoxie ou tissus dépourvus de mitochondries), la seule façon de produire de l'ATP et de pérenniser la glycolyse est de régénérer le NAD grâce à la production de lactate (1, 4). Bien que peu rentable sur un plan énergétique, cette voie métabolique représente la seule possible pour les tissus sans mitochondrie, ou pour ceux en situation de crise énergétique.

1. 2 Renouvellement ou "*turn-over*" du lactate

Chez un adulte, la lactatémie basale reste stable aux alentours de 0,5-1,5 mmol/L. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 10 minutes (1, 2). Cette concentration représente la résultante de l'équilibre entre production et élimination de l'organisme à un instant donné. Il est capital de distinguer ce renouvellement ou *turn-over*, de la seule lactatémie. Ainsi, une lactatémie normale peut s'accompagner d'un *turn-over* très accéléré, alors qu'un *turn-over* de lactate normal peut s'associer à une hyperlactatémie importante du fait d'un déséquilibre entre production et consommation (1).

Chez un adulte de 70 kg en situation basale, la production de lactate est de 1300 à 1500 mmol/jour dont 50 % vient de la glycolyse, et l'autre moitié des acides aminés et du glycogène. La majorité du lactate est classiquement produit par les organes qui fonctionnent physiologiquement en anaérobiose, c'est à dire les globules rouges, le cerveau, l'intestin et les

muscles: ce sont les classiques organes "producteurs". Cette production est normalement compensée par une consommation du même ordre de grandeur, 80 % par oxydation et 20 % par synthèse de glucose (néoglucogenèse) (1). Le foie est l'organe principal impliqué dans l'élimination de 70 % du lactate. Seules les atteintes de fonction hépatique sévères ou des altérations importantes du débit hépatique diminuent la clairance du lactate et peuvent conduire à une hyperlactatémie. De plus, le seuil de saturation du système enzymatique hépatique de métabolisation du lactate atteint un plateau au-delà d'une concentration de lactate de 5 mmol/L. Physiologiquement, le rein joue un rôle accessoire dans l'élimination du lactate qui est normalement totalement réabsorbé au niveau tubulaire. En revanche, dans certaines situations pathologiques comme l'anhépatie, le rein peut éliminer et métaboliser plus de 30 % du lactate produit.

La distinction des organes entre "producteurs" et "consommateurs" est en fait complexe et artificielle, puisqu'elle peut varier au sein même d'un organe et selon les conditions métaboliques (3). Ainsi, le rein peut participer à l'épuration du lactate grâce à la néoglucogenèse effectuée par les cellules proximales du cortex. Néanmoins, la médullaire rénale fonctionne physiologiquement en anaérobiose et produit donc du lactate. Le muscle squelettique, habituellement producteur de lactate, peut devenir consommateur en cas de demande énergétique augmentée au cours de l'exercice physique. Le cerveau peut aussi devenir utilisateur de lactate (4).

2 Hyperlactatémie : marqueur de mauvais pronostic, mais aussi d'adaptation métabolique

De nombreux travaux confirment l'association entre hyperlactatémie et mauvais pronostic des patients. L'hyperlactatémie à l'admission est un facteur indépendant de morbi-mortalité chez les patients tout-venant de réanimation, en sepsis sévère ou choc septique, traumatiques ou chirurgicaux (5-7). Sur un collectif de 7155 patients de réanimation, Nichol *et al* (5) ont montré qu'une hyperlactatémie même modérée ($> 0,75$ mmol/L) était associée à une surmortalité. Chez des patients septiques, une hyperlactatémie à l'admission > 4 mmol/L multiplie par 6 le risque de décès, alors qu'un seuil inférieur a peu d'impact sur le pronostic. Plus que la valeur initiale, la durée de l'hyperlactatémie et sa normalisation représentent un paramètre pronostique encore plus fiable (5, 8-10). Une étude récente rétrospective multicentrique confirme l'association entre hyperlactatémie prolongée et surmortalité en réanimation (5). La littérature montre bien que la persistance d'une hyperlactatémie chez des

patients septiques et traumatisés représente un bon indicateur de morbi-mortalité. Arnold et al (9) ont montré sur 166 patients en sepsis sévère, qu'une normalisation ou une décroissance de la lactatémie d'au moins 10 % en 6 heures était un facteur indépendant de survie (OR = 4,9 [1,5-15,9]). Ainsi, les études les plus récentes soulignent l'intérêt de la surveillance de la décroissance de lactatémie pour évaluer l'efficacité du traitement dans les états de choc. C'est à partir de ces résultats qu'est né le concept de l'objectif thérapeutique guidé sur la clairance du lactate, le "*lactate clearance goal-directed therapy*" (11, 12). En fait, il s'agit d'un abus de langage, car ce n'est pas la clairance qui est mesurée, mais une décroissance dans le temps. Une première étude randomisée contrôlée a comparé l'impact d'une prise en charge basée sur la saturation veineuse centrale en O₂ (SvcO₂) à celle basée sur la SvcO₂ associée la décroissance lactatémique chez des patients en sepsis sévère/choc septique pendant les 72 premières heures du sepsis (11). Les auteurs ont montré que les traitements administrés étaient comparables dans les 2 groupes avec des objectifs atteints dans les mêmes proportions, aboutissant à une mortalité hospitalière comparable dans les 2 groupes. Les conclusions de cette étude sont difficiles à interpréter puisque la surveillance de la lactatémie n'a pas engendré de modification de traitement. Jansen et al. (12) ont aussi comparé les effets d'un traitement guidé sur la SvcO₂ exclusif par rapport à traitement incluant le monitoring de la lactatémie sur les 8 premières heures d'un sepsis sévère/choc septique. Dans les 2 groupes les objectifs thérapeutiques étaient les mêmes en accord avec les recommandations habituelles. Dans le groupe lactatémie, l'objectif était une décroissance de plus de 20 % en 2 heures. La survie intrahospitalière étaient plus importante dans le groupe lactate, sans atteindre le seuil de significativité (p = 0,076) et l'obtention des objectifs lactatémiques était associé à une amélioration de la survie (HR = 0,61 [0,43-0,87], p = 0,0006). Le groupe lactatémie recevait plus de remplissage vasculaire et plus de vasodilatateurs dans les 8 premières heures de traitement. Cependant, l'interprétation de ces résultats est aussi difficile, car l'évolution de la lactatémie était comparable dans les 2 groupes. Ces données conduisent à recommander le dosage répété de lactate dans le sang dans les états de choc, à la fois pour évaluer la gravité des patients, mais aussi leur évolution et l'efficacité de la prise en charge (13-15). Une étude récente randomisée contrôlée en aveugle a montré que la mortalité de patients septiques était plus élevée lorsque l'objectif de ScvO₂ > 70 % était atteint sans décroissance de lactatémie \geq 10 % en 6 heures par rapport à ceux pour lesquels les 2 objectifs ScvO₂ et décroissance lactatémique étaient atteints (41 % vs 8 %), malgré des traitements comparables (16). Les mêmes auteurs ont aussi évalué la cinétique de la lactatémie chez des

patients en sepsis sévère/choc septique et sa valeur pronostique (17). Cent quatre-vingt-sept patients étaient inclus et bénéficiaient d'une mesure de lactatémie toutes les 2 heures pendant 6 heures. Le taux de survie était de 76,5 % et 36 % des patients normalisaient leur lactatémie. La normalisation de la lactatémie était le meilleur facteur pronostique de survie (OR = 5,2 [1,7-15,8]) suivi d'une décroissance de 50 % en 6 heures (OR = 4 [1,6-10]). La décroissance de lactatémie de plus de 10 % en 6 heures n'était pas un facteur prédictif de mortalité. Au total, la cinétique de décroissance de la lactatémie au cours des états de choc qui doit tenir compte de l'importance et du délai de variation de lactatémie, est un excellent signal d'alarme d'un traitement insuffisant ou inefficace qui ne doit pas être opposé à la surveillance de la $SvcO_2$, mais qui doit lui être associé (13, 18, 19). Il reste actuellement à déterminer le seuil et le délai optimum de décroissance de lactatémie ayant la meilleure valeur pronostique clinique.

Cependant, toutes ces études ne permettent pas de montrer un lien de causalité entre hyperlactatémie et surmortalité. Même si l'hyperlactatémie reste un indicateur et un signe d'alerte indiscutable, le lactate n'est pas responsable de la surmortalité. C'est un métabolite physiologique, dénué de toute toxicité et dont la production accrue témoigne aussi d'une réponse métabolique adaptée aux situations de crise énergétique. Plusieurs études récentes supportent le fait que l'hyperlactatémie ou mieux encore l'accélération du turn-over de lactate représentent une défense métabolique (8, 9, 20). Chez des patients septiques de réanimation, Levraut et al. (8, 21) ont évalué le renouvellement de lactate par un test d'hyperlactatémie. Leurs résultats montrent qu'à hyperlactatémie équivalente, les survivants étaient ceux qui avaient un turn-over du lactate accéléré, caractérisé par une production et une élimination accrue comparée aux non survivants. Une autre étude rétrospective plus récente incluant 100 patients en état de choc d'étiologie variée, montre que les patients capables d'augmenter leur lactatémie lors de l'administration d'adrénaline avaient une survie supérieure à ceux qui gardaient une lactatémie stable (20). Ces résultats soutiennent l'hypothèse de l'hyperlactatémie comme réponse métabolique nécessaire en situation de déséquilibre énergétique. Le lactate, substrat de secours idéal, permettra une économie de glucose qui sera alors utilisé par les cellules ou organes en anaérobie (cf. infra). L'impossibilité de produire du lactate pour couvrir les besoins traduit alors la gravité de la situation.

3. Grandes causes d'hyperlactatémie

3.1 Lactate et hypoxie tissulaire

La production de lactate à partir de la glycolyse est un phénomène purement anaérobie. C'est la seule voie possible en l'absence d'O₂. Ce sont ces données biochimiques qui ont conduit à établir un lien systématique entre hyperlactatémie et hypoxie (ou déficit énergétique) (1). Ce lien est si ancré dans nos esprits qu'il a conduit à une classification des acidoses lactiques en fonction du défaut ou non d'O₂. Cependant, cette relation est loin d'être toujours vraie, car indépendamment des variations d'O₂, toute production accrue de pyruvate entraîne simultanément une production accrue de lactate selon la constante d'équilibre. Dans ces situations, le rapport L/P, témoin du potentiel redox cytosolique reste ≤ 10 . L'élévation de L/P au-delà de cette valeur est le seul témoin fiable d'un métabolisme anaérobie ou d'un déficit énergétique (1). L'absence de relation linéaire entre lactatémie et rapport L/P est bien illustrée dans une étude qui compare ces paramètres au cours de différents types d'états de choc (22). Dans ce travail, les chocs septiques réfractaires se présentaient avec une hyperlactatémie très élevée et un rapport L/P modérément élevé, alors que les chocs cardiogéniques s'associaient à une hyperlactatémie modérée, mais un rapport L/P très élevé. Plusieurs autres études plaident contre le lien obligatoire entre hyperlactatémie et hypoxie tissulaire (22-24). Chez le lapin, la baisse du débit cardiaque induit des modifications métaboliques différentes selon la cause d'hypodébit. Pour une augmentation comparable de transport d'O₂ (DO₂), de consommation d'O₂ (VO₂), et de PO₂ tissulaire, la lactatémie était plus élevée chez les lapins septiques que ceux dont la baisse du débit cardiaque était induite par une inflation de ballonnet dans le ventricule. De plus, les traitements qui augmentent la DO₂ n'ont pas d'effet sur la lactatémie et inversement les traitements qui diminuent la lactatémie, comme le dichloroacétate, n'ont aucun effet sur l'oxygénation (25). L'absence de corrélation entre atteinte de la macrocirculation et hyperlactatémie est bien démontrée (26-28), alors qu'il semble qu'il y a un lien plus étroit entre microcirculation et lactatémie (28). Ainsi, l'hyperlactatémie sans hypoxie est bien réelle. Elle résulte le plus souvent de plusieurs mécanismes qui aboutissent à une hyperproduction et/ou un défaut d'élimination du lactate (1, 2, 8, 21, 23). Ce phénomène est bien illustré au cours du sepsis.

3. 2 Hyperlactatémie et surproduction de lactate

Le sepsis se caractérise par une augmentation de l'utilisation du glucose associée à une baisse des réserves musculaires en glycogène et une augmentation de recaptation du glucose par le muscle. Ces modifications s'associent à une accélération du flux glycolytique qui peut résulter de modifications d'activités enzymatiques impliquées dans la glycolyse et/ou d'une

médiation par les cytokines. Dans cette situation, l'accélération de la glycolyse se fait de façon totalement indépendante de l'apport d'O₂ et aboutit à une surproduction de pyruvate, donc de lactate. L'accumulation de pyruvate peut aussi résulter d'une baisse de l'activité de la pyruvate déshydrogénase (PDH) qui est l'enzyme qui autorise la conversion du pyruvate en acétylCoA et donc son entrée dans le cycle de Krebs. Chez le rat septique, la forme inactive de la PDH est augmentée, conduisant à l'accumulation de pyruvate et donc de lactate. Par ailleurs, au cours du sepsis, certains organes comme le poumon, habituellement consommateurs de lactate peuvent devenir producteurs de lactate et ainsi participer à l'hyperlactatémie (3).

3. 3 Hyperlactatémie et baisse de clairance du lactate

Seules les atteintes hépatiques sévères peuvent induire une hyperlactatémie importante. Néanmoins, pour un degré d'insuffisance hépatique comparable, l'hyperlactatémie est beaucoup plus marquée au cours du sepsis. Chez des patients septiques stables hémodynamiquement, l'hyperlactatémie semble plus en rapport avec une altération de la clairance du lactate qu'avec sa surproduction (8). Cette perturbation pourrait résulter d'une baisse du débit hépatique et/ou d'une altération des fonctions métaboliques hépatiques.

3. 4 Hyperlactatémie et compartimentation intracellulaire de l'énergie

La cellule n'est pas une structure uniforme dans laquelle les échanges d'énergie et de substrats sont identiques à tous les niveaux. Il existe une vraie compartimentation intracellulaire (29). Des études expérimentales ont montré l'existence d'une canalisation de la glycolyse au niveau de la membrane cellulaire (30). Cette glycolyse membranaire est fonctionnellement isolée de telle sorte que le pyruvate produit ne diffuse pas dans le cytoplasme, mais conduit à la formation de lactate qui sera exporté hors de la cellule par des transporteurs spécifiques, les monocarboxylates (MCT). La glycolyse membranaire et le fonctionnement de la pompe Na-K-ATPase membranaire sont étroitement liés. En effet, seul l'ATP issu de la glycolyse de ce canal autorise le fonctionnement de cette pompe (**figure 2**). On comprend alors aisément que cette production de lactate est asservie à l'activité de la pompe à Na-K-ATPase, mais totalement indépendante de l'oxygène (30). Ce lien est clairement montré en clinique (20, 31). Dans une étude incluant 14 patients en choc septique, Lévy *et al* (31) ont montré que les concentrations musculaires de lactate diminuaient significativement lorsque le muscle était en présence d'ouabaine, inhibiteur de la pompe à Na-

K-ATPase. L'absence d'implication de l'oxygène dans ce travail était supportée par l'absence de variation concomitante de PO_2 musculaire et des rapports L/P musculaire et plasmatique.

Une interaction entre glycolyse cytoplasmique et hémokinase peut s'observer dans certaines situations comme le cancer ou l'exercice musculaire. La première étape de la glycolyse qui transforme le glucose en glucose 6-P est étroitement régulée grâce à l'hémokinase. Toute augmentation excessive de glucose 6-P inhibe l'hémokinase, ce qui permet de prévenir l'emballement de la glycolyse et la consommation excessive d'ATP. En cas de cancer, l'hémokinase habituellement cytoplasmique, peut se lier à la membrane mitochondriale externe au niveau d'un canal appelé porine. Cette liaison anormale modifie la structure de l'hémokinase qui devient insensible au glucose 6-P et ne permet plus de régulation. L'absence d'autorégulation de cette étape conduit à une surproduction de pyruvate et de lactate, encore indépendamment de toute variation d'oxygène.

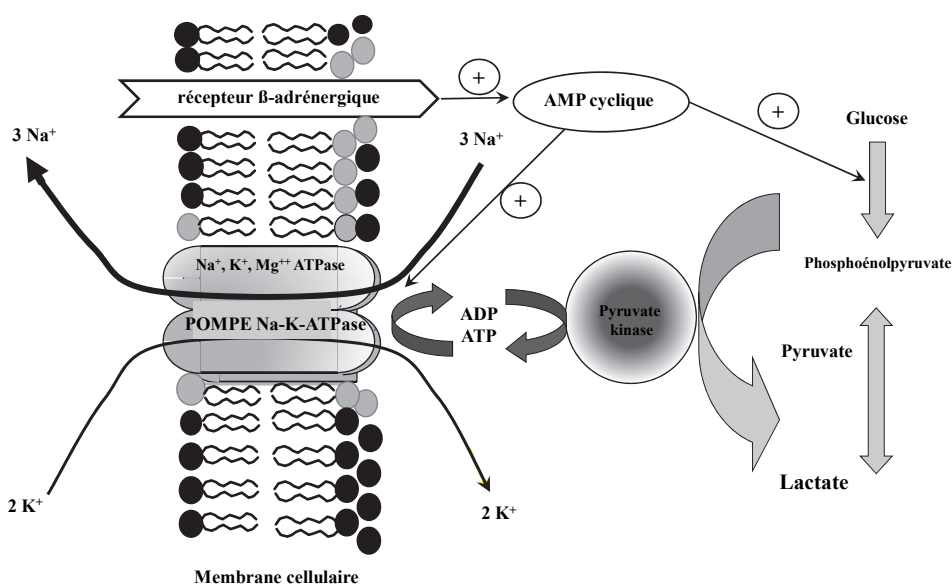


Figure 2

Figure 2. Le couplage ATP glycolytique-lactate et pompe membranaire à Na-K-ATPase

Seul l'ATP provenant de la glycolyse avec production cytosolique de lactate permet le fonctionnement de la pompe à Na-K-ATPase membranaire. C'est par ce phénomène que les catécholamines, en stimulant les récepteurs β -adrénériques activent la production d'AMP cyclique qui va induire une accélération de la glycolyse et de la pompe à Na-K-ATPase membranaire. Tout ceci explique l'élévation de lactatémie observée lors de l'utilisation de catécholamines.

Au total : au cours du sepsis, l'hyperlactatémie résulte le plus souvent à la fois d'une surproduction et d'un défaut d'élimination (2, 23). Elle est par ailleurs accentuée par l'utilisation de médicaments tels que les catécholamines qui stimulent la pompe à Na-K-

ATPase. En revanche, si l'hyperlactatémie est très importante ou si elle continue à s'aggraver chez un patient instable (hypovolémie, hypokinésie), la contribution d'une hypoxie tissulaire reste probable. La persistance d'une hyperlactatémie sévère dans ce contexte garde toute sa valeur de mauvais pronostic. Mais l'incapacité du patient à produire du lactate est tout aussi péjorative.

4. Lactate et acidose

L'association hyperlactatémie et acidose est aussi fortement ancrée dans nos esprits. En fait, ce lien n'est pas automatique. La production de lactate est en fait consommatrice de protons, car la transformation de pyruvate en lactate est une réaction de réduction pendant laquelle le NADH^+ est réduit en NAD^+ . C'est en fait l'hydrolyse de l'ATP qui est responsable de la production de protons (2, 23). Par ailleurs, l'acide lactique est un acide fort dont le pK est de 3,9. Ainsi, à pH plasmatique il est complètement dissocié et donc il ne peut pas y avoir dans le plasma d'acide lactique. Le lactate va exister sous forme de sel, l'anion étant le lactate⁻. C'est en diminuant la différence des ions forts (strong ion difference, SID) qu'il est susceptible de faire baisser le pH en générant des protons (2). Cependant, comme le lactate est un anion métabolisable, il disparaît du plasma par oxydation ou métabolisation cellulaire, et le SID va se normaliser ainsi que le pH. Il faudrait donc ne plus parler d'acidose lactique, mais plutôt d'acidose avec hyperlactatémie. L'absence de lien automatique entre acidose et hyperlactatémie est encore plus frappante lors de l'administration exogène de sel de lactate, tel que le lactate de sodium. Dans ces situations, la solution est dissociée dans le plasma sous forme lactate⁻ et Na^+ . Alors que l'anion lactate⁻ est métabolisé dans la cellule, le cation Na^+ reste dans le plasma, ce qui augmente le SID et aboutit à un effet alcalinisant (32, 33).

5. Le lactate : médicament du futur?

Le rôle du lactate dans le métabolisme énergétique est en fait complexe, conditionné par les besoins de chaque organe (ou cellule) dans différentes situations. Grâce à son recyclage, le lactate joue le rôle de navette permettant les échanges énergétiques intra- et inter-organes. Les fameux cycles lactate-glucose de Cori, ou glucose-lactate-alanine de Felig sont indispensables, puisqu'ils permettent à certains organes de couvrir les besoins métaboliques de ceux qui en sont incapables. Ainsi, même s'il y a des organes ou cellules qui travaillent en anaérobie, le métabolisme global de l'organisme ne peut qu'être aérobie. Dans cette réflexion,

le lactate n'est pas un déchet inutile ou toxique, mais au contraire un substrat indispensable (1-3).

5. 1 Le lactate : substrat énergétique en physiologie

En se comportant comme une navette carbone, le lactate est un réel substrat énergétique obligatoire ou préférentiel dans certaines situations. Le cycle lactate-glucose de Cori est la preuve la plus connue du rôle de substrat énergétique du lactate (1, 2). Ce cycle est la seule façon pour les organes dépourvus de mitochondries de produire de l'ATP. La meilleure illustration est celle des hématies pour lesquelles la glycolyse ne peut s'effectuer que dans le cytosol de façon anaérobie, le métabolite final étant le lactate qui permet de pérenniser la glycolyse et de produire de l'ATP. Le foie, organe totalement aérobie va resynthétiser du glucose à partir du lactate libéré par les globules rouges, grâce à l'ATP issu de la β -oxydation des lipides. Le rendement énergétique est certes médiocre (production de 2 ATP dans les hématies *vs* consommation de 6 ATP dans le foie), mais reste le seul possible.

Le lactate représente aussi une source d'hydrate de carbone indispensable lors de l'exercice musculaire intense (1). Dans cette situation, le muscle qui augmente ses besoins énergétiques, accélère sa glycolyse et libère de grandes quantités de lactate. Celui-ci rejoint le cycle de Cori et sera métabolisé en glucose ou en pyruvate par métabolisme aérobie par le foie ou par d'autres muscles dont l'activité est faible. C'est le système de navette interorgane (23). Ainsi, selon son activité, le muscle peut être producteur ou consommateur de lactate. Plusieurs études expérimentales ont confirmé que le muscle squelettique isolé était capable de consommer du lactate apporté de façon exogène. L'oxydation du lactate s'associe alors à une baisse de l'oxydation du glucose, possible économie de substrat énergétique destiné à être utilisé par d'autres organes ou tissus. Le lactate apparaît donc comme un métabolite intermédiaire susceptible d'être rapidement échangé entre différents organes pour un apport rapide d'énergie.

5. 2 Le lactate de sodium en pathologie

L'intérêt du lactate en tant que substrat énergétique en situation pathologique est largement suggéré dans les situations avec crise énergétique comme l'ischémie-reperfusion ou le choc septique, et sur certains organes tels que le cœur et le cerveau (3, 34, 35). Les données biochimiques permettent théoriquement de facilement positionner le lactate comme un substrat énergétique préférentiel dans ces situations. Lors d'une ischémie (ou hypoxie), la

glycolyse va favoriser la production de lactate au détriment du cycle de Krebs dont l'accès est bloqué. En même temps, le rapport ATP/ADP s'effondre. La reperfusion va se produire dans une cellule pauvre en ATP, donc la reprise immédiate de la glycolyse avec oxydation phosphorylante n'est pas possible (**figure 3**). En effet, la première étape de phosphorylation du glucose en glucose 6-P, indispensable pour l'entrée du glucose dans la glycolyse, ne peut pas débiter à cause de la pauvreté de la cellule en ATP. L'oxygène qui ne peut pas être utilisé pour le cycle de Krebs va induire la production d'espèces réactives oxygénées (ROS), responsable d'un stress oxydant. Seul le lactate, hydrate de carbone accumulé lors de l'ischémie, peut se réoxyder rapidement sans ATP pour donner du pyruvate et promouvoir ainsi l'oxydation phosphorylante et la recharge cellulaire en ATP. Cette étape intermédiaire permet de passer un cap en présence d'oxygène en attendant la possibilité de faire redémarrer le métabolisme du glucose.

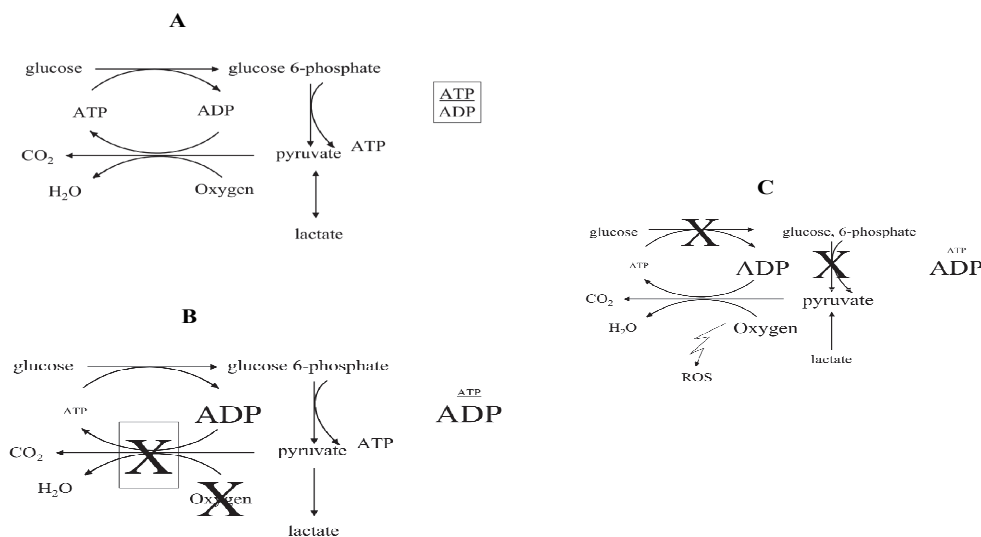


Figure 3

Figure 3. Rôle du lactate dans les situations d'ischémie-reperfusion

A. En présence d'oxygène, la production d'ATP résulte de la glycolyse suivie du cycle de Krebs et de l'oxydation phosphorylante. Cette voie, en particulier la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate par l'hexokinase, n'est pas limitée puisque la cellule est riche en ATP.

B. En situation d'ischémie (ou hypoxie), l'entrée au cycle de Krebs est bloquée et l'oxydation phosphorylante est impossible. La seule issue métabolique est la réduction du pyruvate en lactate, qui s'associe à une baisse du rapport ATP/ADP.

C. Lors de la reperfusion, la première étape de glycolyse (phosphorylation de glucose) ne peut pas démarrer au début, car l'hexokinase ne dispose pas des quantités d'ATP qui lui sont nécessaires. En revanche, le lactate peut être immédiatement réoxydé en pyruvate et rentrer dans le cycle de Krebs, et permettre l'utilisation de l'oxygène en limitant la production d'espèces réactives oxygénées (ROS).

Lactate et myocarde

En situation basale, le cœur a un fonctionnement oxydatif qui repose pour 60 à 90 % sur la β -oxydation des acides gras (36). Lorsque la consommation myocardique d'oxygène (VO_2) augmente (tachycardie, sepsis) ou que le transport en O_2 diminue (anémie, état de choc, infarctus), le métabolisme myocardique est dévié de l'oxydation des acides gras vers celle des hydrates de carbone, métabolisme plus rentable sur un plan énergétique (36). Le lactate devient alors une source énergétique préférentielle (23). Expérimentalement, l'inhibition de production de lactate altère la contractilité myocardique sur des modèles de choc septique endotoxinique ou de choc hémorragique (34). En clinique, l'administration en postopératoire de chirurgie cardiaque de lactate de sodium hypertonique augmente significativement l'index cardiaque (32, 37). Comparé au sérum salé hypertonique, le lactate de sodium améliore également l'extraction d' O_2 (32). Comparé au Ringer-Lactate, il permet de réduire les apports liquidiens et de négativer la balance hydrique postopératoires (37). Des résultats comparables ont été mis en évidence récemment dans l'insuffisance cardiaque aiguë (38).

Lactate et cerveau

Pendant de nombreuses années, il a été admis que le glucose était le seul substrat énergétique utilisable par le cerveau. Des données expérimentales et cliniques apportent de nombreux arguments contre cette hypothèse, suggérant largement que le lactate est un substrat possible et même parfois obligatoire pour le cerveau en situation de crise énergétique. A partir de données expérimentales, P Magistretti *et al* ont développé le concept du "couplage d'activité astrocytes-neurones" dont le fonctionnement repose sur l'existence du système navette cellule-cellule du lactate (39). Dans ce concept, la cellule intelligente est l'astrocyte qui détecte l'activité synaptique du neurone et transmet aux capillaires pour assurer le couplage énergétique entre sang et neurones. En jouant le rôle de navette, le lactate assure les besoins énergétiques de la façon suivante : l'activation des neurones libère du glutamate dans la fente synaptique; ce dernier doit être rapidement recapté par les astrocytes grâce à un cotransporteur glutamate-sodium qui fait entrer 3 sodium dans l'astrocytes; cette entrée active à son tour la pompe Na-K-ATPase pour expulser le sodium et équilibrer les charges; la production d'ATP glycolytique permet le fonctionnement de cette pompe avec production simultanée de lactate et permet la synthèse de glutamine qui sera recaptée par les neurones. Le lactate issu de la glycolyse de l'astrocyte est alors recapté par les neurones pour être oxydé

en pyruvate et rejoindre le cycle de Krebs. L'énergie nécessaire à l'activation des neurones est alors apportée grâce à l'ATP de l'oxydation phosphorylante. Des transporteurs MCT du lactate facilitent les échanges entre ces cellules, MCT 1 pour la sortie du lactate des astrocytes, MCT 2 pour son entrée dans les neurones. Au total, dans ce couplage neurone-astrocyte, la première partie de la glycolyse se produit dans l'astrocyte sans O₂, alors que l'oxydation du lactate et la phosphorylation oxydative se produisent dans les neurones en présence d'O₂.

Le métabolisme du glucose et du lactate a été évalué au niveau de l'hippocampe cérébral de rats soumis à une période d'ischémie suivie d'une période de reperfusion (4, 40). Leurs résultats montraient que le lactate permettait une production énergétique satisfaisante lors de la reperfusion (ou réoxygénation), production qui était supérieure à celle obtenue avec du glucose (4). Ceci aboutissait à une meilleure récupération fonctionnelle synaptique exprimée par l'activité électrique de potentiels de membrane. Les mêmes auteurs ont confirmé le rôle majeur des cellules gliales dans la production de lactate lors de l'hypoxie. En bloquant le transport astrocytaire de lactate, ils ont montré que la récupération fonctionnelle synaptique était plus altérée (15 %) et retardée que dans le groupe contrôle (78 %). Ces données associées à d'autres études suggèrent fortement que le lactate est le substrat énergétique nécessaire à la récupération fonctionnelle lors de la reperfusion postischémique. Ainsi, la production anaérobie de lactate par le cerveau en période d'ischémie ou d'hypoxie n'est pas délétère, mais plutôt un moyen de protection ou même de survie (41-44). D'autres études expérimentales ont montré que la perfusion de lactate de sodium sur des modèles de rats traumatisés crâniens graves améliorerait la récupération des fonctions neurologiques cognitives.

Une étude randomisée clinique chez des patients traumatisés crâniens graves a comparé les effets du mannitol versus ceux du lactate de sodium administré à dose équi-osmotique lors des poussées d'hypertension intracrânienne (33). Les résultats montraient que le lactate de sodium était plus efficace que le mannitol pour faire baisser la pression intracrânienne et s'associait à une meilleure récupération neurologique des patients à 1 an. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un effet bénéfique possible du lactate par le biais d'un meilleur apport énergétique au cerveau. Dans une étude randomisée ouverte, les mêmes auteurs ont montré que la perfusion de lactate de sodium pendant les 48 premières d'un traumatisme crânien diminuait de 50 % le nombre de poussées d'hypertension intracrânienne, tout en maintenant une balance hydrique proche de zéro et en négativant la balance chlorée (45). D'autres études réalisées chez des patients présentant une hypoglycémie grave, ont montré que la perfusion

de lactate prévenait la survenue de dysfonction neurologique tout en corrigeant la glycémie (46). Toutes ces études cliniques confirment bien la possibilité pour le cerveau d'utiliser le lactate comme substrat énergétique.

Conclusion

Les connaissances biochimiques montrent bien que la place du lactate dans le métabolisme énergétique est complexe. Il est simpliste et inexact de confondre hyperlactatémie et hypoxie tissulaire, hyperlactatémie et acidose lactique. Du point de vue biochimique, le lactate est un métabolite physiologique totalement dénué de toxicité. Il est une vraie source d'énergie sous forme d'hydrates de carbone qui permettent d'économiser d'autres réserves énergétiques. L'hyperproduction de lactate ne doit pas être interprétée comme responsable d'une élévation de la mortalité, mais plutôt comme un phénomène d'adaptation. L'hyperlactatémie doit se concevoir comme une réponse métabolique énergétique intégrée de tout l'organisme avec hiérarchisation des priorités et redistribution métabolique entre les organes. Il est de nos jours clairement montré que le lactate est un substrat énergétique préférentiellement métabolisé en situation de crise énergétique, en particulier au niveau du cœur et du cerveau. L'administration exogène de lactate sous forme d'une solution de lactate de sodium semble apporter de nombreux bénéfices en termes de fonction myocardique et cérébrale, tout en évitant l'apparition de l'acidose hyperchlorémique et en contrôlant la balance hydrique du patient.

Références

1. Quintard H, Fontaine E, Ichai C, Leverve X. Métabolisme énergétique : de l'organisme à la cellule. In : Ichai C, Quintard H, Orban JC editors. Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement. Paris : Springer; 2011: p 439-452
2. Quintard H, Orban JC, Ichai C. Troubles de l'équilibre acidobasique chez l'adulte. *Encycl Med Chir (Paris-France). Anesthésie-Réanimation.* 36-860-A-50. 2013: 17 p
3. Van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiologica* 2010, 199: 499-508

4. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate is an obligatory aerobic energy substrate for functional recovery after hypoxia: further in vitro validation. *J Neurochem* 1997; 69: 423-6
5. Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010; 14: R25
6. Jansen TC, Van Bommel J, Woodward R, Mulder PG, Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2369-74
7. Mikelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670-7
8. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 705-10
9. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009; 32: 35-9
10. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007; 33: 970-7
11. Jones AE, Shapiro NI, Trezsciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303 : 739-46
12. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 752-61
13. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2013; 3: 12
14. Odom SR, Howell MD, Silva GS, et al. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patient. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 999-1004
15. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm* 2010;7:6

16. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med* 2012; 19: 252-8
17. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest* 2013; 143 : 1548-53
18. Nguyen NB, Dinh VA. Solely targeting "lactatemia" in septic shock resuscitation?: Let's be cautious – it's not so simple. *Chest* 2013;143:1521-3
19. Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, et al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multinational evaluation. *Crit Care* 2011; 15: R229
20. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, et al. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock* 2009; 34: 4-9
21. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1021-6
22. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 114-9
23. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, 2: 339-47
24. James JH, Luchette FA, Mc Carter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354: 505-8
25. Stacpoole PW, Lorenz AC, Thomas RG, Harman EM. Dichloroacetate in the treatment of lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1998; 108: 58-63
26. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, et al. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care* 2013; 28: 538.e9-14
27. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1892-9

28. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognosis value of subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37: 934-8
29. Saks V, Dos Santos P, Gellerich FN, Diolez P. Quantitative studies of enzyme-substrate compartmentation, functional coupling and metabolic channeling in muscle cells. *Mol Cell Biochem* 1998; 184: 291-307
30. James JH, Fang CH, Schranz SJ, Hausselgren PO, Paul RJ, Fischer JE. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest* 1996; 98: 2288-97
31. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺-K⁺-ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 365: 871-5
32. Mustafa I, Leverve XM. Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock* 2002; 18: 306-10
33. Ichai C, Armando G, Orban JC, et al. Sodium-Lactate vs mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 471-9
34. Levy B, Mansart A, Montenmont C, Gibot S, Mallie JP, Lacolley P. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 2007; 33: 495-505
35. Wyss MT, Jolivet R, Buck A, Magistratti PJ, Weber B. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *J Neurosci* 2011, 31: 7477-85
36. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85: 1093-129
37. Leverve XM, Boon C, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Mustafa I. Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1796-1803
38. Nalos M, Leverve XM, Huang SJ, et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomized controlled clinical trial. *Crit Care* 2014, 18: R48
39. Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. Astrocyte-neuron metabolism relationships: for better and for worse. *Trends in Neurosciences* 2011, 34: 76-87

40. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate-activated neurons. *J Neurosci* 1999; 19: 34-9
41. Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci* 2010; 30: 13983-91
42. Cureton EL, Kwan RO, Dozier KC, Sadjadi J, Pal JD, Victorino GP. A different view of lactate in trauma patients: protecting the injured brain. *J Surg Res* 2010; 159: 468-73
43. Gallagher CN, Carpenter KLH, Grice P, et al. The human utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a ¹³C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study. *Brain* 2009; 132: 2839-49
44. Bouzat P, Sala N, Suys T, Zerlauth JB, et al. Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain. *Intensive Care Med* 2014; 40: 412-21
45. Ichai C, Payen JF, Orban JC, et al. Half-molar sodium lactate to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013, 39: 1413-22
46. Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 1994; 343: 16-20.