

Respecter la physiopathologie

Hyperlactatémie: parfois plus que le reflet d'une hypoperfusion tissulaire

Amin El Mohri^a, médecin diplômé; Dr méd. Thierry Bonjour^a; Dr méd. Olivier Boulat^b, FAMH^aService de médecine intensive, Hôpital du Valais, Sion; ^bService de chimie clinique, Département de médecine de laboratoire et pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Description du cas

Une patiente âgée de 37 ans connue pour un syndrome de dépendance à l'alcool, un tabagisme actif ainsi qu'une ancienne polytoxicomanie sevrée il y a plus de dix ans (cocaïne et héroïne) et sans traitement habituel, consulte aux urgences en raison de douleurs abdominales avec vomissements, inappétence et anorexie évoluant depuis quatre jours. Elle développe dans un deuxième temps des troubles de l'état de conscience ainsi qu'une hypotension artérielle.

La gazométrie artérielle initiale met en évidence une acidose métabolique à trou anionique augmenté (TA: $[\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$, normes inférieur à 15 mmol/l; TA corrigé: $\text{TA} + 0,25 \times [40 - \text{Albumine}]$) avec pH à 7,24, bicarbonates à 4,5 mmol/l, pCO_2 à 11 mm Hg, excès de bases à -22,3 mmol/l, chlorémie à 99 mmol/l, TA à 33 mmol/l ainsi qu'une hyperlactatémie à 22 mmol/l. Au bilan biologique on retrouve un sodium (Na^+) à 135 mmol/l, potassium (K^+) à 2,3 mmol/l, urée et créatinine dans la norme. Le trou osmolaire est calculé à 16 mosmol/kg H_2O ($\text{TO}: 2 \times \text{Na}^+ + \text{urée} + \text{glucose}$, norme <10-15 mosmol/kg H_2O). À noter également une hypoglycémie à 1,2 mmol/l, une perturbation des tests hépatiques avec bilirubine totale à 100 $\mu\text{mol/l}$, aspartate aminotransférase (ASAT) 719 U/l, alanine aminotransférase (ALAT) 85 U/l, une perturbation discrète de la crase avec un taux de prothrombine (TP) mesuré à 54% et la présence de traces de corps cétoniques dans les urines. L'éthanolémie, les créatine kinases

(CK) et la recherche d'alcool sont négatives; en outre la recherche de toxiques dans les urines est négative.

Un diagnostic de choc hypovolémique sur pertes digestives est initialement retenu. Un remplissage vasculaire est débuté parallèlement à un soutien vasopresseur par noradrénaline et la patiente est intubée en raison des troubles de l'état de conscience.

Question

Laquelle de ces affirmations est vraie?

- a) L'hyperlactatémie est expliquée en partie par l'hypovolémie sévère et l'état de choc consécutif.
- b) L'insuffisance hépatique ne favorise pas l'hyperlactatémie.
- c) Le trou anionique élevé n'est expliqué que par l'hyperlactatémie qui est à 22 mmol/l.
- d) L'acidose présente est une acidose purement lactique.

Réponse

La réponse correcte est a.

Discussion

Bien que le plus fréquemment due à une dysoxie tissulaire en cas d'état de choc, l'hyperlactatémie peut avoir d'autres causes. Classiquement, l'hyperlactatémie est classifiée en fonction de son étiologie en deux grandes catégories: l'hyperlactatémie dysoxique et l'hyperlactatémie non-dysoxique. La compréhension de la physiopathologie permet de distinguer

aisément une hyperlactatémie dysoxique et non dysoxique et peut permettre d'optimiser la prise en charge de la patiente ou du patient.

Physiologie

La lactatémie (norme: <2 mmol/l) résulte de la relation entre la production et la clairance du lactate. Ce dernier est produit au niveau tissulaire (muscle squelettique, tissu adipeux, cerveau, poumon, cœur et tube digestif) à raison de 20 mmol/kg/jour [1]. Chez un adulte de 70 kg en situation basale, la production de lactate est de 1300-1500 mmol/jour dont la majeure partie provient de la glycolyse.

Le lactate n'est pas une molécule toxique mais un substrat énergétique indispensable au fonctionnement cellulaire. La glycolyse, principale source d'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire, se déroule au niveau du cytosol, c'est-à-dire à l'extérieur de la mitochondrie; le glucose est métabolisé en 1-3 di-phosphoglycérate (grâce à la phosphofructokinase) et ensuite en pyruvate (grâce à la pyruvate kinase). Les catécholamines (endogènes ou exogènes), au travers de leur action sur le récepteur β_2 , induisent une activation de la voie de la glycolyse [1].

Par la suite le métabolisme du pyruvate fait intervenir quatre voies distinctes dépendantes de l'activité de quatre enzymes: la pyruvate déshydrogénase (PDH, cofacteur de la thiamine) donnant l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA); la pyruvate carboxylase (PC) donnant l'oxaloacétate; le lactate déshydrogénase (LDH) donnant le lactate et l'ALAT donnant l'alanine

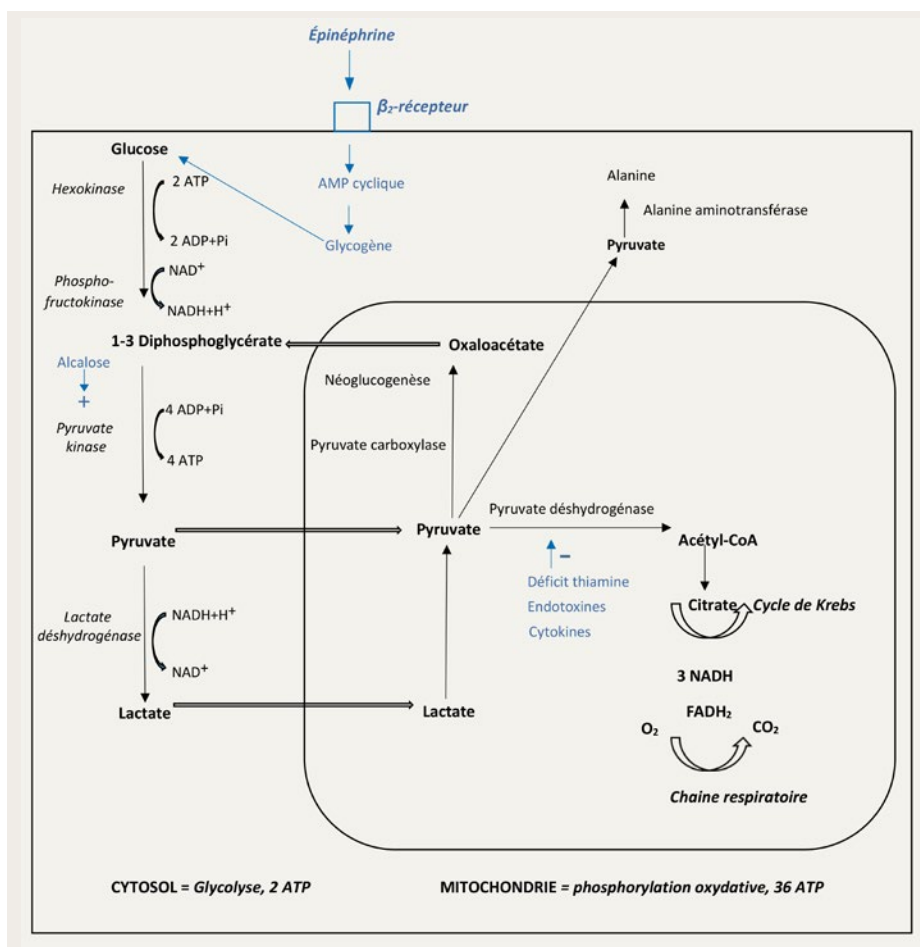


Figure 1: Métabolisme du lactate et du pyruvate.

AMP: adénosine monophosphate; ADP: adénosine diphosphate; ATP: adénosine triphosphate; CoA: coenzyme A; CO₂: dioxyde de carbone; FADH₂: flavine adénine dinucléotide; NAD⁺: β-nicotinamide adénine dinucléotide; NADH: nicotinamide adénine dinucléotide; O₂: oxygène.

(fig. 1). En état d'équilibre on a un rapport lactate/pyruvate à 10:1.

En présence d'oxygène, la conversion du pyruvate en acétyl-CoA sous l'action de la PDH permet au métabolisme mitochondrial de se poursuivre au niveau du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire (phosphorylation oxydative) conduisant à la production de 36 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) par molécule de glucose. En absence d'oxygène, cette voie n'est plus utilisable et le pyruvate s'accumule, conduisant à l'accumulation de lactate sous l'action de la LDH avec un rapport lactate/pyruvate supérieur à 10 (NB: en anaérobiose, le métabolisme du glucose en pyruvate conduit à la production de seulement deux molécules d'ATP par molécule de glucose). Le lactate, produit dans les tissus par la glycolyse est ensuite relâché dans la circulation puis retransformé en glucose par néoglucogénèse dans le foie et dans une moindre mesure dans les reins. La consommation du lactate est favorisée par un phénomène de «lactate shuttle» intra et inter organe grâce aux transporteurs monocarboxylates (MCT) [1].

En condition physiologique, le lactate a un rôle central dans le métabolisme énergétique. En effet, il peut d'une part être utilisé pour la néoglucogénèse (retransformé en pyruvate, cycle de Cori) et d'autre part être utilisé comme substrat énergétique par reformation et oxydation du pyruvate dans les mitochondries (cycle de Krebs). Une hyperlactatémie peut trouver son origine soit dans une augmentation de sa production, soit dans une diminution de son élimination, soit par la combinaison de ces deux composantes [3].

La relation entre l'alanine et le pyruvate par la voie de l'ALAT hépatique, et d'autre part entre le pyruvate et la néoglucogénèse, témoigne de la relation entre les métabolismes protéique et glucidique.

À noter que le lactate existe sous deux formes isomériques: L-lactate et le D-lactate. Le L-lactate c'est celui mesuré en pratique clinique, constituant la presque totalité du lactate endogène et ayant une signification physiopathologique. Le D-lactate provient de l'alimentation (fromages, yogourts, etc.) et de la production bactérienne intestinale; le syndrome de l'intestin court (pullulation microbienne) peut faire

augmenter significativement le D-lactate et peut causer une acidose avec une encéphalopathie.

On dit souvent à tort que l'hyperlactatémie est obligatoirement associée à une acidose lactique, ce qui est souvent faux. En effet dans des conditions d'aérobiose les protons H⁺ produits au cours de la glycolyse (lors de l'hydrolyse de l'ATP), sont recyclés pour la synthèse d'ATP dans le cycle de Krebs et au cours de la néoglucogénèse via le cycle de Cori; en revanche lors d'une dysoxie tissulaire et/ou de diminution de la néoglucogénèse hépatique l'hyperlactatémie est associée à une acidose métabolique [2].

L'acidose métabolique lactique, caractéristique des états de dysoxie tissulaire, implique un TA augmenté. Ce dernier est égal à la somme des cations moins la somme des anions (voir formule décrite plus haut) et devrait être nul au vu du principe d'électroneutralité. La norme du TO est par ailleurs inférieur à 15 mmol/l car par simplicité pas tous les électrolytes sont dosés en routine; un TA élevé traduit la présence d'un excès d'anions indosés (par exemple lactates, phosphates, sulfates, etc.). En pratique clinique le TA est élevé dans principalement trois situations qui peuvent être associées: hyperlactatémie, acidocétose (diabétique, de jeûne, alcoolique) ou insuffisance rénale [2]. Lorsque ces trois étiologies n'expliquent pas l'augmentation du TA il faut rechercher une intoxication (éthanol, polyéthylène glycol, méthanol, éthylène glycol) qui peut conduire à une augmentation du TO (osmolalité calculé – osmolalité mesurée). Par ailleurs en cas de TA normal, on est en face plutôt à des pertes de bicarbonates (digestives, rénales) ou apports en chlore augmenté.

Étiologies

On distingue l'hyperlactatémie dysoxique de type A des hyperlactatémies non dysoxiques de type B (se référer à la classification de Woods et Cohen). La connaissance de l'équation du transport d'oxygène (équation simplifiée: DO₂ = contenu artériel en oxygène × débit cardiaque = 1,34 × hémoglobine × saturation artérielle en oxygène × débit cardiaque) est essentielle; elle permet d'isoler de manière simple les facteurs responsables d'une baisse du transport en oxygène responsable d'une dysoxie tissulaire soit: l'anémie, l'hypoxémie et la baisse du débit cardiaque. Par ailleurs la dysoxie peut être systémique lors de la baisse de la DO₂ ou localisée en raison de la redistribution du débit cardiaque aux dépens de certains territoires lors d'une obstruction vasculaire isolée ou lors des troubles de la microcirculation [3].

Dans le tableau 1 sont listés les principales étiologies et mécanismes des hyperlactatémies en pratique clinique; l'hyperlactatémie asso-

Adapté de [3], avec permission.

Tableau 1: Principales étiologies d'hyperlactatémie et leurs mécanismes physiopathologiques (hors erreurs innées du métabolisme)

Mécanismes	Diminution apport en oxygène (dysoxie)	Stimulation β2-adrénergique – Mécanisme adaptatif rencontré en cas de stress physiologique aigu – Augmentation des catécholamines, notamment de l'épinéphrine	Activation de la glycolyse	Interférence avec la phosphorylation oxydative (PO)	Diminution de l'activité de la pyruvate déshydrogénase	Clairance du lactate diminuée	Présence ou absence d'acidose, Transport de l'O ₂ (DO ₂)
Étiologies							
États de choc, insuffisance cardiaque avancée, traumatisme sévère	+	+					DO ₂ bas avec acidose
Sepsis	+	+			+		DO ₂ bas ou normal au début, acidose si pas de traitement
Hypoxémie sévère (PaO ₂ <30 mm Hg) ou anémie sévère (Hb <50 g/l)	+						DO ₂ bas, acidose si pas de traitement
Insuffisance hépatique chronique						+	Augmentation importante de la lactatémie si insuffisance hépatique aiguë, acidose si sepsis associé
Cancer, lyse tumorale	+(localisée)		+(Effet Warburg)			+(Métastases hépatiques)	Acidose peut survenir notamment lors de l'association de ces différents mécanismes
Médicaments*				+			Acidose au vu de l'atteinte de la PO
Metformine				+		+ Suppression de la néoglucogénèse hépatique	Acidose au vu de l'atteinte de la PO
Alcools Éthanol, méthanol, propylène-glycol, éthylène glycol				+			Acidose au vu de l'atteinte de la PO
Intoxication au CO	+			+			DO ₂ bas avec acidose

* Linézolide, antirétroviraux, propofol, nitroprussiate, cyanure, barbituriques, valproate de sodium, antidépresseurs, statines, salicylés
CO: monoxyde de carbone; Hb: hémoglobine; O₂: oxygène; PaO₂: pression partielle en oxygène dans le sang artériel.

ciée à des erreurs innées du métabolisme (déficits enzymatiques tel que le syndrome de Melas ou la maladie de Von Gierke) n'est pas abordée dans cet exposé. En ce qui concerne les étiologies d'hyperlactatémie non dysoxiques généralement non associées à une acidose [1, 4, 5], les plus fréquentes sont: l'hyperglycémie et les médicaments β-adrénergiques par stimulation des récepteurs beta-adrénergiques et activation de la glycolyse, le catabolisme musculaire par augmentation de la

disponibilité en alanine, l'alcalose par stimulation de la pyruvate kinase et le déficit en thiamine par inhibition de la PDH. Les convulsions, le shivering et l'exercice intense sont caractérisés par une augmentation des besoins en oxygène avec apparition d'une acidose lactique transitoire à la suite de l'activation de la glycolyse et dans le phéochromocytome on retrouve une baisse du DO₂ avec stimulation des récepteurs β₂ et rarement une acidose associée.

Conclusions

La compréhension de la physiopathologie est essentielle à la prise en charge de la patiente ou du patient selon l'étiologie de l'hyperlactatémie. En effet, si l'hyperlactatémie est d'origine dysoxique il est impératif de rechercher un problème de DO₂, si non, d'autres causes d'hyperlactatémie sont à évoquer. Il est fréquent en pratique clinique que plusieurs étiologies conduisant à une hyperlactatémie coexistent.

Dans la situation clinique évoquée en introduction l'amplitude de l'hyperlactatémie ainsi que la présence concomitante d'un état de choc, d'une acidose métabolique à TA élevé et d'une hypoglycémie sévère fait évoquer une origine plurifactorielle. Une fraction du lactate est secondaire à l'état de choc et donc d'origine dysoxique; en effet à la mesure invasive du débit cardiaque grâce à un cathéter artériel pulmonaire on met en évidence une baisse de ce dernier avec des résistances vasculaires systémiques basses. Une autre fraction est probablement issue d'une production excessive de pyruvate du fait d'une glycolyse accélérée sur jeûne prolongé avec épuisement progressif des réserves de glycogène expliquant l'hypoglycémie sévère (traces de corps cétoniques dans les urines, alcoolémie et fonction rénale initiale dans la norme). Un défaut de clairance hépatique (contexte d'hépatopathie chronique et foie de choc au bilan biologique) de même qu'un déficit en thiamine se surajoutent potentiellement (dénutrition et éthylogisme chronique). Des pathologies du métabolisme innées, un insulinome ainsi que d'autres étiologies d'insuffisance hépatique ont été exclues (hépatites virales et auto-immunes, virus de l'immunodéficience humaine [VIH], intoxication au paracétamol, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine); la biopsie hépatique est en faveur d'une fibrose F3 suggestive d'une origine éthylique dans le contexte.

La patiente a présenté une évolution favorable après remplissage vasculaire et traitement vasopresseur, perfusion de glucose G20% en continu, substitution en vitamine B₁-B₂ et K; par ailleurs et complexifiant le tableau clinique il est à noter l'apparition secondaire d'une insuffisance rénale aigue anurique due à l'état de choc nécessitant une épuration extra-rénale et une pneumonie sur broncho-aspiration avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une antibiothérapie par mérépénem et une ventilation protectrice.

En tant que témoin du métabolisme oxydatif et énergétique cellulaire/tissulaire, mais aussi de l'aptitude de l'organisme à l'éliminer (clairance par le cycle de Cori notamment), la mesure du lactate est essentielle pour la prise en charge des patientes et patients critiques. L'association de l'hyperlactatémie avec la mortalité a été démontrée dans de nombreuses publications. La durée de l'élévation du lactate sanguin et la vitesse de sa clairance sont également des prédicteurs indépendants de la mortalité [3]. La mesure du lactate est d'autant plus importante qu'elle permet une stratégie de prise en charge guidée par la lactatémie permettant une ré-

duction significative de la morbidité et de la mortalité.

Aspect pré-analytique d'importance clinique

Selon la situation clinique, les prélèvements concomitants veineux périphériques et artériels peuvent indiquer des concentrations différentes de lactate. En cas de lactate veineux périphérique dans la norme (<2 mmol/l), la valeur concomitante artérielle est très vraisemblablement dans la norme également et donc utilisable cliniquement de façon fiable. En revanche en cas de valeur anormale, la valeur du lactate veineux périphérique ne peut pas être utilisée de façon fiable, notamment chez les patientes et patients présentant une acidose et/ou une hypotension. En effet le lactate artériel et lactate veineux périphérique ne sont en général pas identiques puisqu'ils représentent la balance entre production et clairance des lactates en provenance des différentes régions de l'organisme (anomalies de la perfusion et/ou du métabolisme cellulaire dans la microcirculation en cas de sepsis par exemple). Ceci n'est pas vrai pour le lactate veineux central qui a des valeurs très similaires avec le lactate artériel et qui peut être utilisé de façon fiable en clinique [6].

La stabilité de la mesure du lactate veineux est de un jour au frigo et le prix est de 23 CHF (Centre hospitalier universitaire vaudois [CHUV], 2020).

Concernant la gazométrie artérielle (lactate artériel) il faut éliminer immédiatement les bulles d'air et mélanger l'échantillon verticalement et horizontalement sans secouer; la stabilité de l'échantillon est inférieure à 15 minutes (maximum 30 minutes) et le prix est de 68 CHF (CHUV, 2020).

Pour finir une pseudo-hyperlactatémie avec acidose métabolique peut être retrouvée lors d'une intoxication à l'éthylène glycol; en effet certains kits de dosage et certains gazomètres sont incapable de distinguer le lactate du glycolate à cause de la ressemblance moléculaire; la mesure au laboratoire (et non au gazomètre ou avec les point-of-care tests) peut infirmer ou confirmer l'hyperlactatémie [5].

Messages principaux

- L'hyperlactatémie n'est pas associée systématiquement à une dysoxie tissulaire.
- Le lactate est un composant essentiel à la prise en charge des patientes et patients critiques et la connaissance de la physiopathologie permet l'identification du mécanisme en cause de l'hyperlactatémie.

Correspondance

Amin El Mohri
Service de médecine intensive
Hôpital du Valais
Av. Grand-Champsec 80
CH-1951 Sion
amin.elmohri[at]hopitalvs.ch

Ethic Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2309-19.
- 2 Gross A, Kissling S, Schneider A. L'acidose métabolique aux soins Intensifs: considérations théoriques et aspects pratiques. *Rev Med Suisse*. 2018;14(626):2025-9.
- 3 Ben-Hamouda N, Haesler L, Liaudet L. Hyperlactatémie et acidose lactique chez le patient critique. *Rev Med Suisse*. 2013;9(410):2335-40. doi: 10.53738/REV-MED.2013.9.410
- 4 Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and Controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):339-47.
- 5 Blohm E, Lai J, Neavyn M. Drug-induced hyperlactatemia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(8):869-78.
- 6 Réminiac F, Saint-Etienne C, Runge I, Ayé DY, Benzekri-Lefevre D, Mathonnet A, Boulain T. Are Central Venous Lactate and Arterial Lactate Interchangeable? A Human Retrospective Study. *Anesth Analg*. 2012;115(3):605-10.