

Lactatémie en anesthésie-réanimation, physiologie et monitoring

Olivier Collange¹⁻², V Kieffer¹, L Jazaerli¹, Nassim Heshmati¹

¹ Pôle d'Anesthésie, Réanimations Chirurgicales, Samu-Smur, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67 000 Strasbourg, France

² EA 3072 « Mitochondries, Stress Oxydant et Protection Musculaire » Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Université de Strasbourg, France

Correspondant : Olivier Collange (Olivier.collange@chru-strasbourg.fr)

POINTS ESSENTIELS

- Le lactate est actuellement considéré comme un élément majeur du métabolisme énergétique cellulaire.
- En particulier, le lactate joue le rôle de transporteur énergétique au sein de la cellule, entre les cellules et entre les organes.
- Trois mécanismes peuvent concourir à une hyperlactatémie : hypoxie et glycolyse accélérée et baisse de la clairance du lactate.
- La lactatémie est un excellent outil diagnostique, pronostique et thérapeutique.
- La mesure de la lactatémie artérielle et le suivi de sa baisse sont des éléments essentiels à la prise en charge des états de choc septique.
- L'hyperlactatémie n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic d'ischémie mésentérique, 23% des ischémies mésentériques avérées ont une lactatémie normale. Néanmoins, une hyperlactatémie associée à un signe abdominal doit faire évoquer le diagnostic d'ischémie mésentérique.
- La D-lactatémie n'est probablement pas un marqueur spécifique de l'ischémie mésentérique.
- L'administration de lactate exogène sous forme de lactate de sodium semble améliorer la fonction cardiaque et la fonction cérébrale dans diverses situations pathologiques.
- Des outils de monitoring continu de la lactatémie sont en cours d'évaluation.

Dès 1964, Broder et Weil observent que l'excès de lactate est inversement lié à la mortalité des patients en état de choc. Actuellement, la lactatémie donne des indications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques notamment lors des états de choc. Le lactate est un acteur essentiel du métabolisme cellulaire et l'interprétation de la lactatémie est plus complexe qu'il n'y paraît. Une augmentation de la lactatémie n'est pas synonyme d'hypoxie, mais traduit un désordre énergétique potentiellement grave : une crise énergétique à l'échelle de l'organisme.

A. Métabolisme cellulaire : énergie et lactate

1. Métabolisme énergétique cellulaire, pyruvate et lactate

L'adénosine triphosphate (ATP) est la molécule de l'organisme servant au transfert de l'énergie utile aux réactions enzymatiques. L'ATP doit être produite en permanence, car les stocks en ATP dans les cellules ne couvrent les besoins énergétiques de base que pendant quelques minutes. Les cellules utilisent trois voies métaboliques pour transférer l'énergie provenant du catabolisme des molécules pourvoyeuses d'énergie à l'ATP : la glycolyse, le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative. Tous les nutriments (glucides, lipides et protides) contribuent à la formation d'ATP via le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative (**Figures 1 et 2**). D'un point de vue énergétique, la production d'ATP lors de la glycolyse peut être considérée comme mineure lors de l'aérobiose (produisant deux molécules d'ATP, dix-huit fois moins que les étapes mitochondriales). Le glucose est le nutriment à partir duquel la production d'énergie est la plus rapide. Néanmoins, les glucides ne représentent que 1% des stocks énergétiques de notre organisme. Dans des conditions normales, le cerveau utilise les glucides comme principal substrat énergétique alors qu'un grand nombre de tissus (muscles, foie, rein) ne les utilisent que de façon marginale. Physiologiquement, les myocytes produisent l'ATP principalement à partir d'acide gras (60%), de lactate (30%) et accessoirement de glucose (10%). La Figure 1 met en évidence l'interconnexion des trois voies métaboliques pour la production d'énergie. Le pyruvate et le lactate, deux métabolites formés dans le cytosol, jouent un rôle essentiel dans cette interconnexion énergétique. Le pyruvate est en effet le dénominateur commun aux trois voies métaboliques. Le lactate formé à partir du pyruvate sert de transporteur d'énergie à l'intérieur de la cellule (navette intracellulaire), d'une cellule à l'autre (navette intercellulaire) ou d'un organe à l'autre.

2. Métabolisme du lactate

L'hyperlactatémie est généralement perçue comme un marqueur du métabolisme anaérobie, conséquence d'une oxygénation cellulaire défailante. L'état actualisé des connaissances décrit un métabolisme beaucoup plus complexe. La lactatémie reflète, à l'échelle de l'organisme, l'équilibre entre production et utilisation du lactate par les différents organes. Trois mécanismes peuvent concourir à une hyperlactatémie : les deux premiers concernent une augmentation de production (hypoxie et glycolyse accélérée) et le troisième concerne la baisse de la clairance du lactate.

Production

La production journalière de lactate varie entre 1300 à 1600 mmol (estimation par carbone marqué chez un adulte de 70 kg au repos) [1]. En situation physiologique, le lactate est produit par les muscles (25%), le cerveau (20%), l'intestin (10%), la peau (25%) et les érythrocytes (20%) [2]. La demi-vie plasmatique du lactate est d'environ 5-10 minutes [3]. A l'équilibre chez l'adulte, la lactatémie est stable entre 0,5 à 1,5 mmol/L.

Le lactate est formé dans le cytosol: la lactico-déshydrogénase (LDH) réduit le pyruvate en lactate et oxyde le NADH en NAD⁺ (**Figure 3**):



NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide ; coenzyme transporteur d'hydrogène (accepteur d'électron) ;

NAD⁺ = forme oxydée, NADH = forme réduite.

Quatre remarques : (1) cette réaction est réversible, la LDH peut réduire le pyruvate en lactate ou oxyder le lactate en pyruvate ; (2) dans le muscle au repos, la réaction se fait essentiellement dans le sens de la réduction du pyruvate en lactate : il y a 10 fois plus de lactate que de pyruvate dans le cytosol, le rapport lactate/pyruvate est de 10/1 ; (3) la réduction du pyruvate en lactate signifie que le lactate gagne un électron (et un atome H⁺) lors de cette réaction ; (4) la formation de lactate permet ainsi de recycler du NAD⁺, un transporteur de H⁺ essentiel à la glycolyse. Sans recyclage du NADH en NAD⁺, la glycolyse ne pourrait pas avoir lieu.

Utilisation du lactate

Compartimentalisation et navette intracellulaire de lactate

Les cellules comprennent deux compartiments métaboliques distincts. Le compartiment glycolytique est situé au contact de la membrane cellulaire et au niveau du réticulum sarcoplasmique des cellules musculaires striées et cardiaques. La glycolyse y est couplée avec le fonctionnement de la pompe Na/K ATPase et, dans les cellules musculaires striées, avec la pompe Ca²⁺ ATPase. L'ATP produite lors de la glycolyse sert quasi exclusivement au fonctionnement de ces deux types de pompe ATPase. Le pyruvate produit lors de la glycolyse ne diffuse pas dans la cellule, mais est réduit en lactate *in situ*, dans le compartiment glycolytique. En fait, la plus grande partie du pyruvate produit lors de la glycolyse est réduit en lactate par la LDH. Le lactate peut ainsi être considéré comme le métabolite final de la glycolyse [4]. Une fois produit, le lactate peut être soit exporté en dehors de la cellule via des protéines de transport de monocarboxylate (MCTs), soit être transporté dans la même cellule vers le compartiment oxydatif [4]. Dans le compartiment oxydatif -dans le cytosol, au contact des mitochondries-, le lactate peut avoir deux parcours. Premièrement, il peut être réoxydé en pyruvate, lui-même transporté dans la mitochondrie par une pyruvate translocase. Deuxièmement, le lactate peut être directement capté dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie par une MCT spécifique de la mitochondrie. Il y est oxydé en pyruvate par le complexe mitochondrial d'oxydation du lactate (mLOC). Le pyruvate est à son tour transporté vers la matrice mitochondriale et entre dans le cycle de Krebs [5]. Lors d'un effort musculaire, les mitochondries oxyderaient ainsi plus de 80% du lactate formé lors de la glycolyse [6]. Ce schéma modifie sensiblement la place du lactate dans le métabolisme cellulaire. D'un rôle périphérique -le lactate était considéré comme une impasse voire un déchet métabolique-, le lactate est actuellement considéré comme un acteur central et essentiel du métabolisme énergétique.

Transport intercellulaire de lactate : navette astrocyte-neurone

La production d'énergie dans les cellules nerveuses est complexe et utilise une navette de lactate entre les astrocytes et les neurones. La transmission de l'influx neuronal passe par une libération de glutamate au niveau d'une synapse. Le glutamate est rapidement recyclé par l'astrocyte avoisinant. En captant le glutamate, l'astrocyte fait également entrer du Na⁺. Cet afflux de Na⁺ intracytoplasmique active la pompe Na/K ATPase de l'astrocyte et stimule ainsi la glycolyse pour la formation d'ATP [3]. Le pyruvate formé lors de la glycolyse est réduit en lactate qui est à son tour transporté de l'astrocyte vers le neurone où il est utilisé comme substrat énergétique.

Transport inter-organe : néoglucogenèse

Le cycle de Cori décrit le recyclage du lactate en glucose lors de la néoglucogenèse. Alors que toutes les cellules de l'organisme participent à la production de lactate, la néoglucogenèse a lieu principalement dans le foie et dans un moindre degré au niveau du cortex rénal. La LDH musculaire privilégie la production de lactate (avec un rapport estimé à 10 molécules de lactate pour 1 de pyruvate) alors que la LDH hépatique favorise l'oxydation du lactate en pyruvate [7]. Dans le foie, le pyruvate est transformé en glucose en empruntant le parcours inverse de celui de la glycolyse (trois réactions enzymatiques sont néanmoins spécifiques de la néoglucogenèse). A priori, la néoglucogenèse n'est pas un processus efficace sur le plan énergétique. En effet, la glycolyse produit 2 molécules d'ATP lors de la transformation du glucose en lactate alors que la néoglucogenèse consomme 6 molécules d'ATP pour produire du glucose à partir du lactate. Le cycle de Cori coûte globalement 4 ATP à l'organisme. Néanmoins, ce procédé permet de recycler une partie du glucose consommé lors de la glycolyse en utilisant l'énergie fournie par β -oxydation des acides gras au niveau hépatique. Ce transfert d'énergie des acides gras vers la voie du glucose semble intéressant. Les acides gras sont en effet présents en grande quantité dans l'organisme, mais leur transformation en énergie est lente, contrairement au glucose dont les stocks sont limités, mais dont la transformation en énergie est rapide. Par ailleurs certaines cellules consomment préférentiellement (neurones) ou exclusivement (érythrocytes) du glucose et les stocks de glucides de l'organisme sous forme de glycogène sont limités : ils sont épuisés en une journée de jeûne.

Sous l'effet de la stimulation β -adrénergique, la glycolyse est accélérée. La vitesse de production du pyruvate et du NADH lors de la glycolyse excède celle de leur utilisation par la mitochondrie. L'augmentation du pyruvate et du rapport NADH/NAD favorise la formation de lactate. Le lactate ainsi formé dans le muscle est immédiatement recyclé en glucose par le foie. Le glucose est à nouveau disponible pour la glycolyse musculaire et permet d'augmenter la production d'ATP, même si les capacités oxydatives maximales des mitochondries musculaires sont déjà atteintes. La néoglucogenèse est par ailleurs un processus majeur de contrôle métabolique et du maintien de la glycémie. Elle contribue à expliquer l'hyperglycémie observée chez les patients en situation de stress (inflammation systémique). Lors des insuffisances hépatocellulaires sévères, l'altération de la néoglucogenèse hépatique se traduit par une hypoglycémie réfractaire.

Élimination

L'élimination du lactate par le rein est quasi nulle. Le lactate est totalement réabsorbé au niveau tubulaire jusqu'à des valeurs de lactatémie de 5 à 10 mmol/ L. Les cellules tubulaires proximales du cortex rénal épurent le lactate via la néoglucogénèse, alors que celles de la médullaire (fonctionnant physiologiquement en anaérobiose) produisent du lactate. Dans certaines conditions, le rein peut éliminer jusqu'à 30 % du lactate, mais, lors des états de choc, le rein devient producteur de lactate du fait de la redistribution du flux sanguin vers la médullaire aux dépens du cortex. En fait, la plupart des organes étudiés (muscles squelettiques, cerveau, reins, poumons, cœur) jouent un rôle complexe dans le métabolisme du lactate. Ainsi, la distinction entre organes « producteurs » et « organes consommateurs » de lactate est artificielle [8]. Le muscle squelettique est habituellement présenté comme un organe producteur de lactate et le foie comme un organe consommateur (cycle de Cori). Néanmoins, dans des situations d'effort musculaire prolongé, le muscle devient à son tour consommateur de lactate [9]. Utilisant un modèle expérimental, Bellomo et al. [10] ont montré que les poumons passent du statut de consommateur à celui de producteur lors du choc endotoxinique. L'adaptation du métabolisme du lactate à la demande énergétique, notamment dans les situations critiques, semble être un élément essentiel à survie de l'organisme [11]. C'est ce constat qui a conduit à proposer d'utiliser le lactate comme substrat énergétique dans certaines situations critiques comme les traumatismes crâniens sévères (cf. plus bas). Enfin, il semble utile de rappeler que la dialyse n'épure pas le lactate : le lactate dialysé ne compte que pour moins de 3% de la clairance de la lactatémie [12].

B. Comment interpréter une hyperlactatémie ?

Depuis la description du cycle de Krebs en 1948, le lactate est considéré comme un métabolite « toxique », c'est-à-dire produit dans des conditions non physiologiques (anaérobie) et non utile à la production d'ATP. Comme nous venons de le voir, le métabolisme énergétique de la cellule est plus complexe et le lactate y joue un rôle central. Ainsi, trois facteurs peuvent expliquer une hyperlactatémie: l'hypoxie, la glycolyse accélérée et la baisse de la clairance en lactate.

1. Augmentation de la production

Hypoxie et lactate

Dès 1958, William Huckabee montrait que l'hypoxie était associée à une augmentation de la lactatémie. Plus précisément, la respiration en air appauvri en oxygène (FiO_2 10%) était associée à une hypoxémie (SaO_2 56%) et à une augmentation progressive de la lactatémie (+0,9 mmol/L en 20 minutes). Depuis, d'autres études ont montré que les états de choc étaient associés à une hypoxie. Dans le contexte du choc septique, Taccone et al. [13] ont montré de façon expérimentale que la dysfonction microcirculatoire cérébrale était associée à une hypoxie progressive et à une hyperlactatémie. Dans cette étude, une hyperlactatémie modérée ($3,5 \pm 0,8$ mmol/L) était observée après 18 heures de choc. Cette cinétique relativement lente contraste avec celle du choc anaphylactique. L'expression de ce choc est en effet plus rapide et plus marquée : une hyperlactatémie franche (± 6 mmol/L) et un effondrement de la pression partielle en oxygène tissulaire ($PtiO_2$) sont observés après seulement 15 minutes de choc [14].

L'hypoxie n'explique pas tout

Une augmentation de lactate est possible en dehors de tout contexte hypoxique. James et al. [15] ont montré que l'hyperlactatémie lors des états de choc était plus la conséquence de la stimulation adrénergique via la Na/K ATPase que celle d'une hypoxémie. De façon plus explicite encore, Levy et al. ont mesuré chez des patients septiques la $PtiO_2$ ainsi que la lactatémie tissulaire par microdialyse. La $PtiO_2$ était supérieure à la normale (36 mmHg ; les valeurs normales de $PtiO_2$ étant comprises entre 15 et 30 mmHg) tandis que la lactatémie tissulaire était augmentée ($4 \pm 2,1$ mmol/L).

Glycolyse accélérée

La réponse d'un organisme à un stress comme une infection, une lésion tissulaire ou une anoxie (ischémie-reperfusion) comprend la libération de cytokines inflammatoires et de catécholamines endogènes (notamment de l'adrénaline). La réponse inflammatoire produit un état hypermétabolique caractérisé par une augmentation de la mobilisation et de l'utilisation du glucose. La stimulation du récepteur β_2 adrénergique active la pompe Na/K ATPase et la formation d'AMPc. L'AMPc stimule la glycolyse conduisant à la formation de deux molécules d'ATP. L'ATP est transformé en ADP lors de l'activation de la pompe Na/K ATPase. A son tour, l'ADP stimule la glycolyse en alimentant la phosphofructokinase. La stimulation β_2 adrénergique stimule fortement le couplage « glycolyse + Na/K ATPase »

dans le compartiment glycolytique. Au total, tout stress cellulaire accélère fortement la glycolyse.

Rapport lactate/pyruvate

Le rapport lactate/pyruvate (RLP) a été proposé pour différencier les deux principaux mécanismes de production de lactate que nous venons de décrire : glycolyse accélérée et hypoxie [16]. Lors de la glycolyse accélérée, la production de pyruvate dépasse les capacités oxydatives de la mitochondrie. Néanmoins, chaque molécule de pyruvate étant produite en même temps qu'une molécule de NADH, la LDH peut travailler normalement et le lactate est produit proportionnellement au pyruvate, le lactate est augmenté par action de masse. Le résultat est une hyperlactatémie et un RLP normal ($< 20/1$). Lors de l'hypoxie, la mitochondrie ne peut plus fonctionner correctement ce qui conduit à une importante augmentation du NADH (beaucoup plus importante que lors de la glycolyse accélérée). L'augmentation du rapport NADH/NAD^+ stimule fortement la LDH et augmente le rapport lactate/pyruvate. L'augmentation du lactate témoigne dans ce cas d'une modification de l'état redox de la cellule. Le résultat est une augmentation du lactate et du RLP ($>20/1$).

Baisse de la clairance de lactate

La baisse de la clairance hépatique du lactate peut contribuer à amplifier ou prolonger une hyperlactatémie. Il semble qu'une insuffisance hépatique ne puisse être, à elle seule, responsable d'une hyperlactatémie. Néanmoins, lors du sepsis sévère, une altération de la clairance en lactate est un facteur de risque indépendant de mortalité [17].

C. Lactatémie : un outil pronostique, diagnostique et thérapeutique

La lactatémie peut être présentée comme un marqueur biologique diagnostique, pronostique et thérapeutique notamment lors des états de choc.

1. Techniques de mesure de la lactatémie

La méthode de référence est la mesure de la lactatémie au laboratoire sur sang artériel. Le sang doit être recueilli dans un tube contenant un anticoagulant additionné d'un antiglycolytique (fluorure) [18] et le prélèvement doit être transporté sur de la glace. L'absence d'agent bloquant la glycolyse se traduit par une augmentation in vitro de la

concentration de lactate, surestimant la lactatémie du patient. Trois techniques de dosage sont actuellement utilisées : (1) mesure colorimétrique ; (2) mesure par spectrofluorométrie ou spectrométrie et (3) mesure électrochimique. Les techniques les plus courantes au laboratoire sont la spectrofluorométrie et la spectrométrie. Les analyseurs de gaz du sang utilisent le plus souvent une méthode électrochimique. Enfin, des analyseurs de gaz du sang « portables » utilisent aussi une méthode électrochimique [19]. Ces derniers permettent de mesurer la lactatémie capillaire, de façon similaire à la mesure de la glycémie capillaire. La comparaison des différentes techniques de mesure a montré des biais limités ; les techniques semblent donc de qualités comparables [20]. La nature du sang prélevé semble aussi jouer un rôle marginal [20]. En effet, bien que la plupart des études montrent que la lactatémie veineuse ou capillaire est légèrement supérieure à la lactatémie artérielle, la concordance entre les différents sites de prélèvement est jugée satisfaisante [19]. Il faut néanmoins rester attentif, car cette concordance n'a pas toujours été testée dans des situations pathologiques. Par exemple expérimentalement, la lactatémie capillaire prélevée au niveau d'un membre ischémié-reperfusé est plus élevée que la lactatémie artérielle [21]. Enfin, la microdialyse est la technique habituellement utilisée pour mesurer le métabolisme cellulaire d'un organe ou d'un tissu spécifique (le plus couramment, au niveau cérébral). Un cathéter veineux central récemment mis au point permet de mesurer la lactatémie (veineuse centrale) par microdialyse. Schierenbeck et al. [22] ont comparé la lactatémie veineuse mesurée par microdialyse à la lactatémie artérielle mesurée par méthode standard. L'analyse de 1 600 paires de mesures a montré une très bonne concordance entre les deux méthodes de mesure (biais = $0,02 \pm 0,42$ mmol/L ; coefficient de régression = 0,98 ; $p=0,0001$).

2. Diagnostic

Causes d'hyperlactatémie

Initialement décrite en 1961 par Huckabee, la classification habituelle des hyperlactatémies acquises distingue deux grandes catégories selon l'existence ou non d'une hypoxie tissulaire [23].

Le type A correspond à des hyperlactatémies dues à un défaut d'oxygénation tissulaire avec surproduction de lactate (états de choc, anémie sévère, hémoglobine déficiente, hypoxémie sévère, asphyxie, inflammation, intoxication au cyanure).

Le type B est dû en général à un défaut du métabolisme du lactate :

- B1 : maladies de système (insuffisance hépatique, diabète sucré, cancers, alcalose, inflammation) ;
- B2 : intoxication (biguanide, fructose, éthanol, méthanol, éthylène glycol, salicylates, cyanure, paracétamol) ;
- B3 : augmentation des besoins en oxygène (état de mal convulsif, exercice physique intense).

Cette classification, utile sur le plan didactique, présente plusieurs inconvénients. Premièrement, elle ne fait pas apparaître la glycolyse accélérée, important mécanisme de production du lactate. Deuxièmement, elle laisse à penser que chacune des deux classes correspond à un mécanisme physiopathologique particulier. La réalité est plus complexe et une même pathologie (par exemple le choc septique) associe simultanément et/ou successivement au moins 2 ou 3 mécanismes d'hyperlactatémie (hypoxie, glycolyse accélérée et baisse de la clairance).

Le **tableau 1** synthétise les causes possibles d'hyperlactatémie.

Lactate et ischémie mésentérique

L'hyperlactatémie est souvent associée à l'ischémie mésentérique, si bien que pour certains, une lactatémie normale élimine le diagnostic d'ischémie mésentérique. Les données de la littérature ne confirment pas cette vision simple des choses. En regroupant les données de plusieurs études, l'hyperlactatémie avait une spécificité de 86% et une sensibilité de 44% pour le diagnostic d'ischémie mésentérique [24]. Ainsi 14% des ischémies mésentériques n'étaient pas accompagnées d'hyperlactatémie. De façon encore plus démonstrative, quarante-huit services de réanimation français ont récemment colligé les données de 780 patients de réanimation présentant une ischémie mésentérique [25]. Vingt-trois pour cent des patients présentaient une lactatémie normale. Cette étude met en évidence qu'une lactatémie normale ne doit pas éliminer le diagnostic d'ischémie mésentérique. Par contre, il faut continuer à rechercher une ischémie mésentérique lorsqu'une hyperlactatémie est associée à un signe abdominal.

D-lactate et ischémie mésentérique

Le D-lactate est la forme dextrogyre du lactate habituellement dosé en réanimation. Les deux isomères (L- et D-lactate) diffèrent par la position de leur radical alpha-hydroxyle. Chaque isomère résulte de la réduction du pyruvate par une lactate déshydrogénase (LDH)

optiquement spécifique. Ainsi, la formation de L-lactate à partir d'une molécule de pyruvate nécessite une L-LDH, alors qu'une D-LDH est nécessaire pour former du D-lactate (le pyruvate est optiquement neutre). Les mammifères ne possèdent pas de D-LDH et ne peuvent donc pas produire de D-lactate à partir du pyruvate. Néanmoins, le D-lactate peut être formé dans les organismes supérieurs à des concentrations micromolaires à partir du méthylglyoxal par le système des glyoxalases [26]. Dans le sens inverse, le D-lactate peut être oxydé en pyruvate par une D-2-hydroxy-acide-deshydrogénase (D-2-HDH). Étant équipées de D-LDH, les bactéries produisent du D-lactate lors de la fermentation lactique. La présence de quantité mesurable (millimolaire) de D-lactate dans l'organisme humain traduit ainsi un apport exogène. Un dosage positif de D-lactate dans des liquides biologiques normalement stériles (liquide articulaire, liquide pleural ou liquide céphalorachidien) signe leur contamination bactérienne [27,28]. La présence de D-lactate dans le sang peut traduire soit un apport de D-lactate lors d'une dialyse péritonéale [29] soit une translocation du D-lactate produit par les bactéries dans la lumière digestive. Des cas d'acidose lactique ont en effet été rapportés chez des patients porteurs d'un grêle court faisant un écart de régime [30]. Chez ce type de patient, les glucides rapides ne sont pas absorbés par l'intestin grêle. Leur arrivée dans le colon provoque une production massive d'acides organiques (acides gras volatils) et la baisse du pH intraluminal. Dans cet environnement, les lactobacilles se développent facilement et produisent par fermentation lactique du D- et du L-lactate. Cela contribue à acidifier encore la lumière colique et amplifier le phénomène. Une partie du D-lactate et du L-lactate produit dans la lumière intestinale passe dans la circulation veineuse mésentérique. Le L-lactate est rapidement métabolisé en pyruvate par les cellules hépatiques via une L-LDH (néoglucogénèse), alors que le D-lactate ne peut être que faiblement métabolisé par la D-2-HDH. Quand le taux d'absorption dépasse celui de son métabolisme et de son excrétion, le D-lactate devient mesurable dans le sang et, à terme, l'acidose D-lactique peut être symptomatique.

Le D-lactate a été proposé comme marqueur de l'ischémie mésentérique notamment lors de l'ischémie colique post-chirurgie aortique [31]. Les études tant expérimentales que cliniques restent controversées et plusieurs remarques doivent être formulées. Premièrement, la transposition de la physiopathologie des acidoses D-lactiques observées chez les patients porteurs de grêle court à celle des ischémies coliques peut sembler hasardeuse. En effet, dans le syndrome du grêle court, l'acidose D-lactique n'est pas secondaire à une souffrance colique, mais à l'arrivée massive de sucres rapides dans un colon sain. Actuellement, aucune

étude ne montre que l'ischémie mésentérique est associée à une augmentation de production du D-lactate dans la lumière intestinale. Deuxièmement, l'ischémie mésentérique est une pathologie complexe associant généralement une hypovolémie, un syndrome inflammatoire systémique, voire un état de choc septique en cas de perforation digestive et de péritonite. Il est donc difficile d'affirmer dans ce type de situation qu'un marqueur biologique est spécifique de la souffrance intestinale. Plusieurs études centrées sur l'ischémie mésentérique n'ont pas mis en évidence d'augmentation de D-lactate, ni dans le sang artériel ni dans le sang veineux mésentérique. Nous avons montré expérimentalement que lors d'une ischémie mésentérique associée à un état de choc, un syndrome inflammatoire systémique et une augmentation de la L-lactatémie ($7,1 \pm 1,6$ mmol/L), la D-lactatémie restait nulle [32]. Chez l'homme lors de la chirurgie aortique, l'ischémie-reperfusion intestinale objectivée par tonométrie colique n'était pas associée à une augmentation du D-lactate durant la chirurgie et dans les 24h postopératoires [33]. Dans une étude récente, la D-lactatémie n'était pas plus élevée dans le groupe des patients présentant une ischémie mésentérique avérée (0,41 mmol/L) que celle des patients sans ischémie mésentérique (0,56 mmol/L) [34]. Enfin, nous avons observé dans une étude rétrospective que les patients de réanimation ne présentant pas d'ischémie intestinale avaient une D-lactatémie plus élevée que celle des sujets sains (140 ± 180 vs 2 ± 4 μ mol/L) [35]. La D-lactatémie est augmentée chez les patients en état de choc septique [36] et expérimentalement lors du syndrome du compartiment abdominal [37]. La D-lactatémie pourrait être le reflet de l'activation d'une voie métabolique alternative à la glycolyse, le système des glyoxalases, traduisant un état de glycolyse accéléré [26]. Si cette hypothèse était vérifiée, le D-lactate pourrait être un marqueur de la dérégulation métabolique.

3. Pronostic

Mesure ponctuelle de la lactatémie

La valeur de la lactatémie associée à un risque réel de surmortalité fait toujours débat [38]. Casserly et al. [39] ont analysé les données de plus de 28 000 patients inclus dans la *Surviving Sepsis Campaign database*. En utilisant un modèle de régression logistique ajusté sur la mortalité, cette étude suggère que seules des valeurs de lactatémie $>$ à 4 mmol/L augmenteraient le risque de mortalité de façon significative. D'un autre côté, dans une étude multicentrique totalisant plus de 170 000 mesures de lactate provenant de 7 155 patients de réanimation, Nichol et al. [40] ont montré qu'une hyperlactatémie même modérée ($>$ 0,75

mmol/L) était associée à une surmortalité (odds ratio = 2.1 [1.3-3.5], p=0.01). Ces deux études récentes sont probablement complémentaires, l'étude de Nichol semble néanmoins la plus pertinente. En effet, Casserly et al. [39] n'ont comparé que 3 seuils de lactatémie alors que Nichol et al. [40] en ont étudié 10. Au final, les dernières recommandations (2016) concernant le sepsis proposent d'utiliser une lactatémie > 2 mmol pour définir l'hyperlactatémie et une lactatémie > 4 mmol/L pour définir une hyperlactatémie sévère [38].

Décroissance de la lactatémie

En 2004, Nguyen et al. [41] ont mis en évidence que la baisse de la lactatémie (pourcentage de diminution entre h0 et h6) était un facteur indépendant de mortalité pour des patients admis aux urgences. Ces auteurs ont utilisé le terme inapproprié de « *lactate clearance* ». En effet, la clairance d'une substance est le volume de plasma épuré de cette substance par unité de temps, habituellement exprimée en ml par minute. Dans l'étude de Nguyen et al. [41], il est impossible de déterminer si la baisse de lactatémie est secondaire à une augmentation de l'élimination du lactate plasmatique (c'est-à-dire à une augmentation de la vraie clairance) ou à une diminution de sa production.

4. Thérapeutique

Utiliser la baisse de la lactatémie comme objectif thérapeutique

Plusieurs algorithmes inspirés de celui de Rivers et al. [42] ont utilisé la baisse de la lactatémie comme objectif thérapeutique. Jansen et al. [43] ont mené un essai contrôlé et randomisé incluant 348 patients hospitalisés en réanimation avec une lactatémie initiale > à 3 mmol/L. L'objectif thérapeutique à atteindre était une baisse d'au moins 20% de la lactatémie toutes les 2 heures (sur les 8 premières heures), en suivant un algorithme d'optimisation hémodynamique. Le groupe « baisse de lactate 20% » recevait 500 ml de remplissage vasculaire de plus que le groupe contrôle ($2,7 \pm 2$ L vs $2,2 \pm 1,7$ L ; p= 0,01) et avait un taux de mortalité ajusté diminué (OR 0,61 [0,43-0,87]). Cette approche, transformant un marqueur pronostique en cible thérapeutique, est très intéressante et pourrait bénéficier des nouvelles techniques de monitoring continu.

Utilisation du lactate de sodium hyperosmolaire comme traitement

En positionnant le lactate comme un substrat énergétique essentiel au métabolisme cellulaire, de nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont proposé d'utiliser le lactate de sodium dans des situations d'hypoxie et de « crise énergétique » (état de choc, ischémie-reperfusion). Actuellement, ces travaux intéressent principalement le cœur et le cerveau. Au niveau cardiaque, le lactate de sodium hyperosmolaire permettrait ainsi [44] : a) d'augmenter la performance cardiaque lors de la chirurgie cardiaque réglée et b) d'équilibrer la balance hydrosodée lors de la chirurgie cardiaque, de l'insuffisance cardiaque aiguë et de la prise en charge des grands brûlés et de certains états de choc septique. Au niveau cérébral, Carole Ichai, Pierre Bouzat et Hervé Quintard ont réalisé plusieurs études en perfusant du lactate de sodium molaire chez des patients présentant un traumatisme crânien sévère [45-47]. Ce traitement a permis de réduire significativement les épisodes d'hypertension intracrânienne [45]. Le lactate de sodium molaire permettrait d'améliorer le métabolisme énergétique cérébral en limitant la consommation de glucose [46]. L'épargne en glucose n'était observée que chez les patients présentant un rapport lactate/pyruvate > 25 [47].

Conclusion

Le lactate était considéré, encore jusqu'à peu, comme un « déchet métabolique » produit en marge de la glycolyse anaérobie. Actuellement, le lactate est considéré comme un acteur majeur du métabolisme énergétique cellulaire. L'hyperlactatémie n'est plus synonyme d'hypoxie, mais peut aussi traduire une crise énergétique cellulaire aérobie, phénomène commun à toutes les situations de stress cellulaire. Ces situations peuvent être dénommées « états d'agression systémique critique », elles regroupent notamment les états de choc, les syndromes inflammatoires systémiques et les phénomènes d'ischémie-reperfusion. Parallèlement, la place de la lactatémie dans le diagnostic de l'ischémie mésentérique a été précisée. L'hyperlactatémie n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic d'ischémie mésentérique, mais une augmentation de la lactatémie associée à un signe abdominal doit faire évoquer ce diagnostic. En terme thérapeutique, la perfusion de lactate semble être utile lors de la défaillance cardiaque et lors des traumatismes crâniens sévères. La mesure continue de la lactatémie veineuse par microdialyse pourrait être un outil intéressant pour monitorer les états d'agression systémique critique.

FIGURES

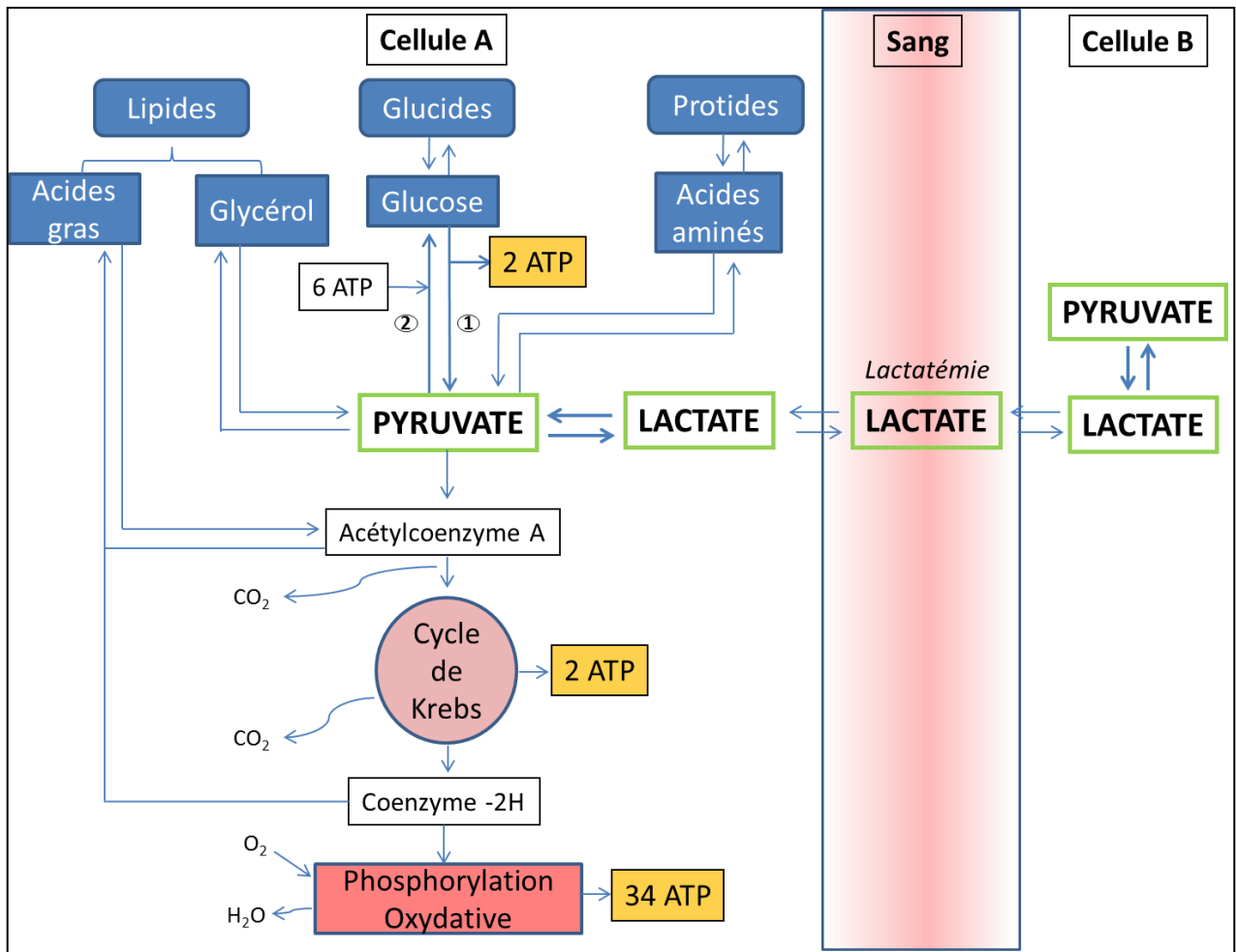


Figure 1 : Interconnexion des 3 voies métaboliques

Glucides, lipides et protides contribuent à la formation d'ATP via le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative. Le pyruvate est le dénominateur commun aux trois voies métaboliques. Le lactate formé à partir du pyruvate sert de transporteur d'énergie à l'intérieur de la cellule (navette intracellulaire), d'une cellule à l'autre (navette intercellulaire) ou d'un organe à l'autre.

ATP : adénosine triphosphate

(1) Glycolyse

(2) Néoglucogénèse

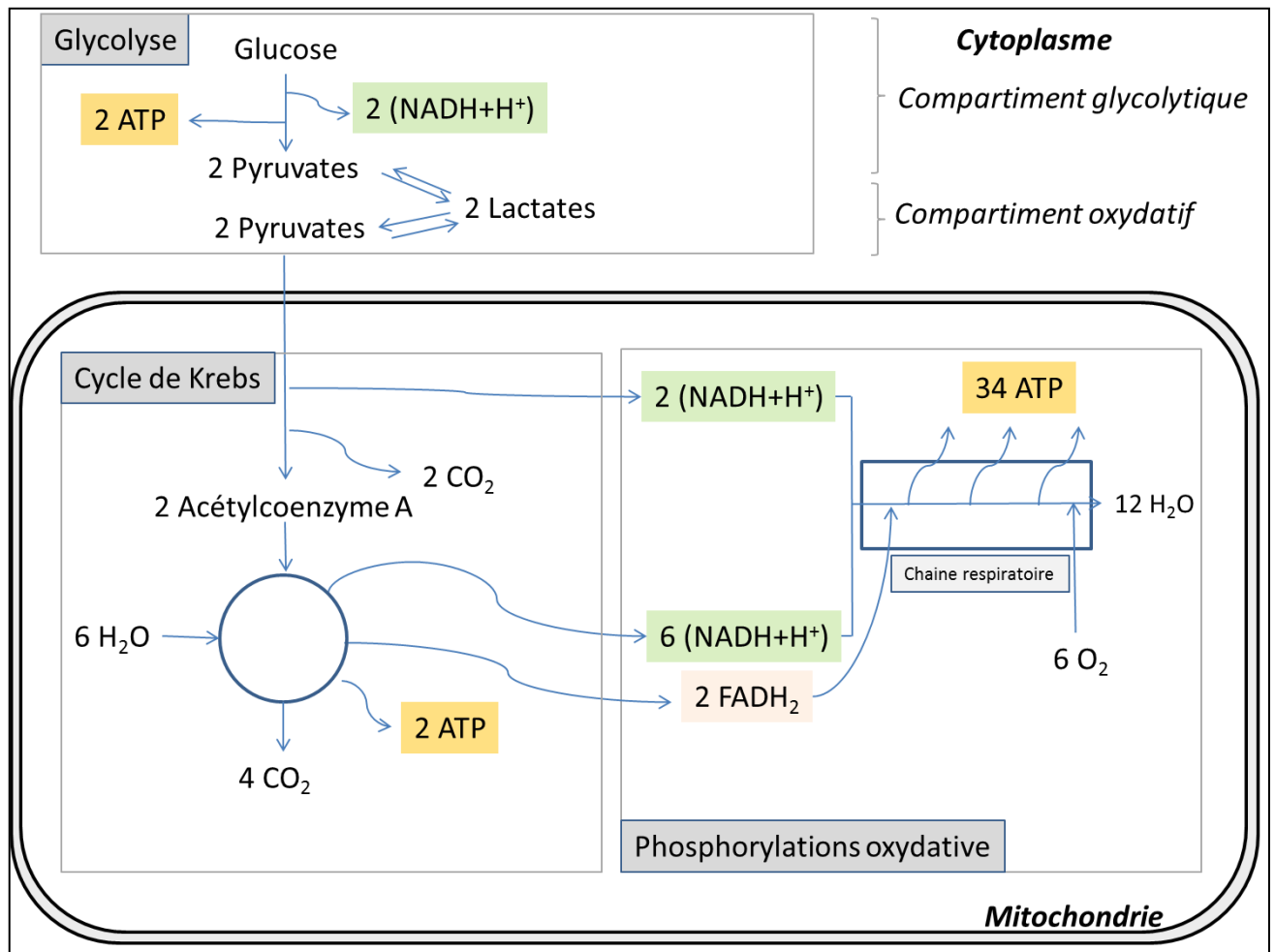


Figure 2 : Voies du catabolisme du glucose : glycolyse, cycle de Krebs et phosphorylation oxydative

Quatre-vingt-dix pour cent du pyruvate formé lors de la glycolyse sont réduits en lactate dans le compartiment glycolytique du cytoplasme. Dans le compartiment oxydatif, le lactate est oxydé en pyruvate qui est capté par la mitochondrie pour alimenter le cycle de Krebs puis la chaîne respiratoire. A chacune des étapes d'oxydation du glucose, du NAD⁺ est réduit en NADH. Le NADH est réoxydé en NAD⁺ au niveau de la chaîne respiratoire lors de la phosphorylation oxydative. Au total, l'oxydation d'une molécule de glucose produit 38 molécules d'ATP.

ADP : adénosine diphosphate

ATP : adénosine triphosphate

NAD : nicotinamide adénine dinucléotide

FAD : flavine adénine dinucléotide

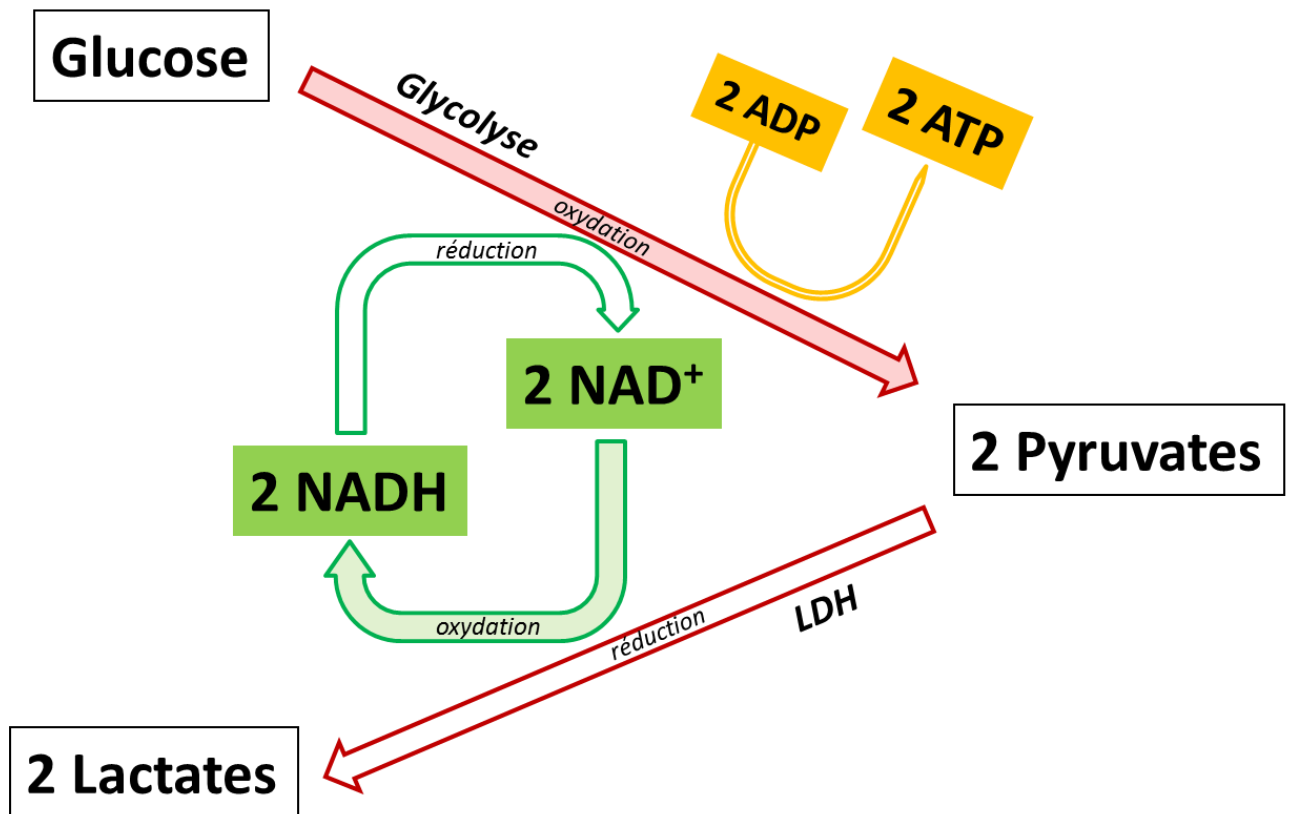


Figure 3 : Couplage de la glycolyse et de la réduction du pyruvate en lactate

À partir d'une molécule de glucose, la glycolyse forme 2 molécules d'ATP et 2 molécules de pyruvate. La glycolyse nécessite la réduction de 2 molécules de NADH en NAD⁺. Le NAD⁺ est recyclé en NADH lors de la réduction du pyruvate en lactate par la LDH. Le cycle du NAD/NADH explique le couplage de la glycolyse à la formation du lactate. Le lactate est ainsi considéré comme le métabolite final de la glycolyse

ADP : adénosine diphosphate

ATP : adénosine triphosphate

NAD : nicotinamide adénine dinucléotide

LDH : lactodeshydrogénase

Tableau 1.- Principales causes d'hyperlactatémie

État de choc	Médicaments
Distributif	Linézolide
Cardiogénique	Inhibiteurs de la transcriptase inverse
Hypovolémique	Metformine
Obstructif	B ₂ agonistes, adrénaline
anaphylactique	propofol
État de stress cellulaire	Acétaminophène
Sepsis	Théophylline
Inflammation systémique	Intoxications
Ischémie-reperfusion	Alcool
Post-arrêt cardiaque	Cocaïne
Ischémie mésentérique*	Monoxyde de carbone
Ischémie de membre	Cyanure
Traumatisme	Acidocétose diabétique
Syndrome du compartiment abdominal	Déficit en thiamine
Nécrose tissulaire	Cancer
Activité musculaire	Insuffisance hépatocellulaire
Convulsions	Maladies mitochondriales
Exercice musculaire intense	
Exercice musculaire hypoxique	

RÉFÉRENCES

1. Connor H, Woods HF, *Quantitative aspects of L(+)-lactate metabolism in human beings*. Ciba Found Symp, 1982. 87: p. 214-34.
2. Levy B, *Lactate and shock state: the metabolic view*. Curr Opin Crit Care, 2006. 12(4): p. 315-21.
3. Gladden LB, *Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium*. J Physiol, 2004. 558(Pt 1): p. 5-30.
4. Rogatzki MJ, Ferguson BS, Goodwin ML, Gladden LB, *Lactate is always the end product of glycolysis*. Front Neurosci, 2015. 9: p. 22.
5. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R, *Sepsis-associated hyperlactatemia*. Crit Care, 2014. 18(5): p. 503.
6. Gladden LB, *A lactatic perspective on metabolism*. Med Sci Sports Exerc, 2008. 40(3): p. 477-85.
7. Gray LR, Tompkins SC, Taylor EB, *Regulation of pyruvate metabolism and human disease*. Cell Mol Life Sci, 2014. 71(14): p. 2577-604.
8. Orban JC, Leverve X, Ichai C, *Lactate: métabolisme et physiopathologie*, in *Désordres métaboliques et réanimation*, C. Ichai, H. Quintard, and J.C. Orban, Editors. 2011, Springer. p. 181-198.
9. Gladden LB, *Muscle as a consumer of lactate*. Med Sci Sports Exerc, 2000. 32(4): p. 764-71.
10. Bellomo R, Kellum JA, Pinsky MR, *Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia*. Chest, 1996. 110(1): p. 198-204.
11. Patet C, Suys T, Carteron L, Oddo M, *Cerebral Lactate Metabolism After Traumatic Brain Injury*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. 16(4): p. 31.
12. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D, *Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients*. Crit Care Med, 1997. 25(1): p. 58-62.
13. Taccone FS, Su F, De Deyne C, Abdellhai A, Pierrakos C, He X, et al., *Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis*. Crit Care Med, 2014. 42(2): p. e114-22.
14. Zheng F, Barthel G, Collange O, Montemont C, Thornton SN, Longrois D, et al., *Methylene blue and epinephrine: a synergetic association for anaphylactic shock treatment*. Crit Care Med, 2013. 41(1): p. 195-204.
15. James JH, Fischer JE, *Epinephrine and gut lactate production*. Crit Care Med, 2001. 29(2): p. 454-455.
16. Hatherill M, Salie S, Waggie Z, Lawrenson J, Hewitson J, Reynolds L, et al., *The lactate:pyruvate ratio following open cardiac surgery in children*. Intensive Care Med, 2007. 33(5): p. 822-9.
17. 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 septic patients*. Crit Care Med, 2003. 31(3): p. 705-10.
18. Tomis C, Vassault A, *Lactate*. Encycl Méd Chir, 2004. Biologie clinique([90-10-0605]).
19. Collange O, Charton A, Greib N, Joshi GP, Schaeffer R, Diemunsch PA, *Correlation between arterial and capillary lactate measurements in a porcine hemorrhagic shock model*. J Trauma, 2010. 68(1): p. 32-4.
20. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J, *Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment*. Crit Care Med, 2009. 37(10): p. 2827-2839.
21. Noll E, Bouitbir J, Collange O, Zoll J, Charles AL, Thaveau F, et al., *Local but not systemic capillary lactate is a reperfusion biomarker in experimental acute limb ischaemia*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2012. 43(3): p. 339-40.

22. Schierenbeck F, Nijsten MW, Franco-Cereceda A, Liska J, *Introducing intravascular microdialysis for continuous lactate monitoring in patients undergoing cardiac surgery: a prospective observational study*. Crit Care, 2014. 18(2): p. R56.
23. Huckabee WE, *Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients*. Am J Med, 1961. 30: p. 840-8.
24. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC, *The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis*. Acad Emerg Med, 2013. 20(11): p. 1087-100.
25. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Ouattara A, Collange O, Augustin P, et al., *Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases*. Intensive Care Med, 2015. 41(4): p. 667-76.
26. Chakraborty S, Karmakar K, Chakravorty D, *Cells producing their own nemesis: understanding methylglyoxal metabolism*. IUBMB Life, 2014. 66(10): p. 667-78.
27. Marcos MA, Vila J, Gratacos J, Brancos MA, Jimenez de Anta MT, *Determination of D-lactate concentration for rapid diagnosis of bacterial infections of body fluids*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1991. 10(11): p. 966-9.
28. Salord F, Boussaid O, Eynard N, Perret C, Grando J, Chacornac R, *[Value of D(-) lactate determination for the fast diagnosis of meningitis after craniotomy. An initial study]*. Ann Fr Anesth Reanim, 1994. 13(5): p. 647-53.
29. Anderson YS, Curtis NJ, Hobbs JA, Thompson CH, Winearls CG, Radda GK, et al., *High serum D-lactate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 1997. 12(5): p. 981-3.
30. Kowlgi NG, Chhabra L, *D-lactic acidosis: an underrecognized complication of short bowel syndrome*. Gastroenterol Res Pract, 2015. 2015: p. 476215.
31. Poeze M, Froom AH, Greve JW, Ramsay G, *D-lactate as an early marker of intestinal ischaemia after ruptured abdominal aortic aneurysm repair*. Br J Surg, 1998. 85(9): p. 1221-4.
32. Collange O, Tamion F, Chanel S, Hue G, Richard V, Thuilliez C, et al., *D-lactate is not a reliable marker of gut ischemia-reperfusion in a rat model of supraceliac aortic clamping*. Crit Care Med, 2006. 34(5): p. 1415-9.
33. Collange O, Tamion F, Meyer N, Quillard M, Kindo M, Hue G, et al., *Early detection of gut ischemia-reperfusion injury during aortic abdominal aneurysmectomy: a pilot, observational study*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013. 27(4): p. 690-5.
34. van der Voort PH, Westra B, Wester JP, Bosman RJ, van Stijn I, Haagen IA, et al., *Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia*. BMC Anesthesiol, 2014. 14(1): p. 111.
35. Collange O, Veber B, Tamion F, Lavoine A, Plissonnier D, Dureuil B, *[Interest of D-lactate as a colic hypoperfusion marker during aortic abdominal aneurysm surgery]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2006. 25(9): p. 940-6.
36. Sapin V, Nicolet L, Aublet-Cuvelier B, Sangline F, Roszyk L, Dastugue B, et al., *Rapid decrease in plasma D-lactate as an early potential predictor of diminished 28-day mortality in critically ill septic shock patients*. Clin Chem Lab Med, 2006. 44(4): p. 492-6.
37. Nielsen C, Kirkegaard J, Erlandsen EJ, Lindholt JS, Mortensen FV, *D-lactate is a valid biomarker of intestinal ischemia induced by abdominal compartment syndrome*. J Surg Res, 2014.
38. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. 315(8): p. 801-10.
39. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al., *Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database*. Crit Care Med, 2015. 43(3): p. 567-73.

40. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al., *Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study*. Crit Care, 2010. 14(1): p. R25.
41. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al., *Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. 32(8): p. 1637-42.
42. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1368-77.
43. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, 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(6): p. 752-61.
44. Fontaine E, Orban J-C, Ichai C, *Hyperosmolar sodium-lactate in the ICU: vascular filling and cellular feeding*. Crit Care, 2014. 18(6): p. 599.
45. Ichai C, Payen JF, Orban JC, Quintard H, Roth H, Legrand R, et al., *Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial*. Intensive Care Med, 2013. 39(8): p. 1413-22.
46. Bouzat P, Sala N, Suys T, Zerlauth J-B, Marques-Vidal P, Feihl F, et al., *Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain*. Intensive Care Med, 2014. 40(3): p. 412-21.
47. Quintard H, Patet C, Zerlauth J-B, Suys T, Bouzat P, Pellerin L, et al., *Improvement of Neuroenergetics by Hypertonic Lactate Therapy in Patients with Traumatic Brain Injury Is Dependent on Baseline Cerebral Lactate/Pyruvate Ratio*. J Neurotrauma, 2016. 33(7): p. 681-7.