

# COMMENT JE ME SERS DU LACTATE EN RÉANIMATION?

## **Daniel De Backer**

Département des Soins Intensifs Médico-Chirurgicaux, Hôpital Universitaire Erasme, Université Libre de Bruxelles, Route de Lennik 808, Bruxelles, Belgique. E-mail : ddebacke@ulb.ac.be

## **INTRODUCTION**

L'insuffisance circulatoire est associée à une hypoperfusion tissulaire résultant en un manque de disponibilité d'oxygène aux cellules. L'hypoxie tissulaire, favorisant le développement des dysfonctions d'organe, reste difficile à détecter au lit du malade. Le dosage du lactate sanguin contribue à cette évaluation [1]. Cependant, le lactate est bien plus qu'un simple témoin de phénomènes métaboliques ; le lactate peut également servir de substrat métabolique dans certains organes et l'hyperlactatémie peut également refléter une tentative de l'organisme de fournir un substrat énergétique à certains organes. Dans cet article, nous allons revoir les divers mécanismes impliqués dans l'hyperlactatémie, afin de mieux comprendre comment utiliser le lactate en réanimation.

## **1. MÉTABOLISME DU LACTATE**

Le lactate est produit au cours de la glycolyse. Celle-ci fournit l'énergie nécessaire au métabolisme cellulaire. Dans une première phase qui ne nécessite pas la présence d'oxygène, le glucose est transformé en 2 molécules de pyruvate, ce qui génère 2 molécules d'adénosine triphosphate (ATP). Dans des conditions aérobiques, le pyruvate entre dans la mitochondrie, participe au cycle de Krebs et fournit 36 molécules d'ATP (ainsi que de l'eau et du  $\text{CO}_2$ ). Même en présence d'oxygène, une faible partie du pyruvate est transformée en lactate, en générant 2 molécules d'ATP. Cependant, cette transformation est une voie métabolique borgne, le lactate ne pouvant qu'être retransformé en pyruvate. En raison du  $K_m$  (constante de Michaelis) du lactate déshydrogénase, le rapport entre le lactate et le pyruvate est de 10/1. En l'absence d'oxygène, le pyruvate ne peut plus entrer dans le cycle de Krebs. Afin de continuer à produire de l'ATP, la glycolyse se poursuit en anaérobie avec production continue de pyruvate. Celui-ci risque de s'accumuler et ainsi de ralentir la glycolyse anaérobie. Le pyruvate va alors être transformé en lactate (le lactate pourra ultérieurement être retransformé en pyruvate, en présence d'oxygène). En cas d'anaérobie,

le rapport lactate/pyruvate augmente, le lactate étant produit en abondance et le pyruvate rapidement consommé. Certaines cellules comme les globules rouges qui ne disposent pas de mitochondries, forment de grandes quantités de lactate, même en présence d'oxygène.

Le lactate est principalement métabolisé par le foie ( $\pm 50\%$ ) et par les reins ( $\pm 20\%$ ). La clairance hépatique est influencée par la fonction et le débit sanguin hépatique. Le lactate a un rôle de substrat énergétique pour certains tissus. Les muscles striés et le myocarde peuvent métaboliser du lactate. Une diminution artificielle des taux de lactate par manipulation pharmacologique diminue la performance myocardique dans le sepsis expérimental [2]. Le cerveau trouve également une part importante de son énergie sous forme de lactate [3].

Dans des conditions physiologiques, les taux de lactate sanguin se situent aux alentours de  $1 \text{ mEq.l}^{-1}$  et représentent l'équilibre entre la production et la consommation de lactate.

## **2. INTERPRÉTATION DE L'HYPERLACTATÉMIE**

Comme pour toute autre substance, une élévation des taux de lactate résulte soit d'une augmentation de sa production, soit d'une diminution de la clairance du lactate, soit d'une combinaison des deux.

La production du lactate peut se faire par voie anaérobie en cas d'hypoxie tissulaire. Dans des conditions expérimentales, les taux de lactates sanguins augmentent dès que les apports en oxygène deviennent insuffisants [4-6]. En clinique également, diverses études ont montré une augmentation des taux de lactate sanguin chez des patients en état de choc cardiogénique [1, 7, 8], hémorragique [1, 7, 9] ou septique [1, 7, 10-14]. Quelques études ont pu formellement impliquer l'hypoxie cellulaire dans cette hyperlactatémie en montrant une augmentation du rapport lactate/pyruvate [7, 13, 15].

Cependant, le lactate peut également être produit dans des conditions aérobiques. En particulier au cours des infections sévères, l'hyperlactatémie peut résulter de l'emballement de la glycolyse et/ou de l'inhibition de la PDH (pyruvate Deshydrogenase) [16, 17]. Diverses études animales ont montré que l'administration d'endotoxine entraînait une augmentation proportionnelle du lactate et du pyruvate de cellules musculaires. Cette accumulation pouvait être reversée par l'administration d'anticorps anti-TNF, indiquant le rôle majeur des médiateurs de l'inflammation. De même, l'administration de dichloroacétate, stimulant la PDH, permet de normaliser les taux de lactate. Par des méthodes isotopiques, Gore et al. [17] ont montré chez des patients septiques mais hémodynamiquement stables, qu'il existait une production accrue de pyruvate et de lactate suite à une accélération de la glycolyse. Le rôle de l'activation de la pompe Na/K ATPase semble avoir un rôle important [18, 19]. Cette pompe étant activée par la stimulation adrénérique [20, 21], une partie non négligeable de l'hyperlactatémie pourrait résulter de l'intensité de la stimulation adrénérique endogène et exogène.

Divers auteurs ont rapporté une production accrue de lactate par des tissus inflammatoires peu susceptibles de souffrir d'hypoxie comme les poumons [22, 23] ou les globules blancs [24]. Cependant, dans la plupart de ces études, il n'a pas été possible de corréler cette production accrue de lactate à leurs taux sanguins.

D'autre part, la clairance du lactate peut également être altérée par une diminution du débit hépatique et rénal ou une altération de la fonction hépatique. De telles altérations de fonction hépatique peuvent être évidentes en cas de la cirrhose mais parfois plus subtiles comme dans certains cas de sepsis [12]. Chez des patients septiques en état hémodynamique stable présentant une hyperlactatémie modérée, la clairance du lactate était fortement diminuée [11]. La diminution de clairance ne peut cependant pas être isolément responsable de l'augmentation des taux de lactate, elle n'y participe que par une prolongation de la demi-vie du lactate produit en excès par ailleurs. En effet, Chiolero et al. [25] ont montré qu'une hépatectomie partielle n'était pas accompagnée d'altération des taux de lactate. De plus, les patients cirrhotiques présentent un lactate sanguin normal, sauf en cas d'insuffisance circulatoire [26]. Enfin, la libération de lactate à partir de la région hépato-splanchnique est un phénomène rare, même dans des cas de grande hyperlactatémie [27]. Même si les intestins produisent du lactate en grande quantité, l'hyperlactatémie ne survient que lorsque la perfusion hématique est fortement abaissée et que le foie devient lui-même hypoxique [28].

Nous avons récemment observé que la plupart des patients en insuffisance circulatoire ayant des taux élevés de lactate à l'admission présentaient également un rapport lactate/pyruvate élevé [15]. Cependant, le rapport lactate/pyruvate se normalisait plus rapidement que l'hyperlactatémie. On peut donc identifier deux phases : une phase précoce dans laquelle la production de lactate est principalement anaérobie et une phase plus tardive dans laquelle l'hyperlactatémie est principalement liée à une production aérobie ou un défaut de clairance.

### **3. VALEUR PRONOSTIQUE**

Weil et Afifi [1] ont les premiers montré que la survie était inversement liée aux taux initiaux de lactate chez des patients présentant une insuffisance circulatoire, principalement due à un choc cardiogénique ou hypovolémique. Diverses études [8-10, 14, 29-31] ont confirmé ces données, y compris chez des patients en choc septique. L'analyse de banque de données incluant des milliers de patients a permis de montrer qu'une hyperlactatémie très modérée dans des valeurs habituellement considérées dans les limites de la normale, entre 1,0 et 2,0 mEq.l<sup>-1</sup>, est déjà associée à une augmentation de la mortalité [32]. De plus, l'évolution des taux de lactate est également importante. Le temps passé avec un lactate anormal, de même que l'intensité de l'hyperlactatémie, sont associés à un mauvais devenir [31]. Enfin la vitesse de décroissance de l'hyperlactatémie est également importante. Plus grande est la clairance de lactate, meilleures sont les chances de survie. En analyse de quartiles d'une grande banque de données, une clairance d'au moins 60 % dans la limite de 6 h d'admission était associé au meilleur devenir [31].

### **4. TRAITEMENT DE L'ACIDOSE LACTIQUE**

Le traitement est avant tout causal. La correction de l'acidémie par administration de bicarbonate n'améliore pas le pronostic, probablement suite à des effets délétères sur l'oxygénation tissulaire (diminution de la libération d'oxygène au niveau tissulaire, diminution du débit cardiaque) [33]. L'administration de bicarbonate augmente la mortalité dans des modèles expérimentaux d'acidose lactique, qu'elle soit d'origine hypoxique [34] ou non [33]. De même, dans une étude contrôlée et randomisée incluant 252 patients en insuffisance circulatoire,

Stackpoole et al. [35] ont montré que l'administration de dichloroacétate diminuait les taux de lactate mais n'améliorait pas la survie pour autant.

Par contre, il est clair que la correction rapide de la cause de l'insuffisance circulatoire améliore nettement la survie. Une réanimation hémodynamique guidée par les taux de lactate et visant à maximiser la diminution des taux de lactate est associée à une amélioration de la survie, surtout chez les malades les plus sévères [36].

## **5. ADMINISTRATION EXOGÈNE DE LACTATE : HÉRÉSIE OU VOIE D'AVENIR ?**

Comme nous l'avons mentionné plus haut, le lactate peut également avoir un rôle de substrat métabolique pour certains tissus [2, 3, 37].

Chez l'animal, la diminution pharmacologique des taux de lactate a des effets délétères. Chez des rats endotoxiques, la diminution des taux de lactate associée à l'activation de la PDH était associée à une diminution des taux intramyocardiques d'ATP, altérant la performance myocardique et diminuant la survie des animaux [2].

L'administration de lactate de sodium en solution semi-molaire a montré des effets prometteurs, tant dans le trauma crânien avec hypertension intracrânienne [38] que dans l'expansion volémique après chirurgie cardiaque [39]. La place de ces solutions dans le traitement de l'insuffisance circulatoire est encore en cours d'évaluation.

## **CONCLUSION**

La mesure des taux de lactate est un outil important dans la prise en charge de patients en insuffisance circulatoire. Dans les phases précoces, une hyperlactatémie signe souvent la survenue d'une hypoxie tissulaire, même si d'autres phénomènes peuvent également y contribuer. Plus tardivement, l'activation de la glycolyse aérobie et éventuellement un retard de clairance deviennent prépondérants. Quel que soit le processus physiopathologique, la mesure des taux de lactate permet d'obtenir une évaluation pronostique fiable. Le monitoring du lactate sanguin est un outil utile permettant d'évaluer la sévérité du choc, voire même de déceler une insuffisance circulatoire en installation et d'évaluer l'efficacité du traitement entrepris.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970;41:989-1001
- [2] Levy B, Mansart A, Montemont C et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 2007;33(3):495-502
- [3] Tsacopoulos M, Magistretti PJ. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci* 1996;16(3):877-885
- [4] Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Am J Physiol* 1965;209:604-608
- [5] Cain SM. O<sub>2</sub> deficit incurred during hypoxia and its relation to lactate and excess lactate. *Am J Physiol* 1967;213:57-63

- [6] Zhang H, Vincent JL. Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock* 1993;40:168-176
- [7] Broder G, Weil MH. Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964;143:1457-1459
- [8] Henning RJ, Weil MH, Weiner F. Blood lactate as a prognostic indicator of survival in patients with acute myocardial infarction. *Circ Shock* 1982;9:307-315
- [9] Charpentier C, Audibert G, Dousset B et al. Is endotoxin and cytokine release related to a decrease in gastric intramucosal pH after hemorrhagic shock? *Intensive Care Med* 1997;23:1040-1048
- [10] Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221-226
- [11] 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 Respir Crit Care Med* 1998;157:1021-1026
- [12] De Backer D, Creteur J, Noordally O, Smail N, Gulbis B, Vincent JL. Does hepato-splanchnic VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> dependency exist in critically ill septic patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1219-1225
- [13] Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratio in the early course of catecholamine treated septic shock. *Crit Care Med*. In press
- [14] Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184-1193
- [15] Rimachi R, Bruzzi dC, Orellano-Jimenez C, Cotton F, Vincent J, De Backer D. Lactate/pyruvate ratio as a marker of tissue hypoxia in circulatory and septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2012;40(3):427-432
- [16] Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996; 6:89-94
- [17] Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97-102
- [18] James JH, Fang CH, Schrantz SJ, Hasselgren 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;98:2388-2397
- [19] Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005;365(9462):871-875
- [20] Luchette FA, Robinson BR, Friend LA, McCarter F, Frame SB, James JH. Adrenergic antagonists reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999;46:873-880
- [21] Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 2008;30(4):417-421
- [22] Brown SD, Clark C, Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the Adult Respiratory Distress Syndrome. *J Crit Care* 1996;11:2-8
- [23] De Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent JL. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1099-1104
- [24] Haji-Michael PG, Ladriere L, Sener A, Vincent JL, Malaisse WJ. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism* 1999;48:779-785
- [25] Chioloro R, Tappy L, Gillet M et al. Effect of major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. *Ann Surg* 1999;229:505-513
- [26] Kruse JA, Zaidi SA, Carlson RW. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 1987;83:77-82
- [27] De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:256-261
- [28] Creteur J, De Backer D, Sun Q, Vincent JL. The hepatosplanchnic contribution to hyperlactatemia in endotoxic shock: effects of tissue ischemia. *Shock* 2004;21:438-443
- [29] Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* 1995;13:619-622

- [30] Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJ, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* 2008;12(6):R160
- [31] Nichol A, Bailey M, Egi M et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15(5):R242
- [32] 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(1):R25
- [33] Arieff AI, Park A, Leach W, Lazasowitz VC. Systemic effects of NaHCO<sub>3</sub> in experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1982;242:F586-F591
- [34] Graf H, Leach W, Arieff AI. Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 1985;227:754-756
- [35] Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1564-1569
- [36] Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek J et al. Early Lactate-Guided Therapy in ICU Patients: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(6):752-761
- [37] Vega C, Poitry-Yamate CL, Jirounek P, Tsacopoulos M, Coles JA. Lactate is released and taken up by isolated rabbit vagus nerve during aerobic metabolism. *J Neurochem* 1998;71(1):330-337
- [38] Ichai C, Armando G, Orban JC et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med* 2009;35(3):471-479
- [39] Leverage 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(10):1796-1803