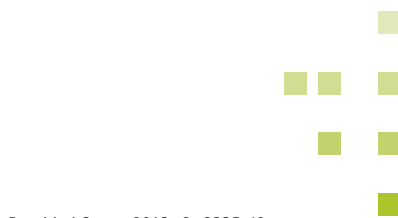




Hyperlactatémie et acidose lactique chez le patient critique



Rev Med Suisse 2013; 9: 2335-40

N. Ben-Hamouda
L. Haesler
L. Liaudet

Drs Nawfel Ben-Hamouda
et Laurence Haesler
Pr Lucas Liaudet
Service de médecine intensive adulte
et Centre des brûlés
CHUV, 1011 Lausanne
mohamed-nawfel.ben-hamouda@chuv.ch
laurence.hasler@chuv.ch
lucas.liaudet@chuv.ch

Hyperlactatemia and lactic acidosis in the critically ill patient

Hyperlactatemia is associated with an ominous prognosis in critical illness and must be rapidly detected. Lactate is produced by glycolysis through reduction of pyruvate, itself oxidized in the mitochondria. It is transported to the liver and converted to glucose through gluconeogenesis (Cori's cycle). Hyperlactatemia can result from excessive production or reduced clearance. Excess production can occur in aerobic conditions, following an increase in pyruvate generation, or in anaerobic conditions, due to impaired pyruvate oxidation. Reduced lactate clearance occurs as a result of liver hypoperfusion or hepatic failure. Lactate/pyruvate ratio, as well as the concomitant existence of metabolic acidosis (lactic acidosis), help distinguish the different mechanisms leading to hyperlactatemia, which are reviewed in detail in this article.

Une hyperlactatémie est associée à un pronostic défavorable lors d'une affection critique et doit être détectée précocement. Le lactate est formé au cours de la glycolyse par réduction du pyruvate, qui est oxydé dans les mitochondries. Il est transporté au foie pour y reformer du glucose par néoglucogenèse (cycle de Cori). Une hyperlactatémie résulte d'une production excessive ou/et d'une clairance insuffisante. Un excès de production peut survenir en aérobose, par élévation du pyruvate, ou en anaérobose, par inhibition de l'oxydation du pyruvate. Une baisse de la clairance s'observe lors d'hypoperfusion ou/et d'insuffisance hépatique. Le rapport lactate/pyruvate et la présence ou non d'une acidose métabolique associée (acidose lactique) orientent sur les différents mécanismes d'une hyperlactatémie, qui sont revus ici en détail.

INTRODUCTION

Les perturbations de l'oxygénation tissulaire (concept de *dysoxie cellulaire*) contribuent de manière importante à la dysfonction d'organes chez le patient critique. Au plan physiopathologique, la dysoxie cellulaire peut résulter soit d'un apport d'oxygène insuffisant ou d'une mauvaise utilisation de l'oxygène. La dysoxie peut être systémique dans les situations de

bas débit cardiaque, ou localisée, en raison d'une redistribution du débit cardiaque aux dépens de certains territoires, ou en raison d'un problème vasculaire isolé (occlusion artérielle localisée).^{1,2} Il est primordial pour le réanimateur de détecter et corriger le plus rapidement possible une dysoxie cellulaire. A cet égard, la mesure du lactate sanguin est essentielle pour déceler une telle dysoxie et pour monitorer les effets du traitement.³ Le but de cet article est de revoir en détail les éléments nécessaires à une bonne interprétation de la lactatémie en réanimation.

MÉTABOLISME DU LACTATE

Formation du lactate

La formation de lactate est intimement liée à la glycolyse, dont il convient ici de rappeler les principales étapes (figure 1). La glycolyse a lieu dans le cytoplasme en présence (aérobose) ou en l'absence (anaérobose) d'oxygène. Elle se caractérise par deux phases distinctes. La *phase préparatoire* permet la phosphorylation du glucose en deux molécules de 1-3 diphosphoglycérate, sous l'action notamment de la phosphofructokinase (PFK), avec consommation de deux molécules d'adénosine triphosphate (ATP). La *phase de phosphorylation au niveau du substrat* génère du pyruvate et la formation de quatre molécules d'ATP. Le bilan énergétique net de la glycolyse est donc la production de deux molécules d'ATP par molécule de glucose. La PFK est une enzyme clé de régulation de la glycolyse. Elle est inhibée par l'ATP et les ions H⁺ (acidose), alors qu'elle est fortement activée par l'adénosine diphosphate (ADP), l'adénosine monophosphate (AMP) et l'alcalose.⁴

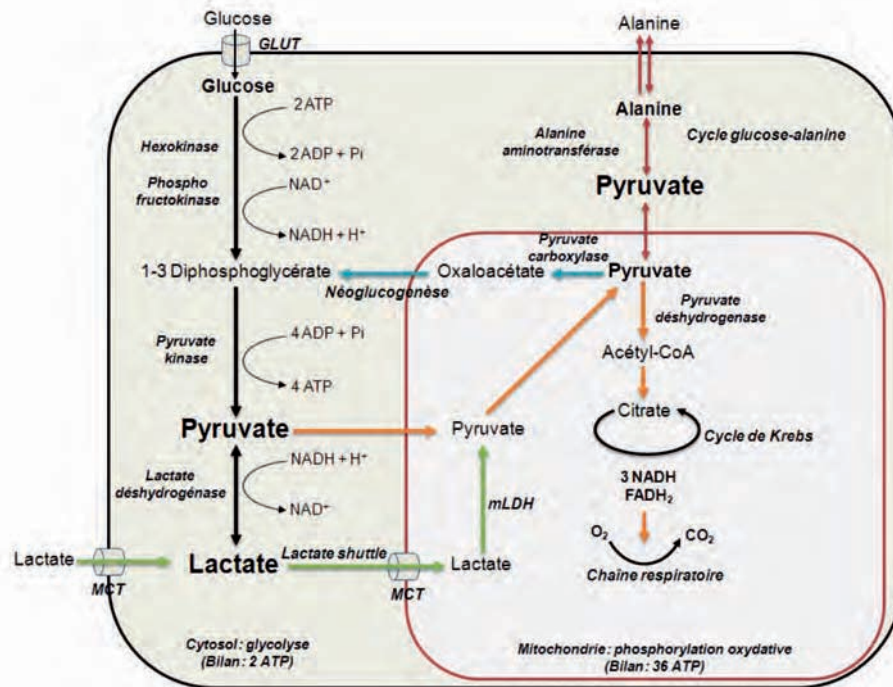


Figure 1. Glycolyse et destin métabolique du pyruvate

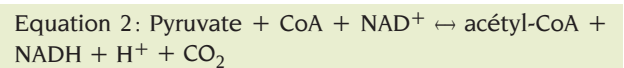
La glycolyse (flèches noires) a lieu dans le cytosol et comporte deux phases. Une *phase préparatoire* impliquant les enzymes hexokinase et phosphofructokinase génère le 1-3 diphosphoglycérate avec consommation de 2 ATP et réduction d'un NAD^+ en NADH . Une *phase de phosphorylation au niveau du substrat*, impliquant entre autres la pyruvate kinase, entraîne la formation de pyruvate et de 4 ATP (bilan net: 2 ATP produits). Le pyruvate peut être réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH), avec reformation du NAD^+ nécessaire à la glycolyse. En présence d'oxygène, le pyruvate entre dans la mitochondrie pour être converti par la pyruvate déshydrogénase en acétyl-coenzyme A (flèches oranges), générant du citrate qui initie le cycle de Krebs. Ce dernier libère des équivalents réducteurs (NADH , FADH_2) pour la chaîne respiratoire des mitochondries. Le bilan net de l'oxydation complète du glucose est ainsi de 36 mol ATP/mol glucose. Le pyruvate peut également être converti en oxaloacétate par la pyruvate carboxylase dans les mitochondries, qui initie ensuite la néoglucogenèse cytosolique (flèches bleues). Finalement, le pyruvate cytosolique peut subir une réaction de transamination catalysée par l'alanine aminotransférase, produisant de l'alanine (cycle glucose-alanine, flèches rouges). Le lactate formé par réduction du pyruvate, ou provenant de sources distantes et entrant dans la cellule via un transporteur monocarboxylate (MCT), peut entrer dans les mitochondries pour y être converti en pyruvate par une LDH mitochondriale (mLDH) et y être oxydé (lactate shuttle, flèches vertes).
ATP: adénosine triphosphate; NADH: nicotinamide adénine dinucléotide; FADH_2 : flavine adénine dinucléotide.

Le destin métabolique du pyruvate formé par la glycolyse comporte quatre voies distinctes (figure 1) qui sont la réduction, l'oxydation, la carboxylation et la transamination.³⁻⁵

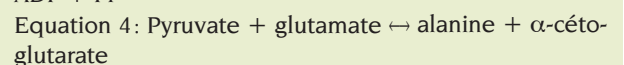
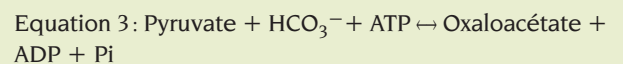
Le pyruvate est réduit en lactate en présence de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) (équation 1), sous l'action de la lactate déshydrogénase (LDH), permettant de régénérer le NAD^+ (β -nicotinamide adénine dinucléotide) nécessaire à la glycolyse. A l'équilibre, la réaction catalysée par la LDH favorise la formation de lactate, de telle sorte que le rapport physiologique lactate/pyruvate (L/P) est de 10.



En présence d'oxygène, le pyruvate est converti par la pyruvate déshydrogénase (PDH) en acétyl-coenzyme A (équation 2). Ce dernier entre dans le cycle de Krebs mitochondrial qui fournit les équivalents réducteurs à la chaîne respiratoire et entraîne une production nette de 36 molécules d'ATP par molécule de glucose. Ainsi, le rendement métabolique de la glycolyse est-il très largement supérieur en aérobiose qu'en anaérobiose (36 vs 2 moles d'ATP par mole de glucose).



Le pyruvate peut encore être transformé en oxaloacétate par carboxylation, sous l'action de la pyruvate carboxylase (PC), initiant la néoglucogenèse (équation 3) ou être converti en alanine par l'alanine aminotransférase (équation 4, cycle glucose-alanine) au cours d'une réaction de transamination.



Utilisation du lactate

Le lactate produit dans les tissus est utilisé prioritairement comme substrat pour la néoglucogenèse, via la reformation du pyruvate par la LDH. Il s'agit du cycle de Cori (figure 2), qui a lieu principalement dans le foie et, à un degré moindre, dans le rein.⁴ En outre, le lactate peut également être utilisé comme substrat énergétique (muscle, cœur, foie,

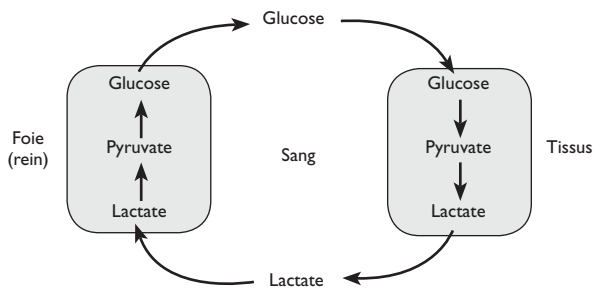


Figure 2. Cycle de Cori

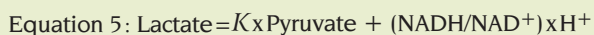
Le lactate formé par la glycolyse dans les tissus est transporté au foie (et dans une moindre mesure, au rein), où il est reconverti en glucose par la néoglucogenèse. Le glucose ainsi formé est retransféré aux tissus pour y être utilisé. C'est le cycle de Cori.

cerveau), via la reformation et l'oxydation du pyruvate dans les mitochondries (figure 1). Ce mécanisme permet notamment des échanges énergétiques (*lactate-shuttle*) au cours desquels le lactate formé dans un tissu (par exemple, muscle) est transporté pour être utilisé par un autre tissu (par exemple, cœur).⁶ Finalement, une faible proportion du lactate produit peut être convertie en alanine par la voie de transamination du pyruvate décrite précédemment (équation 4).

HYPERLACTATÉMIE

Augmentation de la production de lactate

La lactatémie est déterminée par l'équilibre entre formation et élimination du lactate. A l'état basal, la production de lactate est de l'ordre de 1 mmol/min (environ 1400 mmol/24 heures) et la lactatémie normale atteint une valeur de $1 \pm 0,5$ mmol/l.^{4,7} Dans les états critiques, cet équilibre est rompu à la fois par une augmentation de la production de lactate⁸ et une réduction de son élimination,⁹ entraînant une hyperlactatémie. Un réarrangement de l'équation 1 renseigne sur les déterminants primaires de la production de lactate (équation 5).



K étant la constante d'équilibre, la formation de lactate ne dépend que du pyruvate, de l'état rédox (rapport NADH/NAD) et du pH (ions H^+). Examinons maintenant ces déterminants.

Augmentation de la concentration en pyruvate

Glycolyse aérobie accélérée

Toute augmentation de la *glycolyse aérobie* élève la production de lactate en augmentant la formation de pyruvate (figure 3). C'est le cas : a) lors d'hyperglycémie qui, par action de masse, augmente l'utilisation périphérique du glucose ; b) lors d'augmentation de l'expression des transporteurs membranaires du glucose (par exemple, GLUT-1 au cours du sepsis) et c) lors d'activation des enzymes glycolytiques, notamment de la PFK. La PFK est activée par l'alcalose intracellulaire et par une baisse du rapport ATP/ADP. Ce mécanisme explique en grande partie l'hyperlactatémie induite

par les catécholamines endogènes et exogènes. En effet, la stimulation des récepteurs β -2 adrénergiques musculaires élève les taux intracellulaires d'AMP cyclique, qui active la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase musculaire. La consommation résultant de l'ATP et la baisse du rapport ATP/ADP produisent une forte activation de la PFK et de la glycolyse, générant de grandes concentrations de pyruvate et, par loi d'action de masse, de lactate. Ce processus représente le mécanisme prioritaire d'hyperlactatémie au cours du sepsis, comme l'ont démontré Levy et coll. dans une étude clinique utilisant la microdialyse musculaire.¹⁰ De plus, la glycolyse aérobie accélérée explique largement la production de lactate par les cellules tumorales, connue sous le nom d'*effet Warburg*.¹¹ Dans ces situations, le lactate augmente proportionnellement au pyruvate, si bien que le rapport L/P physiologique (environ 10) reste inchangé.

Catabolisme protéique

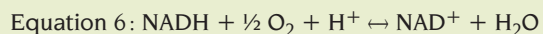
La transamination de l'alanine en pyruvate (équation 4) dans le foie est un important mécanisme contribuant à la synthèse de l'urée et à la néoglucogenèse hépatique (cycle glucose-alanine, figure 1). En cas de catabolisme musculaire accéléré (sepsis, brûlures, cancer), l'augmentation de l'apport d'alanine au foie contribue de manière importante à élever la concentration de pyruvate et, partant, de lactate, avec maintien du rapport L/P normal.^{4,12}

Inhibition de la pyruvate déshydrogénase

Comme mentionné précédemment, le pyruvate est converti en acétyl-coenzyme A par la PDH, et toute baisse d'activité de la PDH entraîne, de fait, une accumulation du pyruvate et de lactate, avec un rapport L/P normal (figure 3). Hormis de rares défauts enzymatiques congénitaux,¹³ une inhibition acquise de la PDH s'observe en cas de déficit en thiamine (vitamine B1)¹⁴ et sous l'effet de l'endotoxine et de cytokines inflammatoires.^{15,16} Un activateur de la PDH, le dichloroacétate, avait à cet égard été proposé pour traiter l'hyperlactatémie chez les patients critiques, toutefois sans résultat clinique probant.¹⁷

Altération de l'état rédox : dysoxie cellulaire

L'état rédox intracellulaire dépend exclusivement du métabolisme oxydatif mitochondrial (à l'exception des érythrocytes, qui n'ont pas de mitochondries). Il est déterminé par le rapport du couple rédox NAD^+/NADH (équation 6).



Toute baisse de l'oxygénation cellulaire entraîne ainsi une diminution du rapport NAD^+/NADH . L'augmentation du NADH entraîne une nette accélération de la réduction du pyruvate en lactate, rendant compte de l'hyperlactatémie caractéristique des situations de dysoxie cellulaire. Cette situation se caractérise ainsi par une forte augmentation du rapport L/P atteignant des valeurs largement supérieures à 10. Bien que la détermination du pyruvate soit techniquement difficile, son dosage peut être très utile pour établir fermement l'origine dysoxique d'une hyperlactatémie. Ce rapport est d'ailleurs considéré comme l'index le plus fiable de dysoxie chez le patient critique.¹⁸

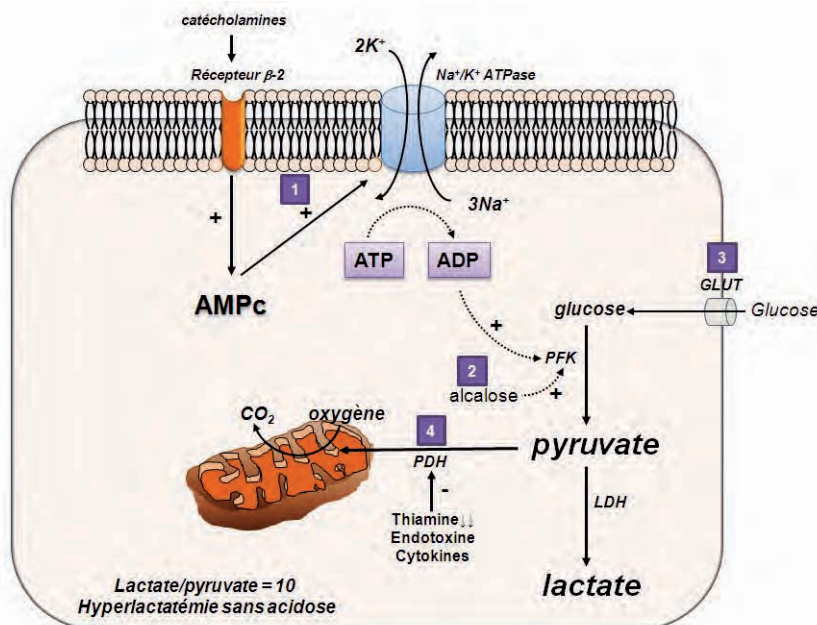


Figure 3. Formation de lactate par accumulation de pyruvate

Divers mécanismes stimulent la *glycolyse aérobie*, entraînant une augmentation de la formation de pyruvate et, secondairement, de lactate (avec rapport lactate/pyruvate de 10/1), sans développement d'acidose. 1) Les agents bêta-adrénergiques stimulent des récepteurs bêta-2, entraînant une augmentation de l'AMP cyclique (AMPc) intracellulaire. L'AMPc stimule la Na⁺/K⁺ ATPase membranaire (notamment au niveau du sarcolemme des muscles striés), avec consommation d'ATP. L'augmentation de l'ADP active fortement la phosphofructokinase (PFK), accélérant la glycolyse. 2) La diminution des ions H⁺ (alcalose) stimule également la PFK et la glycolyse, expliquant l'hyperlactatémie associée aux états d'alcalose. 3) L'augmentation de la glycémie et/ou des transporteurs au glucose (GLUT) provoque une stimulation de la glycolyse par loi d'action de masse et 4) De plus, le pyruvate peut s'accumuler lors d'inhibition de la pyruvate déshydrogénase (PDH), induit par un déficit en thiamine (vitamine B1) et au cours des états septiques. AMP: adénosine monophosphate; ADP: adénosine diphosphate.

Rôle des protons H⁺

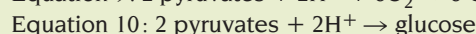
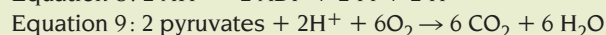
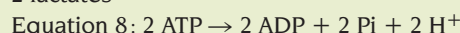
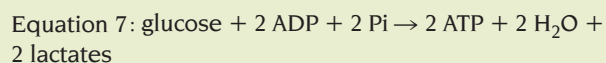
Les ions H⁺ peuvent augmenter la formation de lactate en favorisant la réduction du pyruvate par la LDH (voir équation 1). Toutefois, ces mêmes ions H⁺ inhibent la PFK, ce qui se traduit par une réduction du flux glycolytique et de l'input de pyruvate. Au final, l'effet global de l'accumulation de protons sur la production de lactate est ainsi négligeable.

Clairance insuffisante du lactate

Comme exposé précédemment, la clairance du lactate est prioritairement liée à son utilisation par le foie, elle-même dépendante de l'extraction hépatique du lactate et de la néoglucogenèse. L'extraction du lactate par le foie est déterminée par la perfusion hépatique, qui doit rester supérieure à 25% de sa valeur de base pour garantir une épuration normale du lactate,¹⁹ et par la captation du lactate par les hépatocytes qui dépend d'un transporteur membranaire saturable (monocarboxylate transporter, MCT1, *K_m* = 1,8-2,4 mM/l).²⁰ Quant à la néoglucogenèse, celle-ci dépend de la fonction hépatique et du pH, étant inhibée par l'acidose (pH < 7,1).⁴ Ainsi, lors d'un état de choc, la clairance du lactate est fortement réduite en raison de l'augmentation de la lactatémie largement > 2,4 mmol/l (entraînant une saturation du transporteur hépatique), de l'hypoperfusion du foie, et du défaut de néoglucogenèse (foie de choc et inhibition par l'acidose).

DISTINCTION ENTRE HYPERLACTATÉMIE ET ACIDOSE LACTIQUE

Les termes d'hyperlactatémie et d'acidose lactique sont fréquemment utilisés de manière interchangeable, alors qu'il existe une claire distinction entre ces deux concepts.^{2,4,21} En effet, la glycolyse entraîne la formation de lactate et non d'acide lactique (équation 7). L'origine des protons H⁺ provient de l'hydrolyse de l'ATP produit au cours de la glycolyse (équation 8). Dans des conditions aérobiques, ces protons sont recyclés pour la synthèse d'ATP via le cycle de Krebs (équation 9). De même, ils sont recyclés au cours de la néoglucogenèse via le cycle de Cori, qui requiert la synthèse d'ATP pour reformer du glucose (équation 10).



Une acidose lactique, définie comme la coexistence d'une hyperlactatémie et d'une acidose métabolique à trou anionique augmenté, ne peut donc s'observer théoriquement que dans les situations de dysoxie cellulaire ou lors d'une réduction de la néoglucogenèse hépatique. Les autres causes d'hyperlactatémies sont, en général, isolées et non accompagnées d'une acidose métabolique.



CLASSIFICATION DES HYPERLACTATÉMIES

En fonction du mécanisme responsable de l'hyperlactatémie, il est commun de distinguer les causes dysoxiques (type A) des causes non dysoxiques (type B). Ces dernières sont subdivisées en types B1 (secondaire à un désordre métabolique), B2 (induite par des médicaments) et B3 (associée à des défauts génétiques du métabolisme). Il s'agit de la classification de Woods et Cohen,^{3,4} résumée sous une forme modifiée dans le **tableau 1**. Pour le réanimateur, certaines causes d'hyperlactatémies médicamenteuses sont aussi à connaître :

- biguanides (metformine) : inhibition de la néoglucogénèse, blocage du complexe I de la chaîne respiratoire.
- Alcools : augmentation du rapport NADH/NAD⁺ sous l'action de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase.
- Propofol : inhibition du métabolisme des acides gras ; inhibition de la cytochrome oxydase.
- Bêta-adrénérgiques : stimulation de la Na⁺/K⁺ ATPase musculaire, avec activation secondaire de la PFK.
- Statines : réduction de la synthèse du coenzyme Q10 (transporteur d'électrons dans les mitochondries).

HYPERLACTATÉMIE ET PRONOSTIC

Le dosage du lactate sanguin est un outil essentiel de monitoring du patient critique. L'hyperlactatémie et sa ci-

nétiq ue d'évolution ont en effet un rôle pronostique majeur dans cette population. Dans les années 1970 déjà, Weil et Afifi avaient montré une corrélation entre hyperlactatémie et mortalité : celle-ci approchait 90% pour un taux de lactate supérieur à 8 mmol/l.²² De nombreuses études ont par la suite confirmé l'intérêt de la lactatémie comme marqueur pronostique indépendant, non seulement en milieu de soins intensifs, mais aussi aux urgences et dans les autres services de l'hôpital.³ Ainsi, une valeur initiale de lactate > 4 mmol/l est-elle associée au décès hospitalier avec une spécificité de plus de 90%.²³ Des données récentes, obtenues chez plus de 7000 patients de soins intensifs, ont montré qu'une élévation minimale du taux de lactate (> 0,75 mmol/l) identifiait déjà des malades à risque augmenté de décès.²⁴ Outre le pic plasmatique de lactate, certains indices cinétiques sont également d'importants facteurs prédictifs de mortalité hospitalière,²⁵ tels que la durée d'élévation du lactate au-dessus d'une valeur seuil (*lac-time*)²⁶ et la rapidité de clairance de l'hyperlactatémie.²⁷ Ainsi, il a été montré qu'un traitement guidé par la lactatémie initiale et visant à la réduire d'au moins 10% par heure était associé à une réduction significative des dysfonctions d'organes et de la mortalité chez des malades de soins intensifs (concept d'*early lactate-guided therapy*).²⁸

Tableau 1. Classification des hyperlactatémies
(Modifié selon Woods et Cohen).

Type A : hyperlactatémie associée à une dysoxie cellulaire

- Baisse du transport d'oxygène : dysoxie stagnante (bas débit), dysoxie anémique (baisse de l'hémoglobine), dysoxie hypoxique (baisse de la PaO₂)
- Utilisation inefficace de l'oxygène : dysoxie cytopathique (sepsis)
- Intoxication au monoxyde de carbone
- Convulsions (dysoxie relative par augmentation de la demande en oxygène)
- Exercice intense (dysoxie relative par augmentation de la demande en oxygène)

Type B

B1 : hyperlactatémie associée à un désordre métabolique

- Stimulation de la glycolyse aérobie : sepsis, alcalose, hyperglycémie, tumeurs, exercice intense
- Augmentation de la disponibilité en alanine : catabolisme musculaire
- Clairance insuffisante du lactate : hypoperfusion hépatique, insuffisance hépatique, acidose sévère (inhibition de la néoglucogénèse)

B2 : hyperlactatémie associée à des médicaments/toxiques

- Bêta-adrénérgiques : adrénaline, dobutamine, terbutaline, salbutamol
- Propofol
- Biguanides : metformine
- Salicylés
- Composés cyanogènes : cyanure, nitroprussiate
- Paracétamol
- Cocaïne, métamphétamine
- Antirétroviraux : stavudine, didanosine, zidovudine
- Alcools : éthanol, méthanol, propylène-glycol, éthylène glycol
- Sucres : sorbitol, xylitol, fructose

B3 : hyperlactatémie associée à des erreurs innées du métabolisme (déficits enzymatiques)

- Glucose-6-phosphatase (maladie de von Gierke)
- Pyruvate déshydrogénase
- Pyruvate carboxylase
- Syndrome MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*)

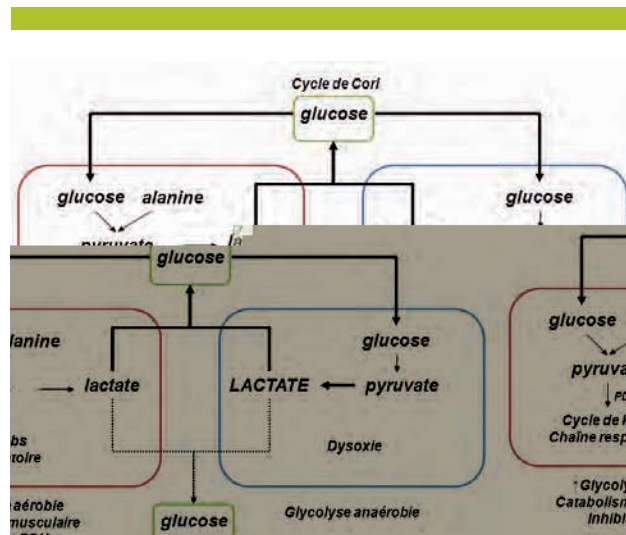


Figure 4. Hyperlactatémie et acidose lactique : principaux mécanismes

Rectangle rouge : en cas d'augmentation de la formation de pyruvate par stimulation de la glycolyse aérobie, de la transamination de l'alanine (catabolisme) et par inhibition de la pyruvate déshydrogénase (PDH), le lactate augmente par loi d'action de masse. Le rapport lactate/pyruvate (L/P) est normal (10/1), il n'y a pas d'acidose. **Rectangle bleu :** lors de dysoxie, le pyruvate n'est pas oxydé dans la mitochondrie et est converti largement en lactate. Le rapport L/P est > 10. Il y a production parallèle de protons (générés par hydrolyse de l'ATP formée par la glycolyse) avec abaissement du pH (acidose lactique). **Rectangles verts et flèches noires :** le lactate produit dans les tissus est transporté au foie pour former du glucose (cycle de Cori). Ce dernier est inefficace (traitillés) en cas de perfusion hépatique réduite (<25% de la perfusion basale), d'insuffisance hépatique et d'acidose (inhibition de la néoglucogénèse). Il y a non-clairance du lactate produit et le rapport L/P est variable (dépend du mode de production du lactate). Il y a accumulation de protons (normalement consommés par la néoglucogénèse) et abaissement du pH (acidose lactique). Voir article pour détails. ATP : adénosine triphosphate.



CONCLUSION

Une élévation du taux de lactate résulte soit d'une augmentation de sa production, soit d'une diminution de sa clairance, soit d'une association des deux (figure 4). La production de lactate dépend, prioritairement, de la concentration de pyruvate, elle-même déterminée par le flux glycolytique, la transamination de l'alanine et l'activité de la PDH, ainsi que de l'oxygénation cellulaire et du rapport NAD^+/NADH . Quant à la clairance du lactate, elle est essentiellement liée à la captation du lactate par le foie et à l'efficacité de la néoglucogenèse hépatique (cycle de Cori). L'hyperlactatémie et sa cinétique sont des marqueurs sensibles de la gravité d'une affection critique et de son pronostic. L'application d'une thérapeutique guidée par le taux plasmatique du lactate et sa cinétique de diminution est efficace pour améliorer le pronostic du malade critique. ■

Conflit d'intérêt

Lucas Liaudet est soutenu par le Fonds national suisse de la recherche scientifique (subside FNRS n° 310030_135394/1).

Implications pratiques

- > Une hyperlactatémie, même très modérée, est associée à un pronostic défavorable en cas de maladie critique et doit donc être détectée précocement et recherchée régulièrement
- > Le lactate est formé par réduction du pyruvate dans une réaction catalysée par la lactate déshydrogénase dans le cytoplasme, avec un rapport physiologique lactate/pyruvate de 10/1. Le lactate est utilisé pour reformer du glucose par néoglucogenèse hépatique (cycle de Cori) ou peut être utilisé comme substrat énergétique après reformation de pyruvate (principe du lactate shuttle)
- > Une augmentation du lactate sanguin est liée soit à une augmentation de formation ou une baisse de sa clairance. Une formation excessive est secondaire soit à une accumulation de pyruvate, par stimulation de la glycolyse aérobie, catabolisme musculaire, ou inhibition de la pyruvate déshydrogénase, soit à un état de dysoxie qui empêche l'oxydation du pyruvate. Une baisse de la clairance est due à une hypoperfusion ou à une insuffisance hépatique
- > Le rapport lactate/pyruvate n'augmente que lors de dysoxie. De plus, il n'y a d'acidose lactique que lorsque l'hyperlactatémie est secondaire à une dysoxie ou à une baisse de l'efficacité du cycle de Cori

Bibliographie

- Liaudet L. Poly(adenosine 5'-diphosphate) ribose polymerase activation as a cause of metabolic dysfunction in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:175-84.
- Liaudet L, Schaller MD, Revelly JP. Dysoxie tissulaire: détection et traitement. *Med Hyg* 1998;56:1911-4.
- ** Vernon C, Letourneau JL. Lactic acidosis: Recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin* 2010;26:255-83.
- * Mizock BA. Lactic acidosis. *Dis Mon* 1989;35:233-300.
- * Levy B. Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:315-21.
- Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol* 2009;587:5591-600.
- Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992;20:80-93.
- Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-40.
- Levrant 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;157:1021-6.
- * 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.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029-33.
- Adeva M, Gonzalez-Lucan M, Seco M, Donapetry C. Enzymes involved in l-lactate metabolism in humans. *Mitochondrion* 2013;13:615-29.
- Robinson BH, MacKay N, Chun K, Ling M. Disorders of pyruvate carboxylase and the pyruvate dehydrogenase complex. *J Inheret Metab Dis* 1996;19:452-62.
- Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(Suppl. 17):S15-9.
- Vary TC, Hazen SA, Maish G, Cooney RN. TNF binding protein prevents hyperlactatemia and inactivation of PDH complex in skeletal muscle during sepsis. *J Surg Res* 1998;80:44-51.
- Thomas GW, Mains CW, Slone DS, Craun ML, Bar-Or D. Potential dysregulation of the pyruvate dehydrogenase complex by bacterial toxins and insulin. *J Trauma* 2009;67:628-33.
- 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;327:1564-9.
- Rimachi R, Bruzzi de Carvahlo F, Orellano-Jimenez C, et al. Lactate/pyruvate ratio as a marker of tissue hypoxia in circulatory and septic shock. *Anesth Intensive Care* 2012;40:427-32.
- Chevrolet JC, Jolliet P. Le rôle du foie dans le métabolisme acido-basique. *Med Hyg* 1996;54:1840-9.
- Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life* 2012;64:109-19.
- Zilva JF. The origin of the acidosis in hyperlactatemia. *Ann Clin Biochem* 1978;15:40-3.
- 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.
- 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.
- Nichol AD, Egi M, Pettita V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: A retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010;14:R25.
- van Beest PA, Brander L, Jansen SP, et al. Cumulative lactate and hospital mortality in ICU patients. *Ann Intensive Care* 2013;3:6.
- 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;171:221-6.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
- * 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.

* à lire

** à lire absolument