

## Le lactate dans tous ses états

J. LEVRAUT

### 1. Introduction

Le lactate est un biomarqueur utilisé depuis longtemps dans les unités de réanimation, notamment pour évaluer l'importance de l'hypoxie tissulaire au cours de différents états pathologiques graves. Il a particulièrement été étudié au cours des états de choc et lors des états septiques graves.

Les urgentistes utilisent de plus en plus ce biomarqueur mais il reste encore largement sous utilisé par rapport à ce qu'il pourrait apporter en situation aiguë. Le but de cet exposé est de faire le point sur l'intérêt de ce biomarqueur en médecine d'urgence. Nous verrons successivement quelques rappels sur le métabolisme du lactate, nous aborderons ensuite l'acidose lactique et enfin nous verrons les intérêts du dosage du lactate dans différentes situations auxquelles sont confrontés les médecins urgentistes.

### 2. Métabolisme du lactate

#### 2.1. Le L- et le D-lactate

Le lactate existe dans la nature sous forme de deux isomères : dextrogyre et lévogyre. Seule la forme lévogyre est produite par les organismes supérieurs et le dosage que nous réalisons quotidiennement dans nos services cliniques ne concerne que le L-lactate.

*Correspondance* : Jacques Levraut, CHU de Nice, Pôle Urgence SAMU SMUR, Hôpital Saint-Roch, 5, rue Pierre Dévoluy, 06006 Nice cedex 01. E-mail : levraut.j@chu-nice.fr

Le D-lactate quant à lui est produit par les organismes inférieurs tels que certaines bactéries. Nous n'aborderons pas dans cet exposé le D-lactate, mais il faut savoir que certaines situations pathologiques peuvent être à l'origine d'une acidose D-lactique, situations au cours desquelles il existe en général une pullulation microbienne tel que celle rencontrée au cours du syndrome du grêle court avec pullulation intestinale de lactobacilles (1).

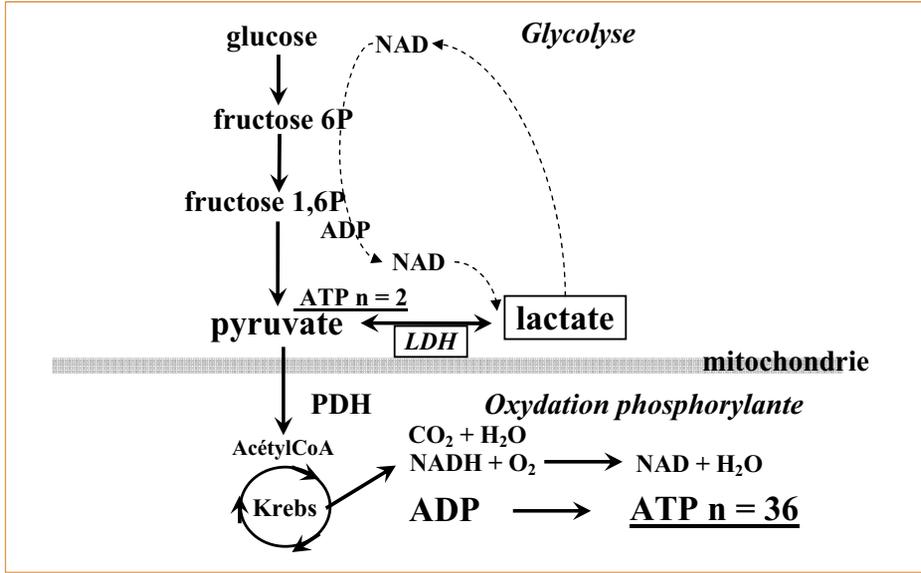
Le L-lactate est un métabolite issu du métabolisme intermédiaire. Il s'agit du sel de l'acide lactique qui est complètement dissocié au pH physiologique car le pKa de l'acide lactique est inférieur à 3. Sur un plan métabolique, le lactate est l'aboutissement de la glycolyse et se situe dans un cul de sac métabolique lorsque le pyruvate ne peut être métabolisé.

Le lactate s'accumule dans l'organisme dans deux conditions : en cas d'excès de production ou en cas de défaut d'élimination du lactate produit.

## 2.2. Production de lactate

Le lactate est un produit du métabolisme intermédiaire et est dérivé directement du pyruvate (Figure 1). Dans les conditions d'oxygénation normale, la production de lactate est minime au sein des tissus fonctionnant en aérobiose puisque le pyruvate rentre dans la mitochondrie pour y être complètement oxydé au sein du cycle de Krebs afin de produire de l'ATP. Il est important de noter que de l'ATP est formé au cours de la glycolyse. Pour l'oxydation complète d'une molécule de glucose, 2 ATP sont formés au cours de la glycolyse et 36 le sont au sein de la mitochondrie. En l'absence d'oxygène la glycolyse anaérobie est donc la

Figure 1 – Métabolisme du lactate



seule voie pourvoyeuse d'énergie mais cette production d'énergie a un très faible rendement et se fait au prix d'une production d'acide lactique importante.

Certaines cellules sont dépourvues physiologiquement de mitochondrie et il existe donc une production normale de lactate quotidienne. Celle-ci est proche de 1 500 à 2 000 mmol par 24 heures et aboutit en cas de clairance normale du lactate à une concentration normale plasmatique inférieure à 1,5 à 2 mmol/l.

La production de lactate peut augmenter au cours de deux circonstances principales.

1) En cas d'hypoxie tissulaire puisque le blocage de l'utilisation du pyruvate va aboutir à une augmentation de la production de lactate.

2) En cas d'emballement de la glycolyse sans qu'il existe pour autant une hypoxie tissulaire. Ceci a particulièrement été montré au cours de différentes situations, telles que le sepsis ou au cours de la perfusion d'adrénaline. Dans ces situations, il semblerait qu'une suractivation de la Na K-ATPase (pompe membranaire qui utilise l'ATP glycolytique pour maintenir le gradient Na et K entre les milieux intra et extracellulaires) soit à l'origine de cet excès de production de lactate (2).

## 2.3. Élimination

Dans les conditions normales, l'organisme élimine une quantité de lactate égale à celle produite permettant un maintien de la lactatémie à un niveau faible.

En situation de repos, l'élimination du lactate est assurée principalement par le foie au cours du cycle de Cori. Au cours de cette voie métabolique, moyennant de l'énergie, le lactate est transformé en glucose. Cette voie métabolique se produit dans une moindre mesure au niveau de la corticale rénale. Le lactate est également un substrat énergétique qui peut être oxydé, notamment au niveau musculaire. On sait par exemple qu'au cours de l'exercice musculaire, le lactate produit par les muscles en activité est consommé par les muscles au repos.

L'élimination du lactate est un processus très efficace qui aboutit à une demi vie normale du lactate inférieure à 10 minutes. Dans certaines situations pathologiques, telle que l'insuffisance hépatique au stade terminal, il se produit une accumulation d'acide lactique, aboutissant à une acidose qui fera partie du tableau terminal de l'insuffisance hépatique.

## 3. Acidose lactique

### 3.1. Définition

L'acidose lactique se définit par la co-existence d'une acidose définie par un pH inférieur à 7,35 et un taux de bicarbonate inférieur à 20 mmol/l associé à une hyperlactatémie supérieure à 5 mmol/l. Ainsi toute hyperlactatémie ne s'accompagne pas forcément d'acidose lactique et ces deux situations ont des significations différentes comme nous le reverrons dans un instant.

**Tableau 1** – Origines possibles d'une acidose lactique

**Type A : associée à une hypoxie tissulaire**

- Diminution du transport en O<sub>2</sub>
  - Insuffisance circulatoire aiguë
  - Anémie extrême mal supportée
  - Hémoglobinopathie (dont l'intoxication au CO)
  - Hypoxémie importante
  - Ischémie d'organe
- Altération de l'extraction tissulaire d'O<sub>2</sub>
  - Intoxication au cyanure
  - Sepsis sévère
- Augmentation brutale de la demande en O<sub>2</sub>
  - Exercice physique intense
  - Convulsions
  - Hyperthermie maligne

**Type B : non associée à une hypoxie tissulaire évidente**

- Insuffisance hépato-cellulaire terminale
- Alcalose gazeuse
- Sepsis
- Catécholamines (hypokaliémie, hyperglycémie)
- Hémopathies
- Anomalies innées du métabolisme
- Toxique
  - Méthanol, éthylène glycol, aspirine, colchicine, théophylline
  - Biguanides, analogues nucléosidiques

### 3.2. Étiologie

Selon la classification de Cohen et Woods (4), il existe deux types d'acidose lactique.

Le type A est caractérisé par une hypoxie tissulaire et l'acidose qui en résulte découle d'un excès de production d'acide lactique du fait de la carence en oxygène. Ainsi au cours des états de choc, des hypoxémies sévères, ou des hémoglobinopathies, la baisse du transport d'oxygène importante aboutit à une hypoxie tissulaire responsable de l'acidose lactique. Le type B se caractérise au contraire par un défaut d'élimination du lactate où par une anomalie métabolique aboutissant à un excès de production d'acide lactique.

Le **tableau 1** résume les principales origines d'acidose lactique.

### 3.3. Diagnostic

Le diagnostic d'acidose lactique se pose donc devant une l'existence d'une acidose métabolique associée à un taux de lactate sanguin supérieur à 5 mmol/l. L'utilisation du trou anionique seul est souvent prise en défaut pour détecter les hyperlactatémies modérées (5-7). Plusieurs travaux réalisés dans des structures d'urgences (5, 6) ou à l'admission de patients en réanimation (7) ont montré que le trou anionique avait une sensibilité faible pour détecter l'existence d'une hyperlactatémie mais sa spécificité était relativement correcte.

### 3.4. L'acide lactique : poison ou substrat protecteur ?

Pendant de nombreuses années, l'acide lactique a été considéré comme un substrat « nuisible » véritable poison cellulaire. On sait maintenant qu'il n'en est rien, tant pour ce qui est du pH que pour ce qui est du lactate.

Il est en effet montré expérimentalement que le pH acide a des effets protecteurs au niveau cellulaire sur des modèles expérimentaux d'anoxie. Ainsi il a été montré que des cultures hépatocytaires soumises à une anoxie avaient une mortalité proche de 90 % au bout de deux heures lorsque l'anoxie était réalisée à pH 7,40 alors que celle-ci était inférieure à 25 % lorsque l'anoxie était réalisée à pH 5,5-7,00 (8). Il semble donc que l'acidose ait un effet protecteur à l'échelle cellulaire vis-à-vis de l'anoxie.

Quant au lactate, on sait maintenant qu'il a un rôle protecteur dans certaines situations, directement en se situant comme un substrat énergétique potentiellement oxydable ou indirectement en permettant des échanges inter- ou intra-organes via un système de navettes *redox* lactate-pyruvate (9).

Par ailleurs, on sait maintenant que le lactate n'est pas responsable des crampes musculaires chez le sportif peu entraîné comme on l'a longtemps cru (10).

### 3.5. Traitement

Du fait de la lourde mortalité associée à l'acidose lactique, le traitement de cette dernière semble d'une importance majeure. Cependant il est important de ne pas oublier que l'acidose lactique est la conséquence d'un désordre sous-jacent plus qu'une maladie en soi. De ce fait le traitement principal de l'acidose lactique est basé sur le traitement de la cause à l'origine du trouble métabolique.

Ainsi en cas d'état de choc le traitement de l'acidose lactique sera basé sur l'amélioration de l'oxygénation tissulaire. Le traitement sera donc fonction du type de choc et pourra comprendre expansion volémique, transfusion sanguine, administration de catécholamines ou de vasopresseurs selon le type de choc.

Le traitement de l'acidose lactique symptomatique basé sur l'alcalinisation est encore débattu. Aucune donnée dans la littérature ne permet cependant de préconiser l'utilisation de bicarbonate de sodium à la phase aiguë de l'acidose lactique. Seules deux études prospectives contrôlées ont été publiées il y a plus de 10 ans et aucun autre travail n'a étudié cette problématique depuis lors. Ces deux travaux prospectifs n'ont pas réussi à montrer de différences significatives en terme de gain hémodynamique ou d'amélioration de la mortalité (11, 12). La conférence de consensus organisée par la Société de Réanimation de Langue Française qui s'est tenue en 1998 n'a retenu aucune indication pour le traitement de l'acidose lactique par de bicarbonate de sodium (13).

Le traitement par du bicarbonate de sodium peut s'accompagner d'effets secondaires non négligeables : surcharge sodée, surcharge en CO<sub>2</sub> qui peut entraîner une acidose intra cellulaire paradoxale. Cette acidose cellulaire paradoxale due à

l'éruption intra cellulaire de  $\text{CO}_2$  pourrait être à l'origine d'une altération hémodynamique passagère induite par le bicarbonate ainsi qu'à une dégradation de la fonction hépatocytaire responsable d'une augmentation de la demi vie du lactate (14).

L'utilisation du dichloroacétate, un puissant activateur de la pyruvate déshydrogénase, a soulevé des espoirs dans le traitement de l'acidose lactique.

En effet la stimulation de la pyruvate déshydrogénase force l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs et permet ainsi de réduire la production de lactate. Les premières études expérimentales et cliniques de faible envergure ont montré des résultats encourageants mais une étude multicentrique prospective n'a malheureusement pas retrouvé de différence entre les patients recevant le dichloro acétate et le groupe contrôle (15).

### 3.6. Cas particulier de l'acidose lactique liée aux biguanides

Les premiers cas d'acidose lactique liée aux biguanides ont été décrits essentiellement avec l'utilisation de la fenformine. Depuis l'abandon de cette molécule, cette pathologie a largement régressé. Pourtant il persiste encore de nombreux cas d'acidose lactique rapportés au cours du traitement avec la metformine. Ainsi, l'apparition d'une acidose métabolique à trou anionique élevé chez tout patient diabétique de type 2 traité par biguanide doit faire rechercher l'existence d'une acidose lactique.

Ces cas s'observent surtout en cas de non respect des contre-indications de l'utilisation de la metformine et notamment lorsque les patients développent une insuffisance rénale à l'origine d'une accumulation de cette molécule. La metformine exerce in vitro un effet inhibiteur sur le complexe 1 mitochondrial et il est probable que l'acidose lactique induite par le surdosage en biguanide soit lié à cet effet de poison mitochondrial. Chez tous les patients susceptibles de développer une insuffisance rénale, l'utilisation de la metformine devrait être utilisée avec la plus grande prudence (16).

L'acidose lactique aux biguanides est de pronostic réservé. Le traitement est basé sur l'épuration extra rénale mais l'efficacité de la dialyse reste modérée du fait de l'important volume de distribution de la molécule.

## 4. Intérêt du dosage du lactate en médecine d'urgence

Le lactate est un biomarqueur probablement intéressant dans de nombreuses situations cliniques auxquelles sont confrontés les médecins urgentistes. Aujourd'hui, le lactate reste pourtant encore relativement peu utilisé dans les structures d'urgence. L'apparition sur le marché depuis quelques années de petits appareils permettant de doser le lactate sur sang capillaire total va sans doute permettre de développer ce paramètre dans l'utilisation quotidienne au cours des années à venir (17).

Figure 2

**Monitoring biologique de l'insuffisance circulatoire**

**Mesure de la lactatémie toutes les 30' au cours du choc**

⇒ **Monitoring métabolique du degré d'hypoxie tissulaire**

**Si le lactate sanguin ne baisse pas > 20%**

<p><b><u>Augmenter apport O<sub>2</sub></u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Index cardiaque</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Expansion volémique</li> <li>➤ Catécholamines</li> <li>➤ Ventilation mécanique</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Contenu artériel en O<sub>2</sub></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Maintenir SaO<sub>2</sub> &gt; 92%</li> <li>➤ Niveau d'Hb suffisant</li> <li>➤ Transporteurs d' O<sub>2</sub>?</li> </ul> </li> </ul>	<p><b><u>Diminuer demande O<sub>2</sub></u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Eviter l' agitation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Antalgiques, anxiolyse</li> <li>➤ Sédation si besoin</li> <li>➤ Couverture (frissons)</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Traiter l'hyperthermie</b></li> <li>➤ <b>Ventilation artificielle</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ En cas de détresse respiratoire</li> </ul> </li> </ul>
--	--

#### 4.1. Monitoring biologique de l'insuffisance circulatoire

L'importance de l'hyperlactatémie est directement corrélée au degré d'hypoxie tissulaire au cours des états de choc. La brève demi-vie du lactate, normalement proche de 10 minutes, permet de réaliser un véritable monitoring biologique de l'efficacité du traitement à visée hémodynamique. Ainsi on peut proposer un dosage séquentiel du lactate permettant d'apprécier l'efficacité du traitement entrepris au cours de la prise en charge de l'insuffisance circulatoire aiguë.

La **figure 2** résume les principes du traitement visant à améliorer l'oxygénation tissulaire en cas d'hyperlactatémie persistante. Ces principes thérapeutiques sont basés sur l'adéquation entre besoins et apports tissulaires en oxygène. Cet équilibre peut s'obtenir en augmentant les apports où en réduisant les besoins excessifs en oxygène.

#### 4.2. Intérêt pronostique et outils de triage

##### 4.2.1. Sepsis

Depuis les travaux d'Emmanuel Rivers (18), on sait que la précocité de la prise en charge du sepsis est directement corrélée au pronostic. Une prise en charge basée sur une expansion volémique précoce au cours des 4 premières heures permet de faire diminuer la mortalité absolue de plus de 15 %. La détection précoce du sepsis grave revêt donc une importance capitale (19).

Au cours du travail initial de Rivers (18), les critères d'inclusion étaient basés sur l'existence d'un SIRS d'origine infectieuse associé à une hypotension inférieure à 90 mmHg de systolique ou à une hyperlactatémie supérieure à 4 mmol/l. Il est intéressant de noter que la plupart des patients inclus dans cette étude étaient en fait des patients normotendus mais présentant une hyperlactatémie initiale (18).

L'hyperlactatémie chez les patients admis aux urgences pour un état infectieux est relativement importante. Au cours d'un travail prospectif incluant près de 1 300 patients, Shapiro et collaborateurs (20) ont montré qu'une hyperlactatémie supérieure à 4 mmol/l était présente chez 10,5 % des patients admis pour syndrome infectieux tout venant.

L'hyperlactatémie observée au cours du sepsis est d'origine relativement complexe. À la phase toute initiale elle traduit très probablement l'existence d'une hypoxie tissulaire puisque les traitements visant à améliorer l'hémodynamique permettent de diminuer l'importance de l'hyperlactatémie (18). Cependant, d'autres paramètres sont à l'origine d'une élévation du lactate au cours du sepsis sans qu'ils soient forcément associés à une dette tissulaire en oxygène. Ainsi, au cours des états infectieux, il semble exister d'une part une diminution de la clairance métabolique de ce substrat (21) et d'autre part une activation métabolique de la voie glycolytique (22).

Ceci explique probablement que la signification pronostique d'une hyperlactatémie soit différente selon qu'il existe ou non une acidose associée. Au cours d'un travail prospectif, Lee et ses collaborateurs (23) ont montré qu'une hyperlactatémie initiale associée à un pH inférieur à 7,35 avait un pronostic bien plus défavorable qu'un même taux de lactate sans acidose associée. Par ailleurs, on sait que l'évolution du chiffre de lactate est au moins aussi importante que la valeur brute initiale. Au cours d'un travail prospectif portant sur 111 patients, l'équipe de Rivers a montré que les patients septiques capables de diminuer leur lactatémie initiale de plus de 10 % au bout des 6 premières heures avaient une mortalité à deux mois presque trois fois inférieure aux autres (24).

Quoiqu'il en soit l'hyperlactatémie revêt un paramètre pronostique défavorable et même lorsque les autres variables sont prises en compte par analyse multivariée, une élévation du lactate sanguin reste associée à un mauvais pronostic (25).

L'intérêt de l'utilisation du lactate dès la phase de triage est maintenant rendue possible par la mise à disposition de petits appareils de dosage délocalisé du lactate sur microéchantillon de sang total (17). Au cours d'un travail prospectif, il a été montré que ce dosage délocalisé permettait d'accélérer de plus d'une heure le délai d'obtention de ce résultat, permettant ainsi une prise en charge adaptée du sepsis sévère (26). Cependant, d'autres travaux sont nécessaires pour prouver l'intérêt majeur de l'utilisation du lactate comme outil de triage même s'il semble logique de proposer d'ores et déjà l'utilisation de ce paramètre en zone d'accueil de façon à ce que les patients septiques bénéficient dans les meilleurs délais d'un traitement spécifique intensif.

#### 4.2.2. Au cours du traumatisme grave

La nécessité de trier les patients victimes de traumatismes dès leur admission permet de faire bénéficier aux patients les plus gravement atteints d'une prise en charge adaptée à leur état. En France la médicalisation préhospitalière et la régulation médicale permettent dans les cas les plus graves d'évacuer directement les patients sur le plateau technique approprié. On sait cependant que les constantes vitales peuvent être prise en défaut chez ces patients et faussement rassurantes lors de leur prise en charge initiale.

Plusieurs travaux ont montré le rôle pronostique du lactate artériel ou veineux comme facteur associé à la gravité du traumatisme et à sa mortalité. Ainsi au cours d'un travail prospectif, une équipe turque a montré que la lactatémie et le score APACHE 2 était les facteurs les plus prédictifs du pronostic au cours des traumatismes du tronc (27). L'intérêt du lactate comme outils de triage chez les patients présentant des constantes vitales peu perturbées a été rapporté dans plusieurs publications. Dans un travail Nord Américain, les auteurs ont analysé l'apport du lactate et du déficit de base prélevé dans les 10 minutes suivant l'arrivée comparativement aux outils de triage classiques basés sur les circonstances de l'accident et l'analyse des fonctions vitales (28). Dans ce travail portant sur 375 patients à leur arrivée dans un Trauma Center, la sensibilité et la spécificité du lactate veineux était meilleures que les données classiques pour déceler un ISS supérieure à 13 (sensibilité 89 % contre 76 % et spécificité 54 % contre 36 %).

Dans un autre travail publié récemment par une équipe New Yorkaise, les auteurs se sont intéressés à l'apport du dosage systématique du lactate et du déficit de base chez les patients victimes de traumatismes (29). Au cours de cette étude rétrospective réalisée chez 1 435 patients, un traumatisme sévère était défini comme un traumatisme nécessitant une transfusion sanguine ou entraînant une chute de l'hématocrite de plus de 10 points au cours des 24 premières heures ou responsable d'un score ISS supérieur à 15. Parmi l'ensemble des patients inclus, 242 patients présentaient des traumatismes majeurs (17 %). Chez ces patients, les paramètres vitaux avaient une fiabilité modérée pour dépister les patients sévères puisque leurs sensibilité et spécificité n'étaient respectivement que de 41 et 75 %. Lorsque le paramètre métabolique (lactatémie initiale supérieure à 2,2 mmol/l et ou... déficit de base supérieure à - 2 mmol/l) était associé aux paramètres vitaux, la sensibilité passait de 41 à 76 % et la valeur prédictive négative atteignait plus de 90 %.

Au total, il semble que le dosage systématique du lactate puisse être intéressant chez les patients victimes de traumatismes potentiellement sévères mais ayant des paramètres vitaux conservés à leur admission. D'autres travaux sont cependant nécessaires pour confirmer ces résultats.

#### 4.2.3. Au décours de l'arrêt circulatoire

Il existe une relation significative entre le taux de lactate à l'admission de patients ayant subi un arrêt circulatoire et leur pronostic. Cependant cette différence est

trop lâche pour être utilisable en pratique. De plus, il ne semble pas exister de relation étroite entre le taux de lactate plasmatique initial et la durée de l'arrêt circulatoire. Au cours d'un travail rétrospectif, Müllner et collaborateurs (30) ont montré sur une cohorte de 167 patients ayant présenté un arrêt circulatoire extrahospitalier, que la relation liant la durée de l'arrêt circulatoire et la lactatémie initiale était faible avec un coefficient de corrélation de 0,49. Dans cette série, le taux de lactate initial n'était discriminant pour prédire une mortalité de 100 % que s'il était supérieur à 16,3 mmol/l. Au cours d'un travail de la même équipe portant sur 394 patients ayant survécu à un arrêt circulatoire au-delà de la 48<sup>e</sup> heure, les auteurs (31) ont rapporté que la lactatémie initiale était significativement différente chez les survivants (médiane de 7,8 contre 9 mmol/l) et chez ceux ayant un bon pronostic neurologique (médiane de 7,6 contre 9,2 mmol/l). Cependant cette différence est trop ténue pour être efficacement discriminante.

Au total, la lactatémie initiale ne semble pas être un paramètre très intéressant pour prédire la mortalité au décours de l'arrêt circulatoire.

### 4.3. Intérêt diagnostique

#### 4.3.1. Douleur thoracique et SCA

L'intérêt du dosage de la lactatémie a été évalué au cours des douleurs thoraciques comme facteur prédictif d'infarctus du myocarde. Deux travaux ont été publiés à ce jour et ont rapporté une forte valeur prédictive négative de ce paramètre (32, 33). Au cours d'un premier travail portant sur 129 patients souffrant de douleur thoracique datant de moins de 24 heures, Schmiechen et collaborateurs (32) ont montré que la lactatémie des 28 patients présentant un infarctus du myocarde était significativement plus élevée que les autres ( $2,2 \pm 0,7$  vs.  $1,7 \pm 1,3$  mmol/l). De plus la sensibilité de la lactatémie pour dépister un IDM, avec un seuil de 1,5 mmol/l, était de 96 % alors que la spécificité était de 55 % avec une valeur prédictive négative de 98 %. Au cours d'un autre travail portant sur 718 patients présentant une douleur thoracique, Gatien et collaborateurs (33) ont rapporté des résultats similaires. En prenant comme critère d'infarctus une élévation de la troponine, ces auteurs ont rapporté que l'hyperlactatémie initiale supérieure à 1,5 mmol/l avait une sensibilité et une spécificité respectivement de 88 % et 46 % avec une valeur prédictive négative de 96 %.

Au total, lors de la prise en charge initiale d'une douleur thoracique sans signe ECG évocateur de SCA, l'existence d'une lactatémie initiale inférieure à 1,5 mmol/l permet d'éliminer avec plus de 95 % de chance l'existence d'un infarctus du myocarde en cours de constitution. Cependant, d'autres travaux sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

#### 4.3.2. Malaise avec perte de connaissance

L'intérêt du dosage du lactate sanguin dans ces conditions est intéressant pour écarter une origine comitiale au malaise. En effet, en cas de crise comitiale,

l'hypoxie associée à l'hyperactivité musculaire entraîne une élévation transitoire du taux de lactate sanguin. Ainsi, en cas de malaise avec perte de connaissance sans témoin, l'existence d'une hyperlactatémie initiale permet d'évoquer une crise comitiale à l'origine de ce malaise. Ceci est vrai à la condition que le patient soit vu tôt (moins de 120 minutes après son malaise) et qu'il n'existe pas d'autre cause pouvant être responsable de l'hyperlactatémie.

Il existe cependant peu de données dans la littérature permettant de confirmer l'intérêt du lactate dans cette indication. Un travail portant sur un nombre limité de patients, excluant les patients pouvant avoir une hyperlactatémie d'une autre cause, a montré que le lactate, à un seuil de 2,5 mmol/l, avait une spécificité de 97 % et une sensibilité de 73 % pour dépister un malaise d'origine comitiale (34). Une autre étude, publiée uniquement sous forme d'abstract (35), a rapporté des résultats similaires. Avec un seuil identique de lactatémie, ce paramètre avait une sensibilité de 89 %, une spécificité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 87 %. Dans ce travail portant sur 41 patients, la mesure de la lactatémie était réalisée dans un délai moyen de 75 minutes avec des extrêmes allant de 45 à 120 minutes.

Là encore, il serait nécessaire de réaliser d'autres travaux pour prouver l'intérêt d'une telle approche qui est pourtant utilisée fréquemment par les urgentistes.

### 4.3.3. Douleur abdominale

L'existence d'une hyperlactatémie au cours d'un « ventre aigu » doit faire craindre un abdomen chirurgical. Dans un travail suédois portant sur 85 patients présentant un abdomen aigu, Lange et collaborateurs (36) ont évalué l'intérêt diagnostique du dosage du lactate. Il existait une hyperlactatémie constante chez les patients souffrant d'ischémie mésentérique et de péritonite bactérienne. En revanche, le lactate n'était élevé que dans la moitié des cas d'occlusion intestinale et chez 30 % des patients souffrant de pancréatite aiguë. Dans ce travail l'hyperlactatémie avait une sensibilité de 100 % et une spécificité de 42 % pour diagnostiquer un infarctus mésentérique. Au cours d'un autre travail publié dans une revue néerlandaise, Vahl et collaborateurs (37) ont évalué l'intérêt du dosage de la lactatémie pour détecter les patients devant subir une intervention chirurgicale. Les patients suspects d'appendicite simple ont été exclus de l'étude. Ce travail a porté sur 200 patients admis aux urgences pour abdomen aigu. Parmi ceux-ci, soixante auraient dû bénéficier d'une chirurgie au cours des 24 premières heures mais seulement cinquante-quatre ont été opérés dans les bons délais. Parmi les six patients non opérés précocement à tort, seulement trois avaient une hyperlactatémie. Au total, l'hyperlactatémie supérieure à 2,5 mmol/l avait une sensibilité de 75 %, une spécificité de 39 %, une valeur prédictive positive de 35 % et une valeur prédictive négative de 79 %. Dans ce travail, parmi les 14 patients souffrant d'ischémie intestinale, seuls huit présentaient une hyperlactatémie. Au cours d'un travail expérimental récent, Kurimoto et collaborateurs (38) ont évalué la cinétique de la lactatémie dans les suites d'une ligature de l'artère mésentérique supérieure chez le cochon. Les auteurs

ont observé que la lactatémie augmentait rapidement au niveau de la veine mésentérique supérieure, mais une hyperlactatémie systémique décelable sur du sang veineux périphérique n'était observée qu'à partir de la quatrième heure suivant la ligature. Ceci est probablement le reflet des énormes capacités d'épuration hépatique du lactate puisque le sang veineux mésentérique se draine directement dans la veine porte.

Au total, un « ventre aigu » s'accompagnant d'une hyperlactatémie supérieure à 2,5 mmol/l doit alerter le clinicien et faire craindre un abdomen chirurgical sans pour autant pouvoir l'affirmer. En cas de suspicion d'ischémie mésentérique, l'absence d'hyperlactatémie ne permet pas d'écarter le diagnostic, surtout si le patient est vu précocement.

#### 4.3.4. Apport diagnostique au cours de la méningite

Une des problématiques du médecin urgentiste confronté à une méningite est de pouvoir déterminer rapidement l'origine bactérienne de cette infection. Ce diagnostic est facile en cas de méningite purulente franche mais il est moins aisé en cas de méningite à liquide clair. Plusieurs indicateurs biologiques ont été proposés dont les principaux sont la protéinorachie, le rapport glycorachie/glycémie, le taux de procalcitonine sérique et le taux de lactate du LCR. L'élévation du taux de lactate dans le LCR traduit la réponse inflammatoire des cellules immunocompétentes mais n'est pas le reflet d'une ischémie quelconque.

Au cours d'un travail portant sur 73 patients ayant présenté une méningite dans les 40 jours suivant une intervention neurochirurgicale, Leib et collaborateurs (39) ont comparé l'apport du rapport glycorachie/glycémie et du taux de lactate du LCR. Parmi les patients inclus, vingt-six présentaient une méningite bactérienne prouvée ( $n = 12$ ) ou fortement suspectée ( $n = 14$ ). Le taux de lactate du LCR des patients présentant une méningite bactérienne prouvée était de  $7,8 \pm 3,6$  mmol/l, celui de ceux présentant une méningite bactérienne suspectée était de  $6,7 \pm 3,3$  mmol/l tandis que celui des patients ayant une méningite non bactérienne était de  $2,3 \pm 0,8$  mmol/l. Dans ce travail, avec un seuil de 4 mmol/l, le taux de lactate du LCR avait une sensibilité de 88 %, une spécificité de 98 %, une VPP de 98 % et une VPN de 94 % pour détecter une origine bactérienne. Quant au rapport glycorachie/glycémie, sa sensibilité était de 77 %, sa spécificité de 87 %, sa VPP de 77 % et sa VPN de 87 %.

Cependant, même si ces résultats sont intéressants, il ne peuvent pas s'extrapoler strictement aux conditions de l'urgence. Au cours d'un autre travail prospectif portant sur 174 patients admis aux urgences pour méningite, Viallon et collaborateurs (40) ont comparé la fiabilité de différents biomarqueurs du LCR : cellularité, rapport glycorachie/glycémie, procalcitonine sérique, lactate du LCR et protéinorachie. Parmi les patients inclus, 53 présentaient une méningite bactérienne et 121 une méningite virale. Le taux de lactate du LCR était de  $8,7 \pm 0,8$  mmol/l en cas de méningite bactérienne tandis qu'il était de 2,5 mmol/l en cas de méningite virale. Les deux paramètres les plus discriminants étaient la pro-

calcitonine sérique (aire sous la courbe ROC de 0,99 ; sensibilité, spécificité, VPP et VPN respectivement de 97 %, 98 %, 97 % et 98 %) et le taux de lactate du LCR (AUC ROC de 0,98 ; sensibilité, spécificité, VPP et VPN respectivement de 93 %, 100 %, 100 % et 95 %). La meilleure valeur de cut-off du lactate du LCR était de 4 mmol/l. Dans un autre travail rétrospectif portant sur 180 prélèvements de LCR, Kleine et collaborateurs (41) ont rapporté quant à eux des valeurs de sensibilité et de spécificité du lactate du LCR proche de 100 % pour différencier une méningite bactérienne non traitée d'une méningite virale, avec une valeur seuil de 3,5 mmol/l. Le lactate était le meilleur biomarqueur, comparativement à différentes interleukines, la cellularité du LCR, la protéinorachie et le ratio glucose LCR/sang. Enfin, dans un travail prospectif portant sur 30 patients admis pour méningite, Schwarz et collaborateurs (42) ont comparé les concentrations de différents paramètres dans le LCR, mais les courbes ROC n'ont malheureusement pas été construites. Les auteurs rapportent une sensibilité du lactate (seuil choisi de 2,1 mmol/l) de 94 % pour le diagnostic de méningite bactérienne mais la spécificité rapportée n'est que de 42 %. Il est cependant remarquable de noter que seul un patient du groupe bactérien présentait un taux de lactate du LCR très bas tandis que les taux médians de lactate du LCR étaient de 2,54 mmol/l dans le groupe viral et 8,45 mmol/l dans le groupe viral. Ces résultats suggèrent que la valeur seuil de lactate choisie était trop basse par rapport à celle qu'aurait pu montrer la construction des courbes ROC.

Au total, le dosage du lactate dans le LCR au cours des méningites à liquide clair semble être un paramètre intéressant pour différencier les méningites bactériennes des virales. Un taux de lactate supérieur à 3,5 mmol/l dans le LCR est fortement évocateur d'une origine bactérienne à la méningite et devrait pousser à proposer une antibiothérapie précoce.

## 5. Conclusion

La constatation d'une hyperlactatémie chez un patient présentant une pathologie aiguë est toujours un signe de gravité. Celle-ci peut être le stigmate d'une souffrance tissulaire hypoxique ou être la conséquence d'une activation métabolique. Le dosage du lactate permet dans de nombreuses circonstances d'aider le clinicien dans son diagnostic et dans son pronostic. Les caractéristiques du lactate en font un outil potentiel de triage intéressant mais d'autres travaux sont nécessaires pour préciser sa place dans ces circonstances.

## Références bibliographiques

1. Petersen C. D-lactic acidosis. *Nutr Clin Pract* 2005 ; 20 : 634-45.
2. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999 ; 354 : 505-8.

3. Van Hall G, Jensen-Urstad M, Rosdahl H et al. Leg and arm lactate and substrate kinetics during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003 ; 284 : E193-205.
4. Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983 ; 32 : 181-91.
5. Berkman M, Ufberg J, Nathanson L et al. Anion gap as a screening tool for elevated lactate in patients with an increased risk of developing sepsis in the emergency department. *J Emerg Med* 2008 ; in press.
6. Adams BD, Bonzani TA, Hunter CJ. The anion gap does not accurately screen for lactic acidosis in emergency department patients. *Emerg Med J* 2006 ; 23 : 179-82.
7. Levraut J, Bounatirou T, Ichai C, Ciais JF, Jambou P, Hechemia R et al. Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients, *Intensive Care Med* 1997 ; 23 : 417-22.
8. Gores GJ, Nieminen AL, Fleishman KE, Dawson et al. Extracellular acidosis delays onset of cell death in ATP-depleted hepatocytes. *Am J Physiol* 1988 ; 255 : C315-22.
9. Gladden LB. Lactate metabolism : a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004 ; 558 : 5-30.
10. Schurr A. Lactate: the ultimate cerebral oxidative energy substrate? *J Cereb Blood Flow Metab* 2006 ; 26 : 142-52.
11. Mark NH, Leung JM, Arieff AI, Mangano DT. Safety of low-dose intraoperative bicarbonate therapy: a prospective, double-blind, randomized study. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 659-65.
12. Mathieu D, Nevriere R, Billard V et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991 ; 19 : 1352-6.
13. XIX<sup>e</sup> conférence de consensus en réanimation et en médecine d'urgence. Correction de l'acidose métabolique en réanimation. Lille Juin 1999.
14. Levraut J, Grimaud D. Treatment of metabolic acidosis. *Curr Opin Crit Care* 2003 ; 9 : 260-5.
15. 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.
16. Orban JC, Ghaddab A, Chatti O et al. Metformin-associated lactic acidosis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006 ; 25 : 1046-52.
17. Boldt J, Kumle B, Suttner S et al. Point-of-care (POC) testing of lactate in the intensive care patient. Accuracy, reliability, and costs of different measurement systems. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45 : 194-9.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1368-77.
19. Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 2007 ; 16 : S1-S21.
20. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005 ; 45 : 524-8.
21. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 157 : 1021-6.
22. Levy B, Gibot S, Franck P et al. Relation between muscle Na + K + ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005 ; 365 : 871-5.

23. Lee SW, Hong YS, Park DW et al. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in-hospital mortality in septic emergency patients. *Emerg Med J* 2008 ; 25 : 659-65.
24. 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.
25. Howell MD, Donnino M, Clardy P et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 1892-9.
26. Goyal M, Pines JM, Drumheller BC et al. Point-of-care testing at triage decreases time to lactate level in septic patients. *J Emerg Med* 2008 ; in press.
27. Aslar AK, Kuzu MA, Elhan AH et al. Admission lactate level and the APACHE II score are the most useful predictors of prognosis following torso trauma. *Injury* 2004 ; 35 : 746-52.
28. Lavery RF, Livingstone DH, Tortella BJ et al. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *J Am Coll Surg* 2000 ; 190 : 656-64.
29. Paladino L, Sinert R, Wallace D et al. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation* 2008 ; 77 : 363-8.
30. Müllner M, Sterz F, Domanovits H et al. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 1997 ; 23 : 1138-43.
31. Kliegel A, Losert H, Sterz F et al. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)* 2004 ; 83 : 274-9.
32. Schmiechen NJ, Han C, Milzman DP. ED use of rapid lactate to evaluate patients with acute chest pain. *Ann Emerg Med* 1997 ; 30 : 571-7.
33. Gatién M, Stiell I, Wielgosz A et al. Diagnostic performance of venous lactate on arrival at the emergency department for myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 2005 ; 12 : 106-13.
34. Hazouard E, Dequin PF, Lanotte R et al. Losing consciousness: role of the venous lactate levels in the diagnosis of convulsive crises. *Presse Med* 1998 ; 27 : 604-7.
35. Hervé J, Calmette MJ, Lemiale V et al. Intérêt de la lactacidémie dans la démarche diagnostique des crises convulsives généralisées des patients consultant dans les services d'accueil et d'urgence pour malaise avec perte de connaissance. Abstract Congrès Urgences 2004.
36. Lange H, Jäckel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg* 1994 ; 160 : 381-4.
37. Vahl AC, Out NJ, Kapteijn BA, Koomen AR. Nothing gained from the determinations of plasma lactate levels in the evaluation of a patient with acute abdomen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998 ; 142 : 901-4.
38. Kurimoto Y, Kawaharada N, Ito T et al. An experimental evaluation of the lactate concentration following mesenteric ischemia. *Surg Today*. 2008 ; 38 : 926-30.
39. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 69-74.
40. Viallon A, Guyomarc'h S, Zeni F et al. Méningites aiguës de l'adulte à examen direct négatif : intérêt de la procalcitonine sérique et de l'acide lactique céphalo-rachidien dans la prise en charge diagnostique en urgence. *JEUR* 2003 ; 16 : 4-12.

41. Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). Brain Res Bull 2003 15 ; 61 : 287-97.
42. Schwarz S, Bertram M, Schwab S et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med 2000 ; 28 : 1828-32.