

Hyperlactatémie dans le sepsis

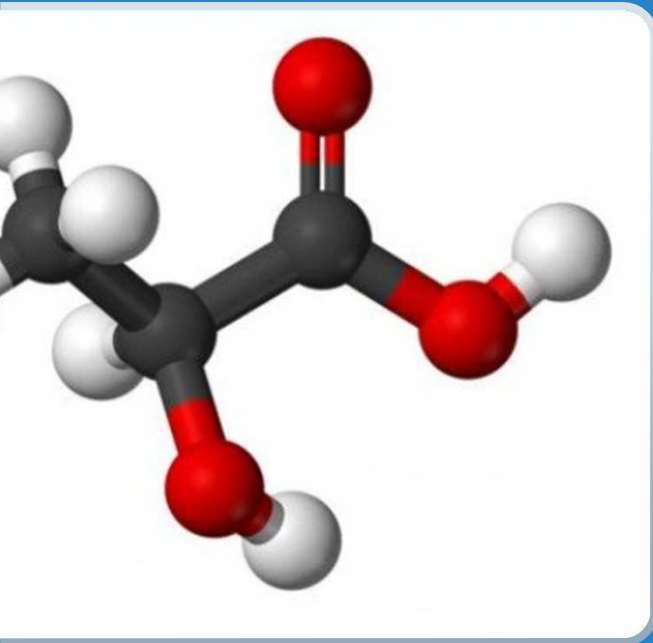
CAUSES ET CONSÉQUENCES

Arthur PAVOT

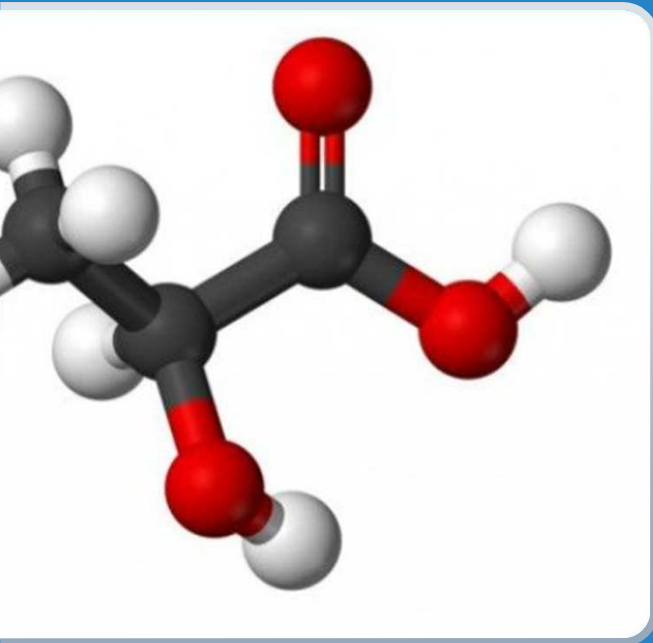
Journées de DESC de réanimation de Caen

31 mai 2017

Tuteurs Pr D. Mathieu, Dr T. Duburcq



1. Rappels biochimiques
2. Le Lactate à l'état de base
 1. Métabolisme normal du lactate
 2. Le cycle de Cori
 3. La voie oxydative
 4. Balance du lactate
3. Hyperlactatémie dans le sepsis
 1. Histoire du lactate
 2. Causes dysoxiques
 3. Causes métaboliques
4. Conséquences de l'hyperlactatémie
 1. Pronostic
 2. Acidose
 3. Conséquences cellulaires



1. Rappels biochimiques

2. Le Lactate à l'état de base

1. Métabolisme normal du lactate
2. Le cycle de Cori
3. La voie oxydative
4. Balance du lactate

3. Hyperlactatémie dans le sepsis

1. Histoire du lactate
2. Causes dysoxiques
3. Causes métaboliques

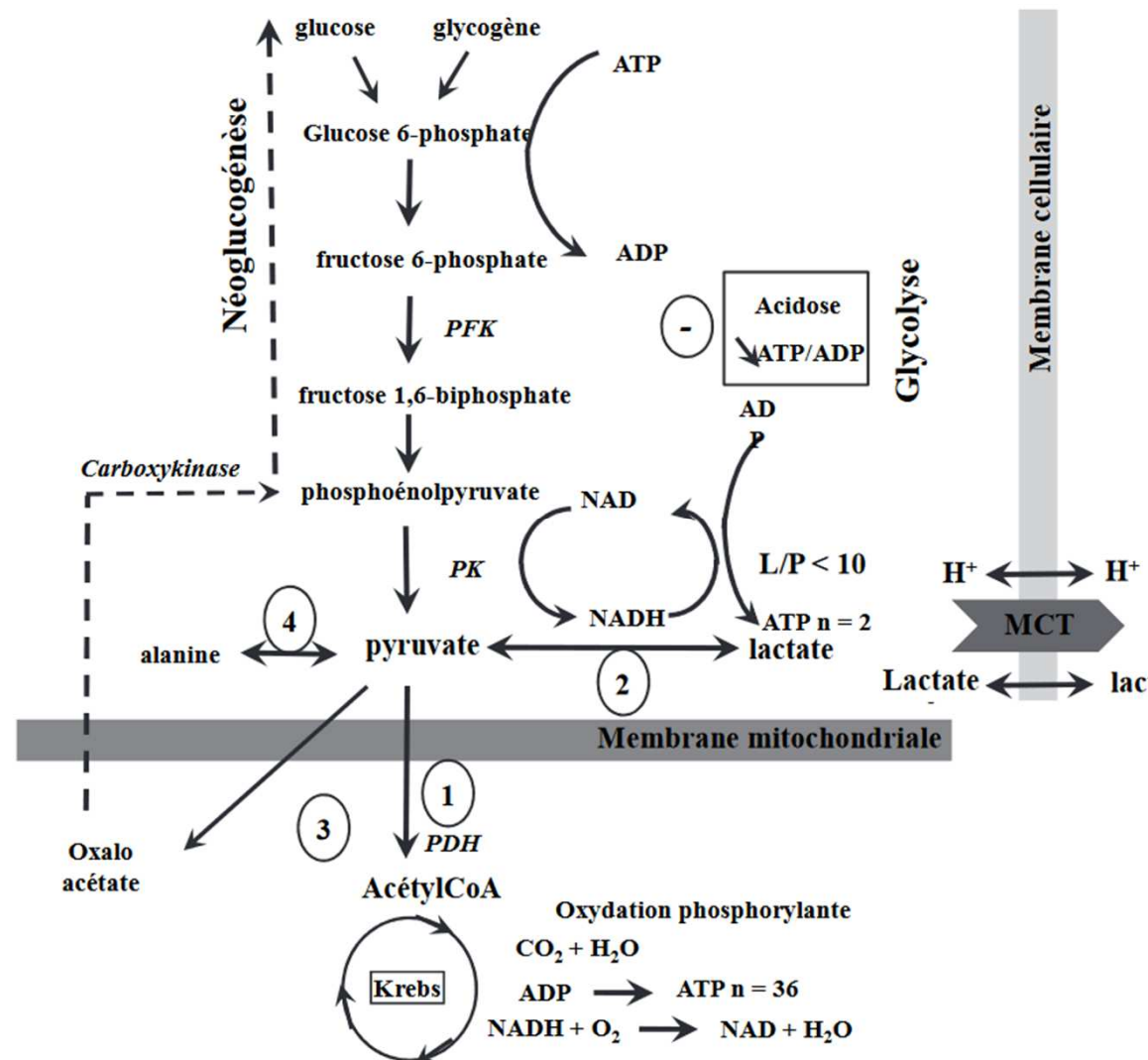
4. Conséquences de l'hyperlactatémie

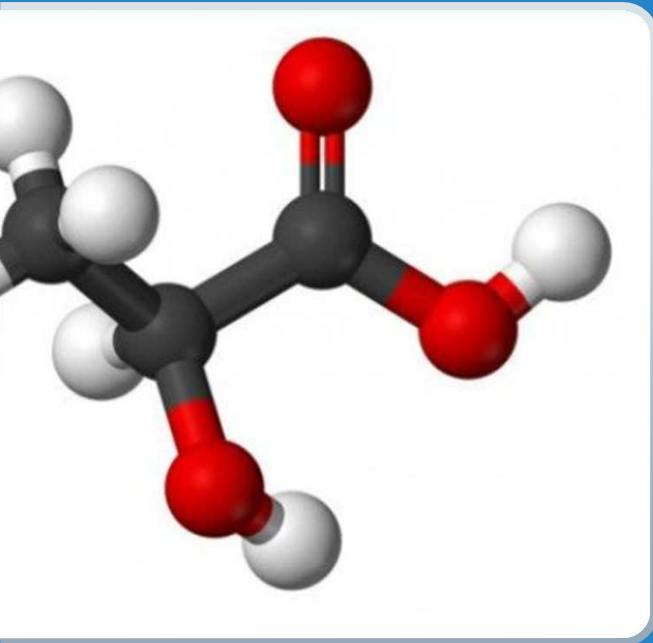
1. Pronostic
2. Acidose
3. Conséquences cellulaires

Appels biochimiques

Voies métaboliques du Pyruvate

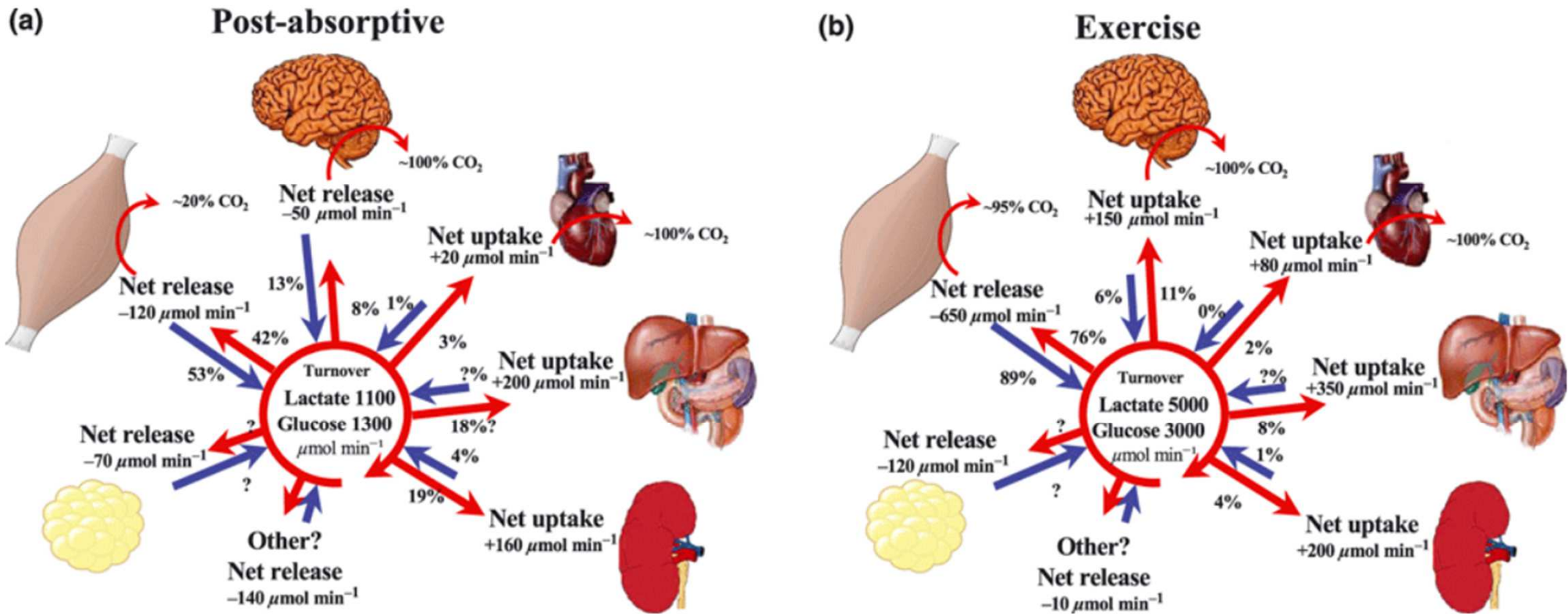
1. Cycle de Krebs via PDH
2. Glycolyse anaérobie via LDH
3. Décarboxylation intramitochondriale
4. Transamination intracytosolique





1. Rappels biochimiques
2. Le Lactate à l'état de base
 1. Métabolisme normal du lactate
 2. Le cycle de Cori
 3. La voie oxydative
 4. Balance du lactate
3. Hyperlactatémie dans le sepsis
 1. Histoire du lactate
 2. Causes dysoxiques
 3. Causes métaboliques
4. Conséquences de l'hyperlactatémie
 1. Pronostic
 2. Acidose
 3. Conséquences cellulaires

Métabolisme normal du Lactate

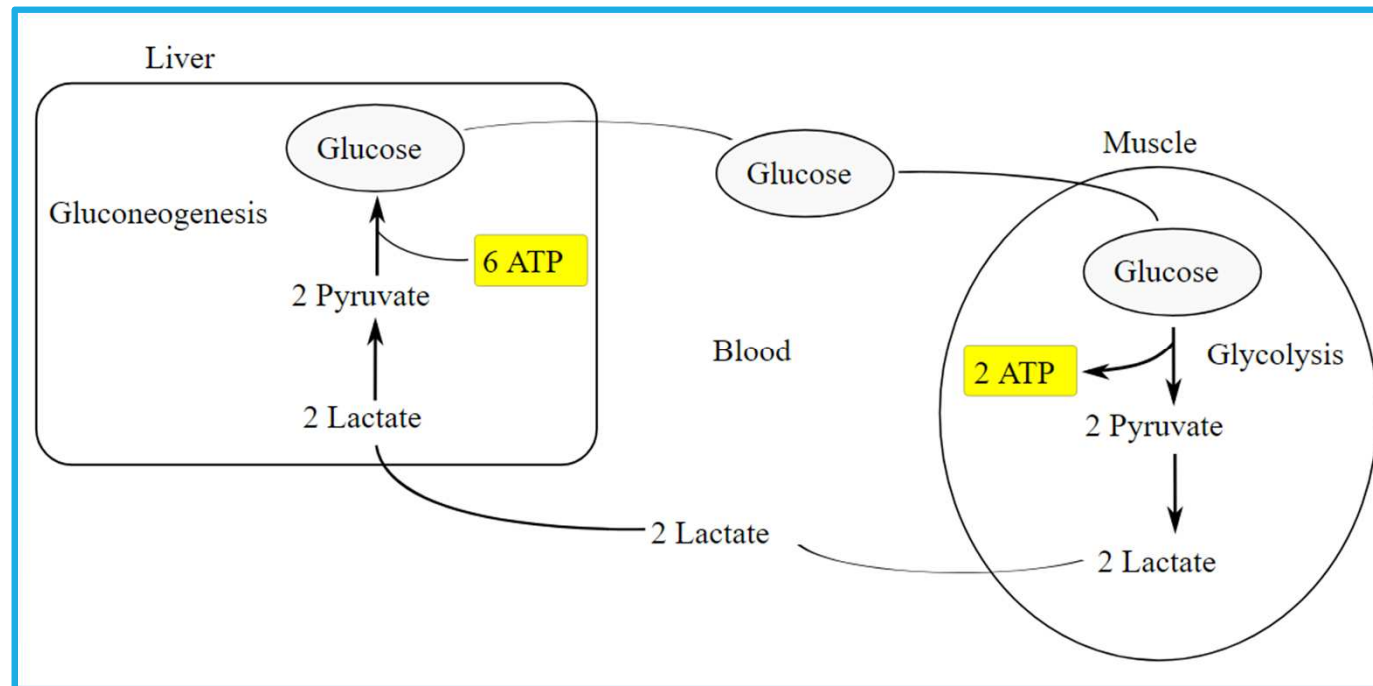


Cycle de Cori

Principal précurseur de la néoglucogénèse

Majoritairement hépatocytaire

10% d'élimination rénale

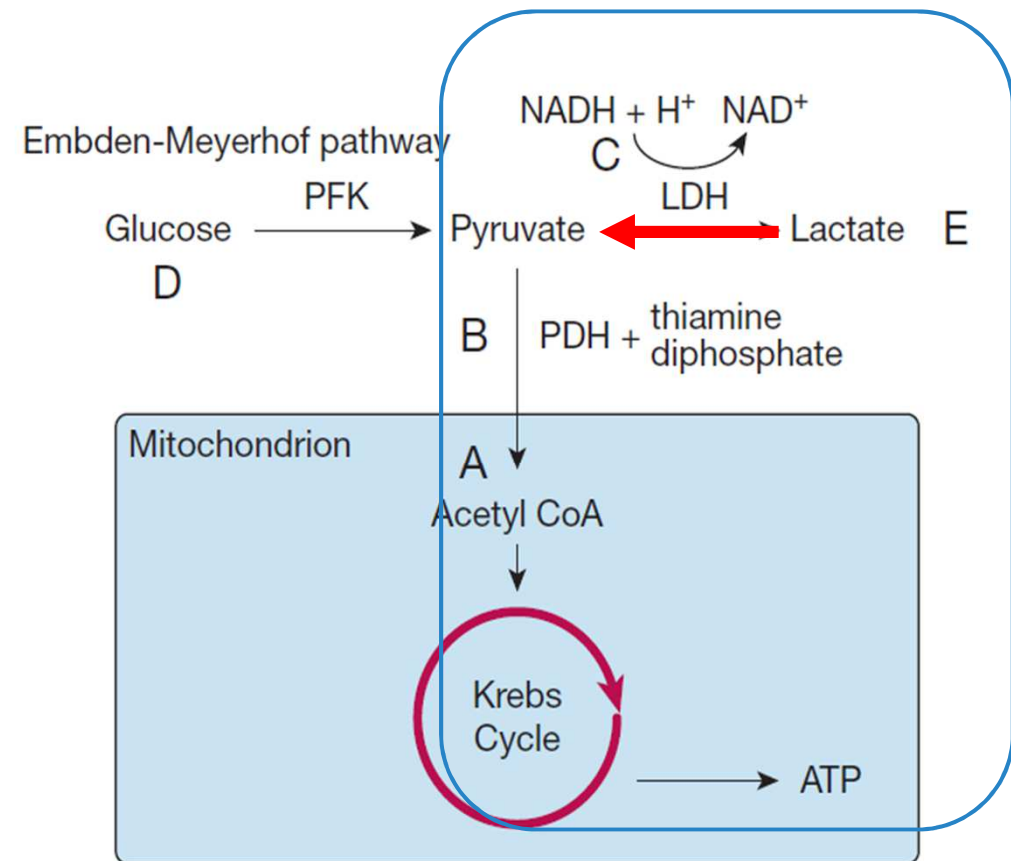


La voie oxydative

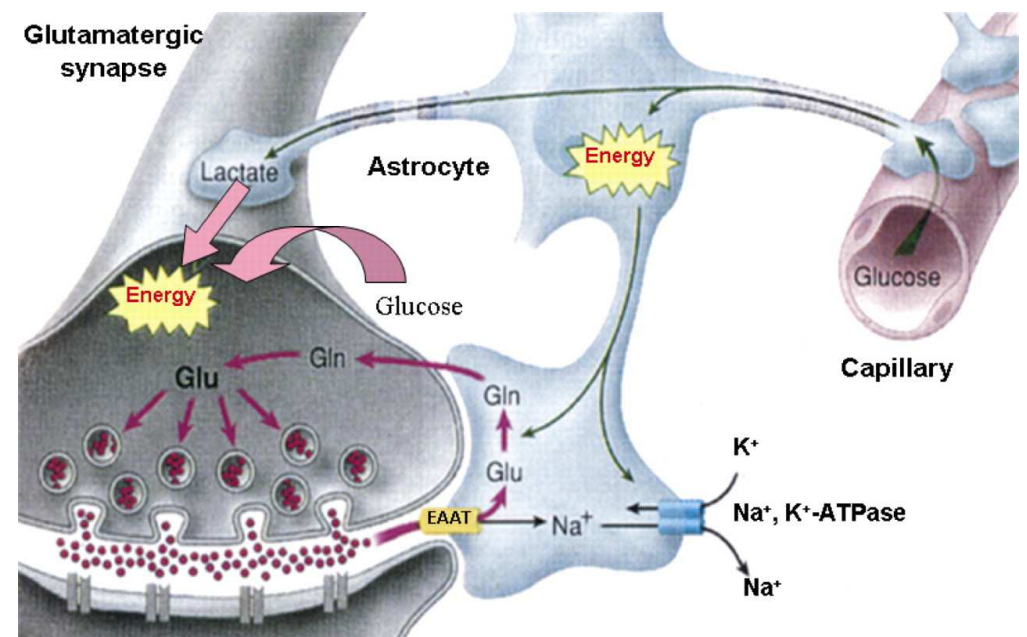
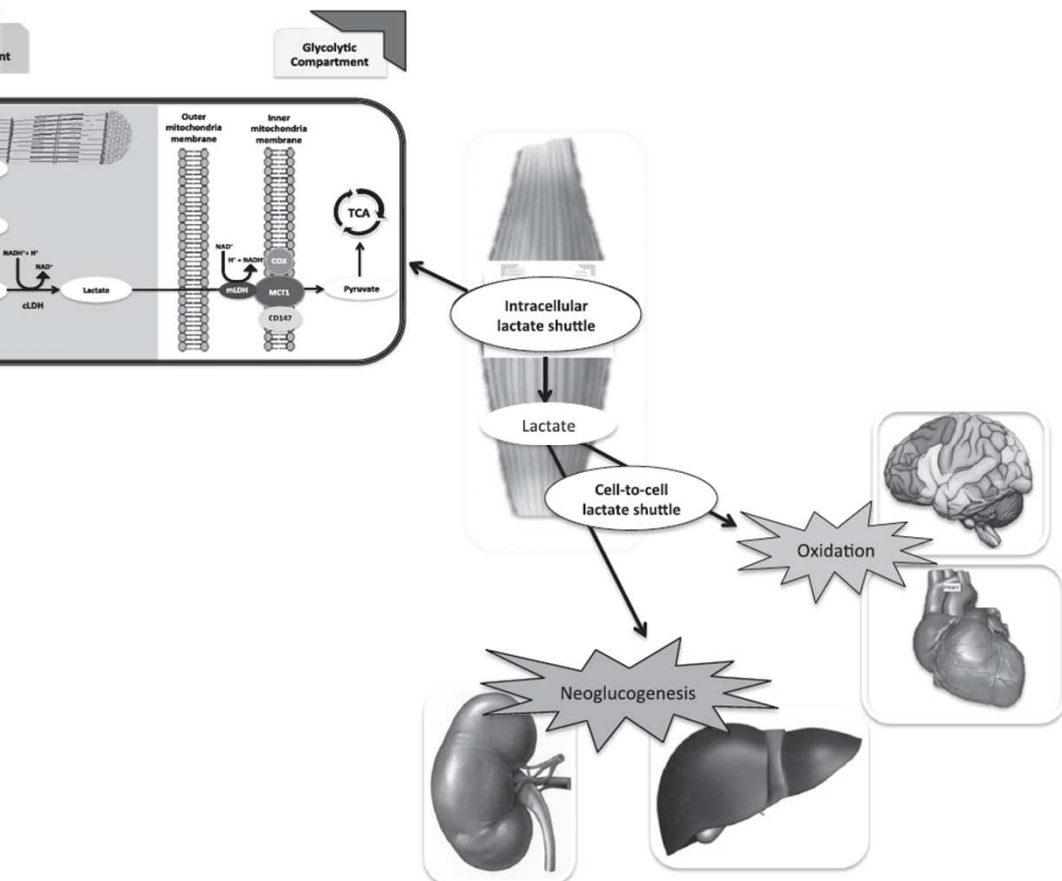
50% de la consommation au repos

75-80% à l'effort

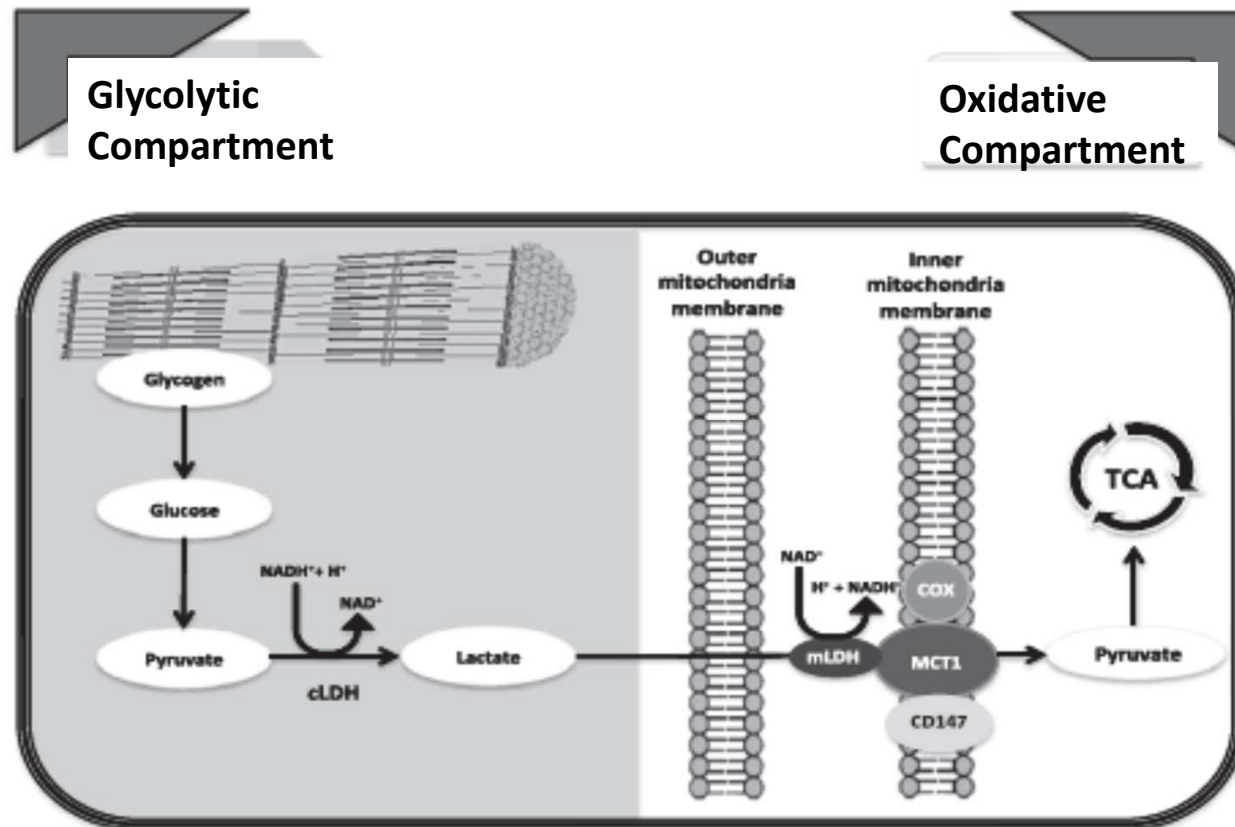
Source d'énergie majeure



« Navette cellule à cellule »



Théorie de la « navette intracellulaire »



Concept de « clairance »

Définition :

«La **clairance** est la capacité d'un tissu, organe ou organisme à débarrasser un liquide biologique (le sang, la lymphe, etc.) d'une substance donnée.»

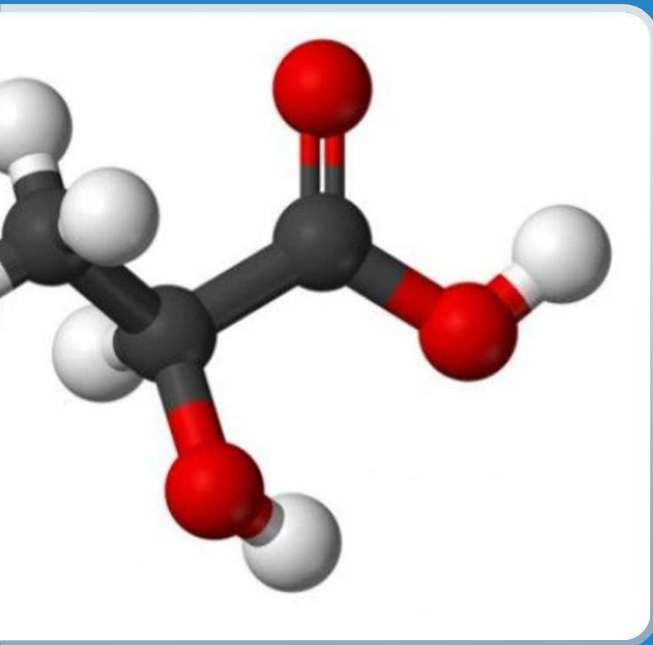
Pas d'**élimination** du lactate

Balance production/utilisation

Points importants

Le lactate

- Métabolite énergétique majeur
- Production et utilisation simultanées
- Système en équilibre
- Réponse au stress



1. Rappels biochimiques
2. Le Lactate à l'état de base
 1. Métabolisme normal du lactate
 2. Le cycle de Cori
 3. La voie oxydative
 4. Balance du lactate
3. Causes de l'hyperlactatémie dans le sepsis
 1. Histoire du lactate
 2. Causes dysoxiques
 3. Causes métaboliques
4. Conséquences de l'hyperlactatémie
 1. Pronostic
 2. Acidose
 3. Conséquences cellulaires

Le Lactate

Découvert en 1780 par Karl W. Scheele

J.J. Scherer en 1843 : Lactate et sepsis

C. Folwarczny en 1858 : Lactate dans le sang

Fletcher et Hopkins en 1907 : Lactate et hypoxie



THE AMERICAN JOURNAL of MEDICINE®

Official Journal of the Alliance for Academic Internal Medicine

Abnormal Resting Blood Lactate

II. Lactic Acidosis

WILLIAM E. HUCKABEE, M.D.†

Boston, Massachusetts

Cases of Lactic Acidosis (Cohen and Woods' classification)

Type A (clinical evidence of tissue hypoxia)

Shock (Septic, Hypovolemic, Obstructive, Cardiogenic, "Kombinations", rare Kinds)

Regional hypoperfusion (mesenteric, limb ischemia)

Severe hypoxemia

Severe anemia

Carbon monoxide, cyanide, iron poisoning

Severe muscle activity (exercise, seizures, asthma)

Type B (no clinical evidence of tissue hypoxia)

B1 (association with an underlying disease)

Liver disease

Sepsis

Diabetes mellitus

Malignancy

Pheochromocytoma

Thiamine deficiency

B2 (drugs/toxins)

Biguanides

Epinephrine, terbutaline, other adrenergic agonists

Ethanol, methanol, ethylene glycol, propylene glycol

Propofol

Nitroprusside, inhaled nitric oxide

Fructose

Sorbitol

Salicylates

Acetaminophen

Isoniazid

Linezolid

B3, from inborn errors of metabolism

Glucose-6-phosphatase deficiency
(von Gierke's disease)

Fructose-1,6-diphosphatase deficiency

Pyruvate carboxylase deficiency

Pyruvate dehydrogenase deficiency

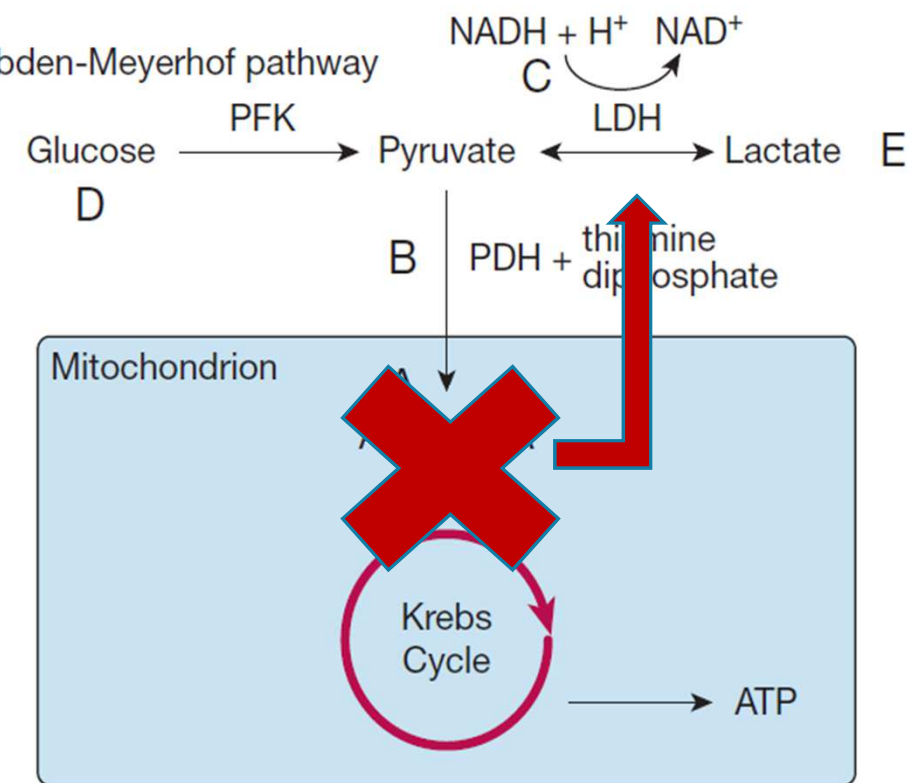
Oxidative phosphorylation defects

Miscellaneous

D-lactic acidosis

Hypoglycemia

Lactate et Hypoxie

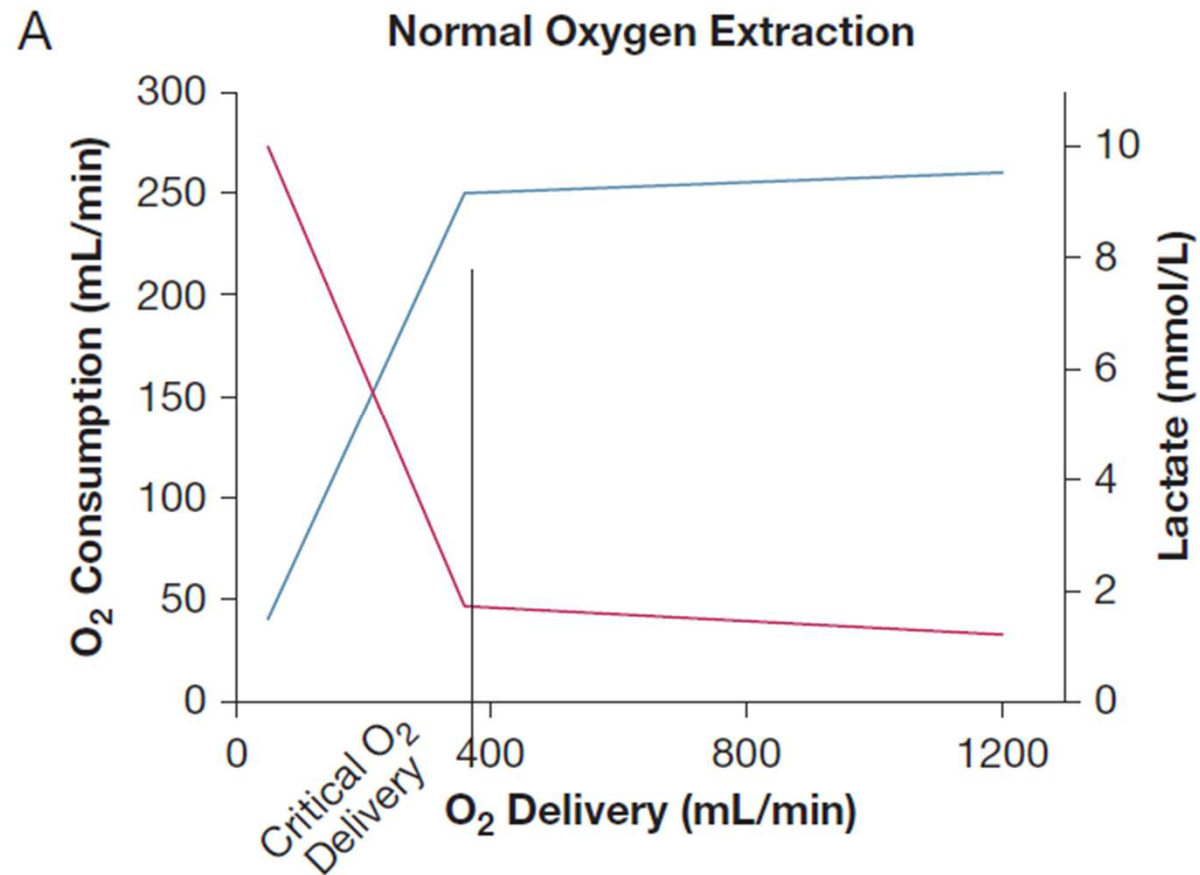


Diminution de la phosphorylation oxydative

Accumulation de pyruvate

Production de Lactate

Insuffisance circulatoire



Lactate et Dysoxie

TROUBLE DE L'EXTRACTION [1]

Inflammation endothéliale

→ Dysfonction microcirculatoire

Hypoxie tissulaire hétérogène

→ Production de Lactate

DYSFONCTION MITOCHONDRIALE [2]

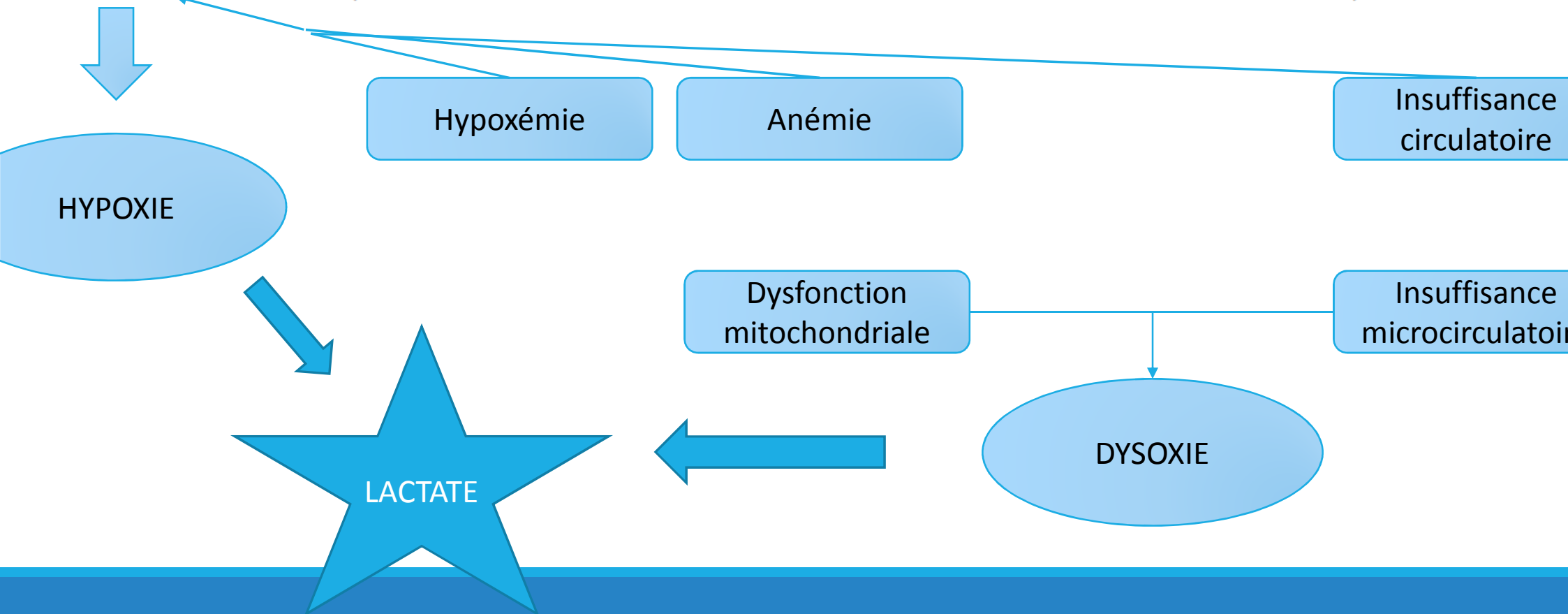
Dysfonction de la PDH

Chaîne respiratoire non fonctionnelle

Pyruvate → Lactate

En résumé

$$\dot{D}O_2 = \{ (\alpha \cdot PO_2) + ([Hb] \times SO_2 \times 1,31 \text{ ml/g}) \} \times \dot{Q}$$

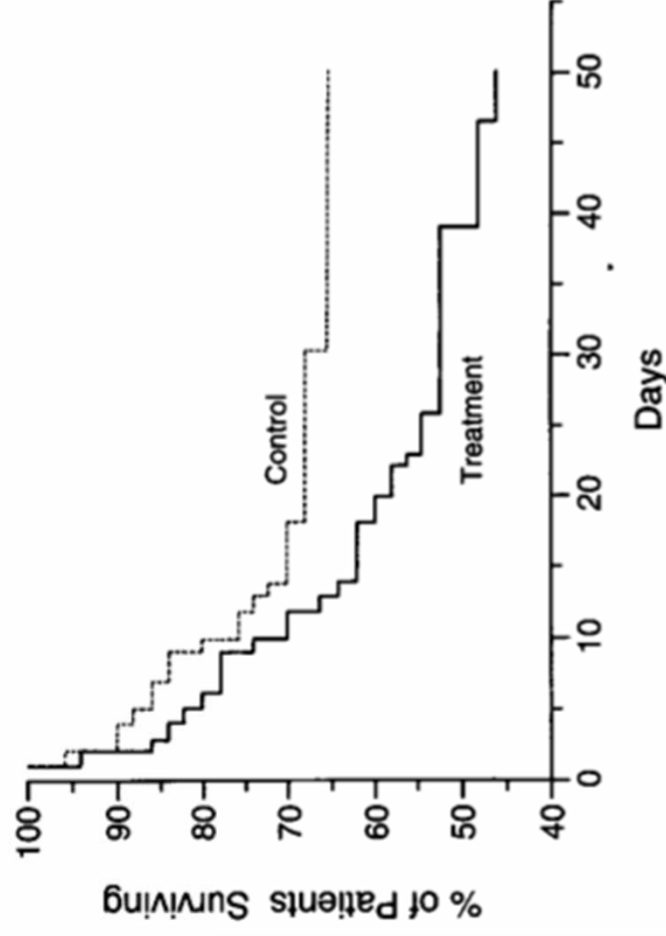
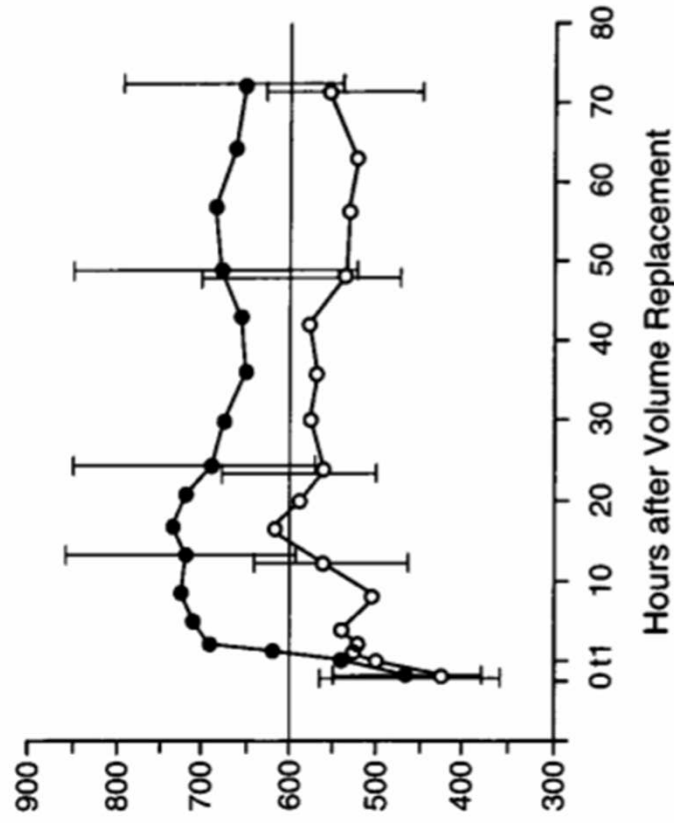


Evaluation of Systemic Oxygen Delivery in the Treatment of Critically Ill Patients

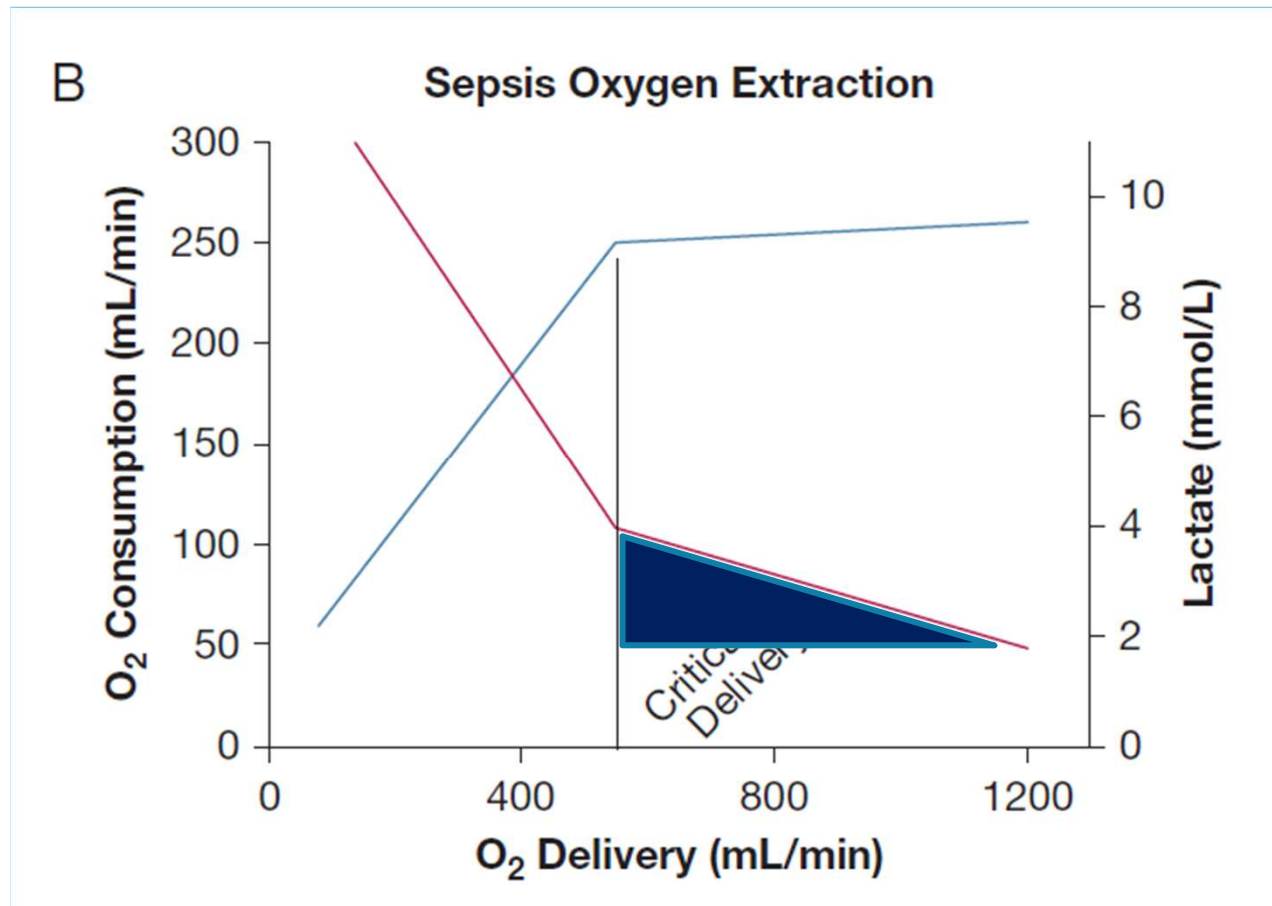
W. A. G. Hayes, Andrew C. Timmins, Ernest Yau, Mark Palazzo, Charles J. Hinds, and David Watson
N Engl J Med 1994; 330:1717-1722 | June 16, 1994 | DOI: 10.1056/NEJM199406163302404



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



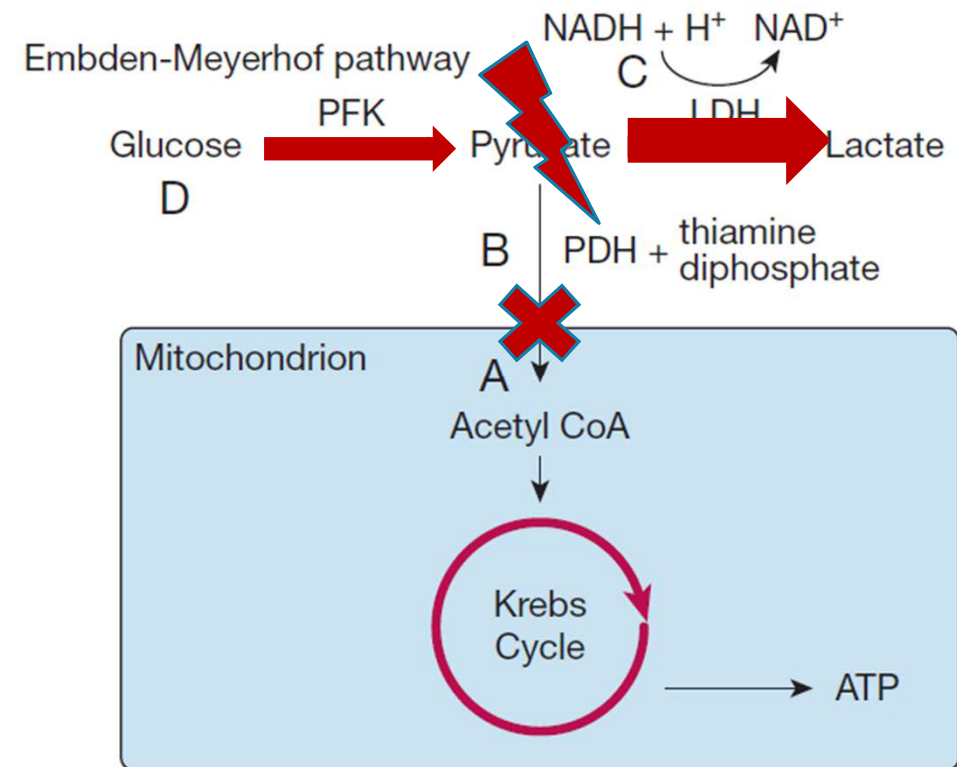
Insuffisance circulatoire



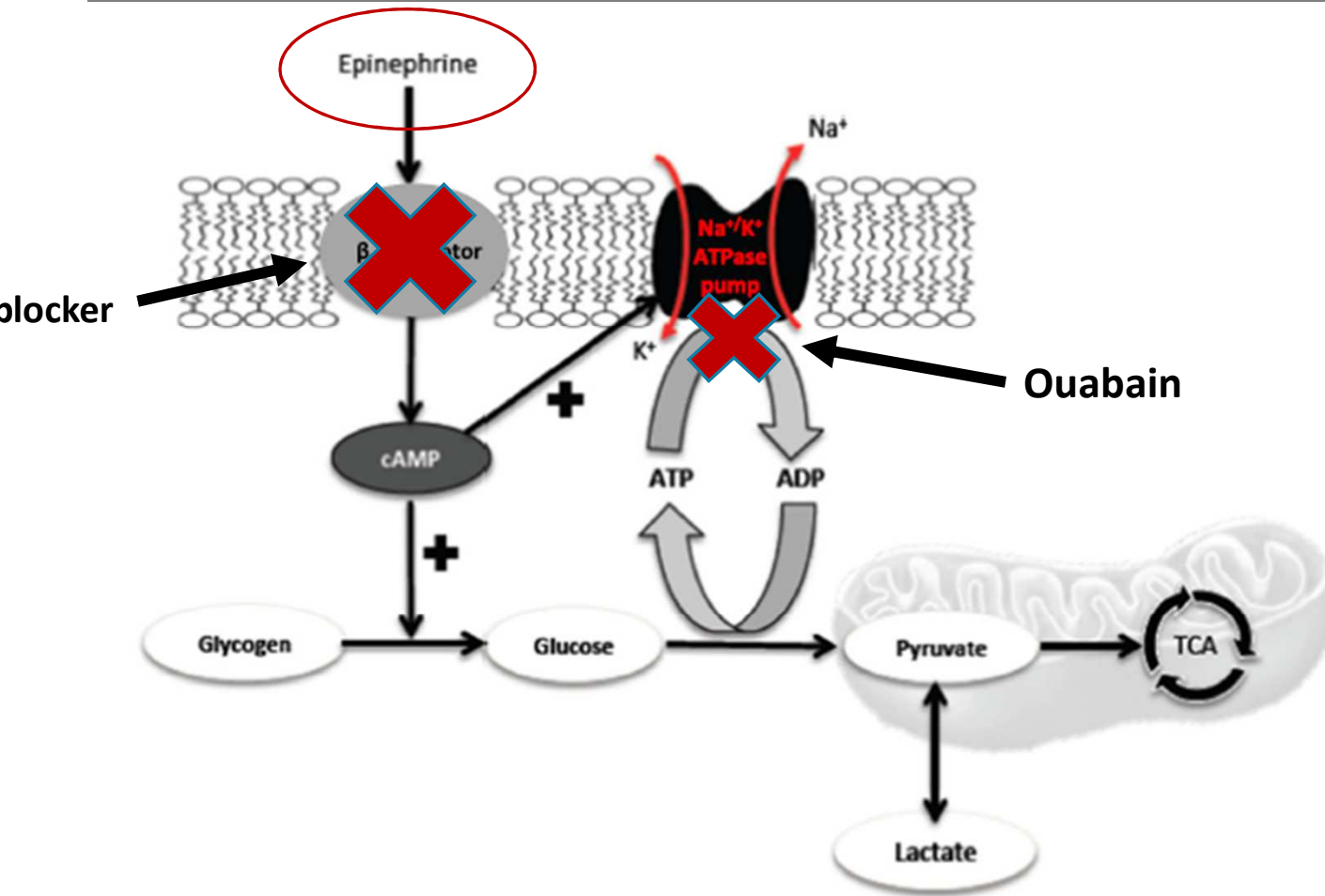
Causes métaboliques

Flux glycolytique

Métabolisme de base augmenté [1]
Majoration du flux de glucose
Accumulation de pyruvate
Dépassement des capacités de la PDH
Production de Lactate
Dysfonction de la PDH [2]



Tonus beta2 adrénergique



Baisse de la lactatémie via

- Inhibition de la pompe Na/K
- Beta-bloquants [2,3]

Diapositive 25

Ap1

Arthur pavot; 21/05/2017

Désequilibre production/utilisation

Mild Hyperlactatemia in Stable Septic Patients Is Due to Impaired Lactate Clearance Rather Than Overproduction

JACQUES LEVRAUT, JEAN-PIERRE CIEBIERA, STEPHANE CHAVE, OLIVIER RABARY, PATRICK JAMBOU, MICHEL CARLES, and DOMINIQUE GRIMAUD

Défaut d'utilisation dans la Néoglucogénèse

ET/OU

La voie oxydative

En résumé

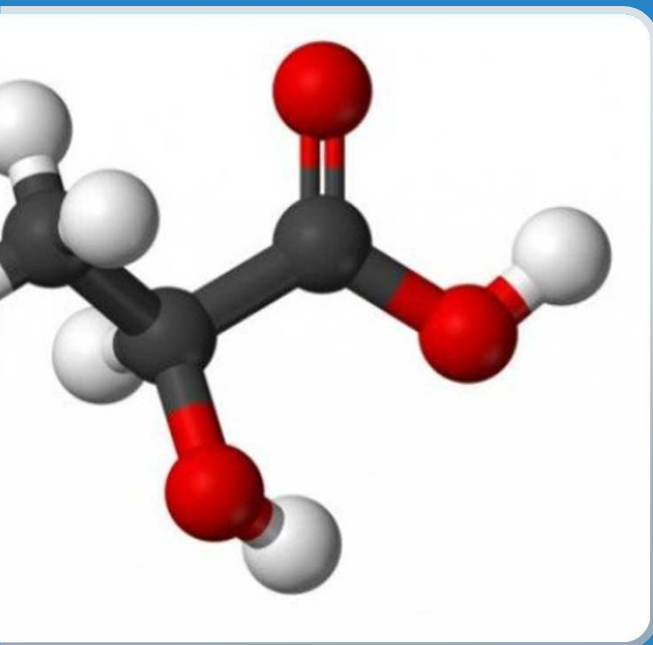
Hyperlactatémie multifactorielle

Réponse à l'agression

Substrat énergétique

Déséquilibre de la balance
production/utilisation





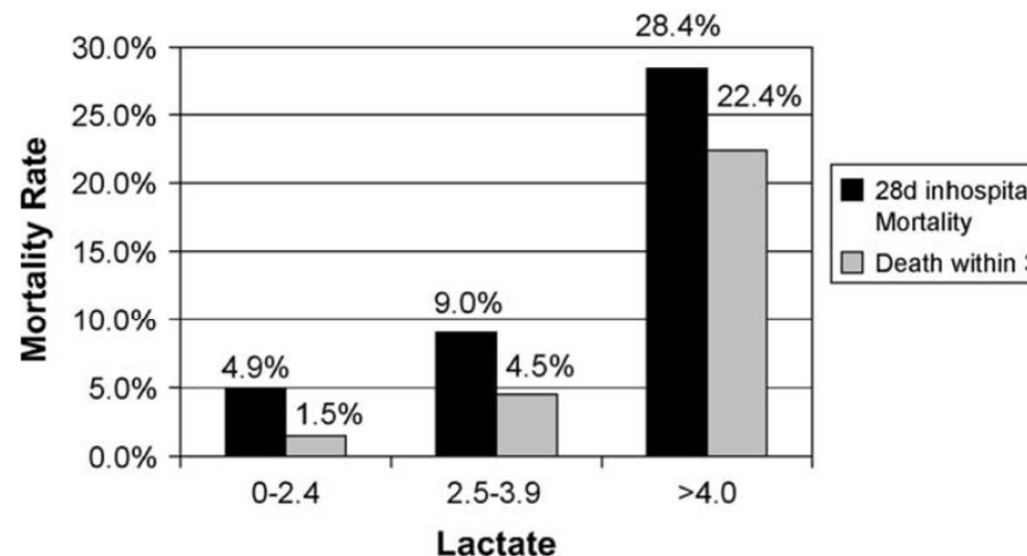
1. Rappels biochimiques
2. Le Lactate à l'état de base
 1. Métabolisme normal du lactate
 2. Le cycle de Cori
 3. La voie oxydative
 4. Balance du lactate
3. Causes de l'hyperlactatémie dans le sepsis
 1. Histoire du lactate
 2. Causes dysoxiques
 3. Causes métaboliques
4. Conséquences de l'hyperlactatémie
 1. Pronostic
 2. Acidose
 3. Conséquences cellulaires

Pronostic de l'hyperlactatémie

Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients With Infection

Nathan I. Shapiro, MD, MPH
Michael D. Howell, MD
Daniel Talmor, MD, MPH
Harry A. Nathanson, MD
Ian Lisbon, MD
Richard E. Wolfe, MD
Woodrow Weiss, MD

From the Department of Emergency Medicine (Shapiro, Wolfe, Nathanson), the Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Howell, Weiss), and the Department of Anesthesia and Critical Care (Talmor, Lisbon), Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA.

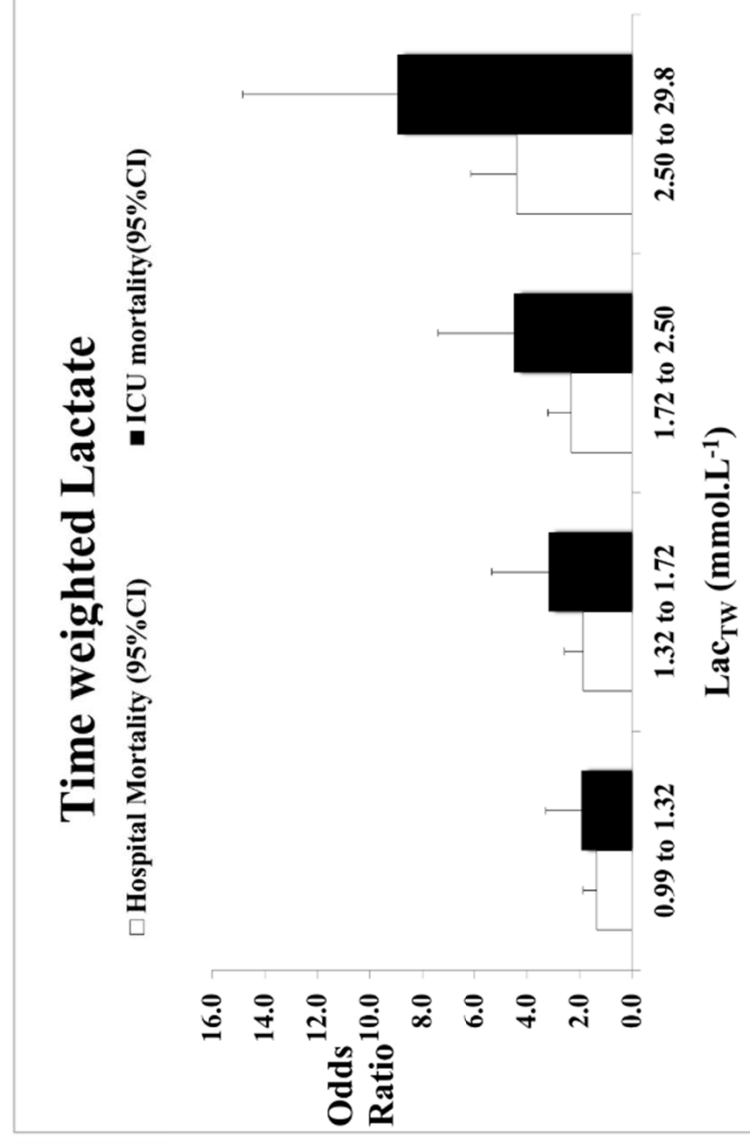
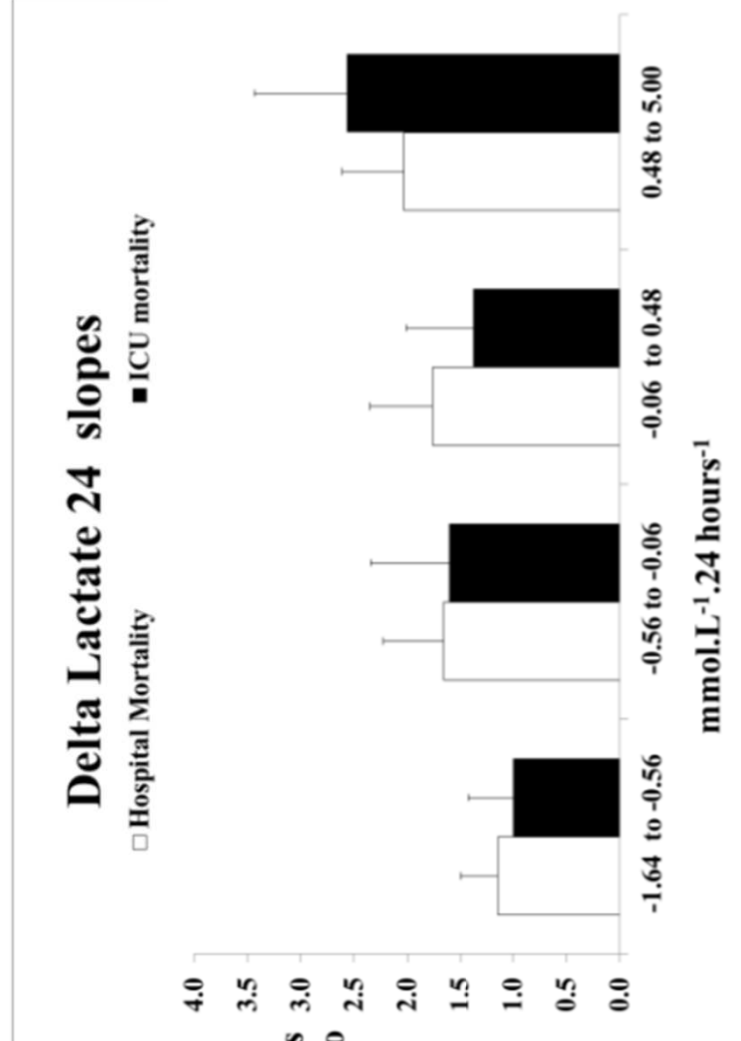


Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients



CRITICAL CARE

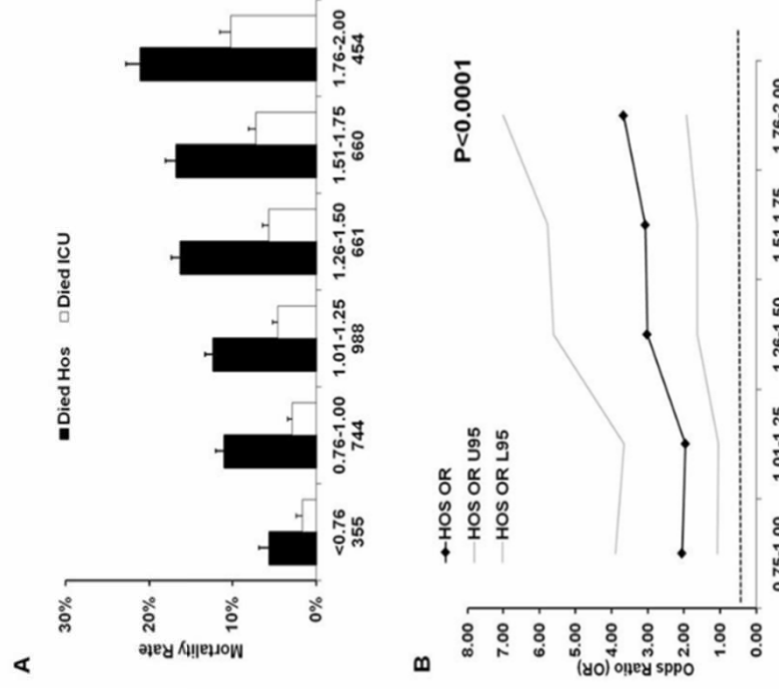
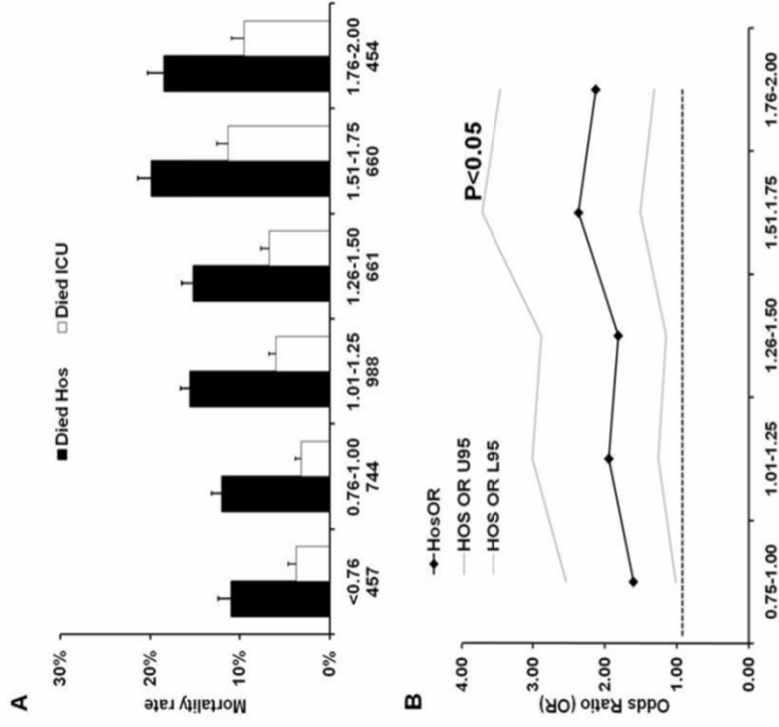
Stewart Nichol^{1,3}, Michael Bailey¹, Moritoki Egi², Ville Pettila¹, Craig French^{5,4}, Edward Stachowski⁶, Michael C Reade⁴, David James Cooper^{1,3} and Rinaldo Bellomo^{1,4,7*}



Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study



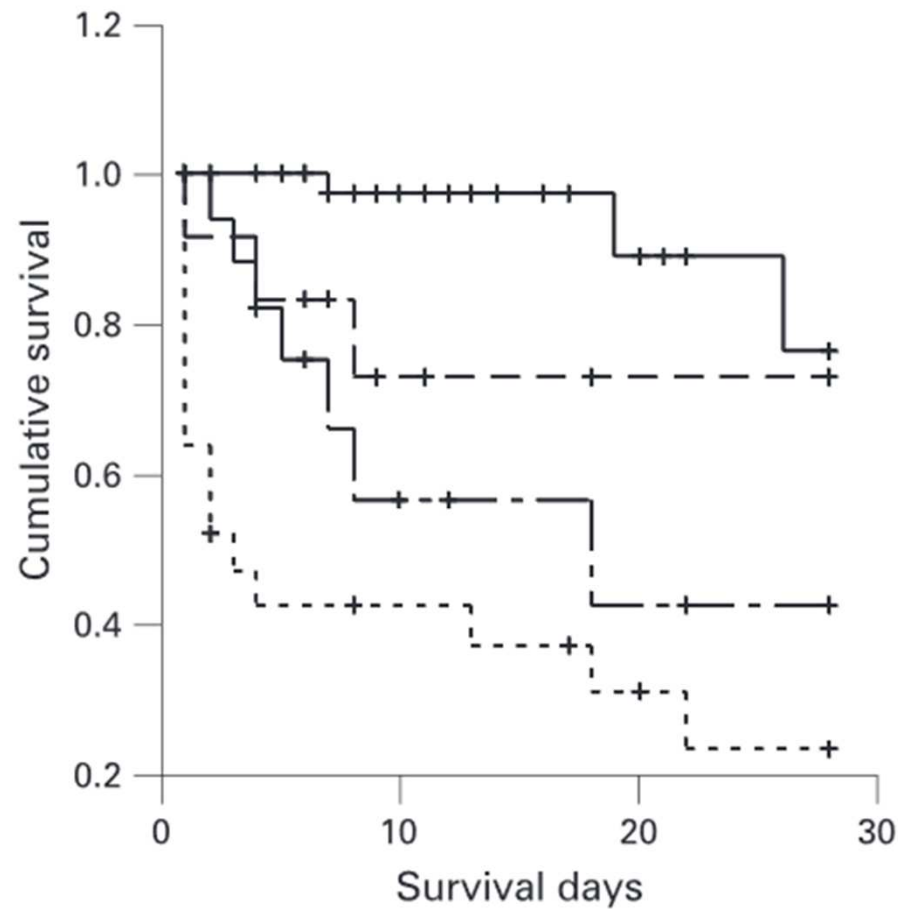
Alistair D Nichol*^{1,3}, Moritoki Egi², Ville Pettila¹, Rinaldo Bellomo^{1,4}, Craig French⁵, Graeme Hart⁴, Andrew Davies³, Edward Stachowski⁶, Michael C Reade⁴, Michael Bailey^{1,3} and David James Cooper^{1,3}



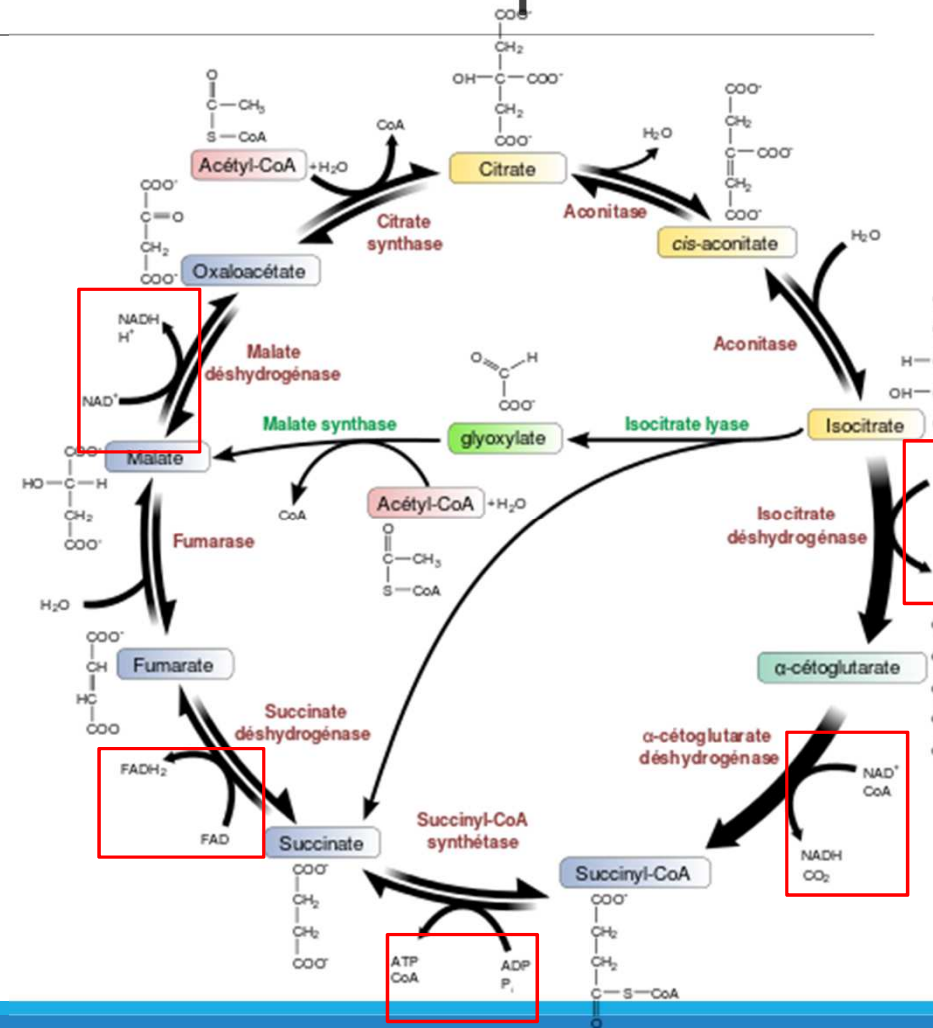
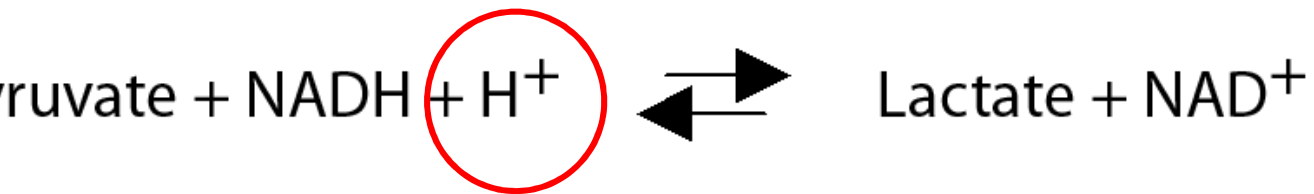
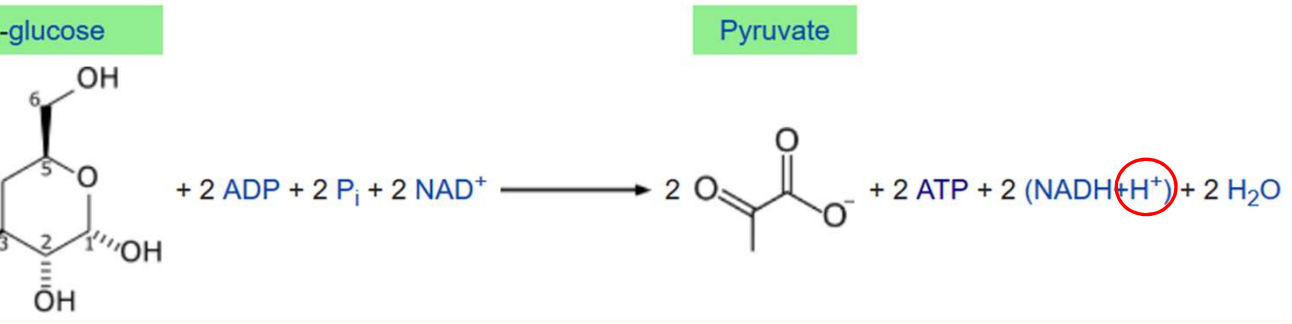
Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in-hospital mortality in septic emergency patients

S-W Lee,¹ Y-S Hong,¹ D-W Park,² S-H Choi,¹ S-W Moon,¹ J-S Park,¹ J-Y Kim,¹
K-J Baek³

| | | |
|--------|----------------|---------------------------|
| n = 46 | pH \geq 7.35 | lactate < 2.0 mmol/l |
| n = 12 | pH \geq 7.35 | lactate \geq 5.0 mmol/l |
| n = 19 | pH < 7.35 | lactate < 5.0 mmol/l |
| n = 25 | pH < 7.35 | lactate \geq 5.0 mmol/l |



Hyperlactatémie et acidose « lactique »



Modèle de Stewart

Strong ions difference (SID)

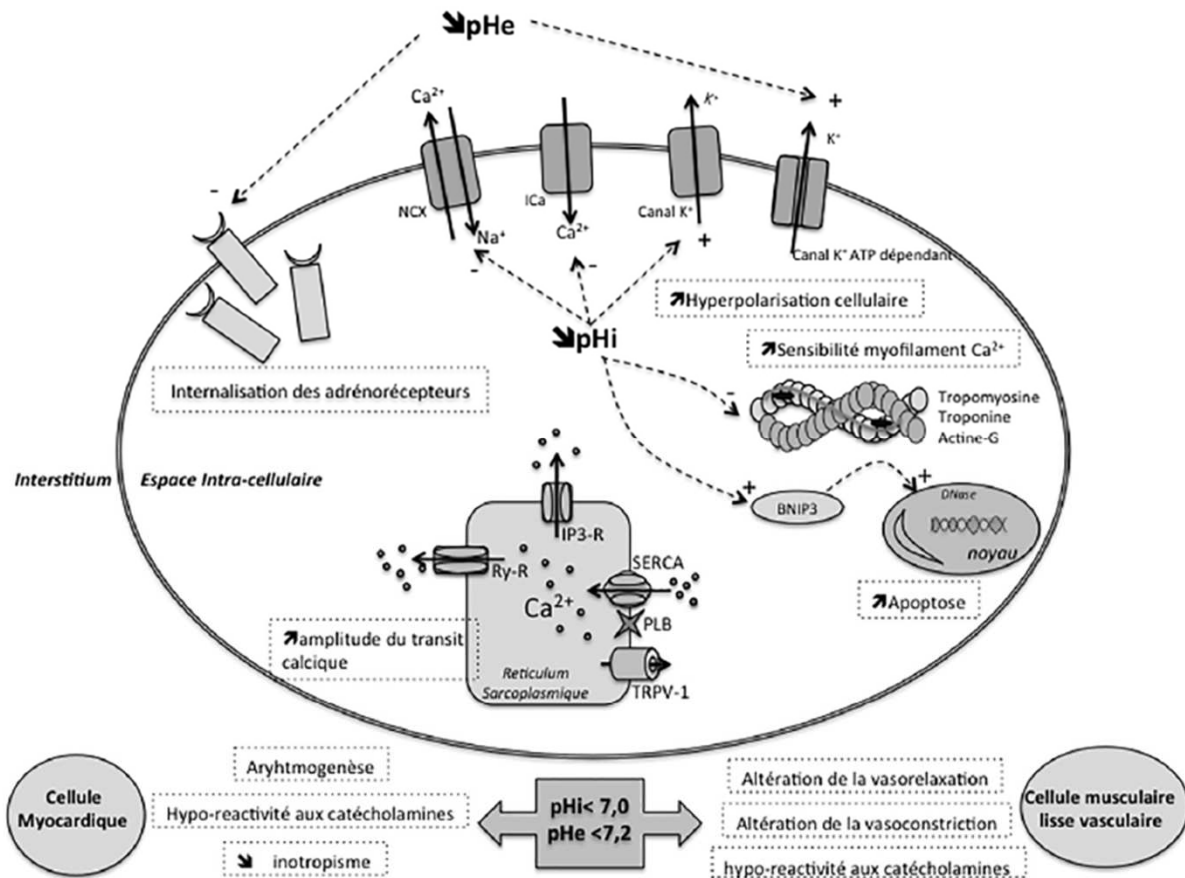
- Différence entre cations forts et anions forts
- Valeur normale 38-42mEq/L

Augmentation du lactate extracellulaire = diminution du SID

- Diminution du pH par libération de proton

→ Augmentation de la lactatémie => Acidose

Conséquences de l'acidose lactique



Dysfonction cardiomyocytaire

Dysfonction cellules musculaires lisses

Dysfonction hépatique

Traiter l'acidose lactique ?

pH > 7,15 Pas de traitement (Recommandations SSC 2016)

pH < 7,15 Pas de recommandations

Aucun bénéfice démontré (HCO₃, EER, THAM, Carbicarb)

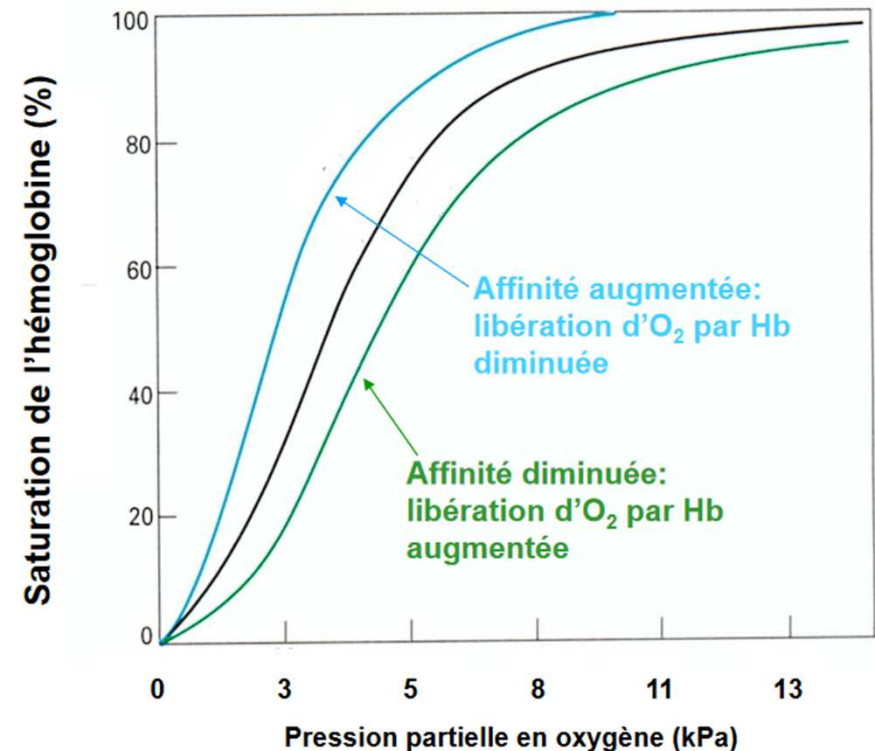
Conséquences positives

Protection cardiaque par baisse de la consommation énergétique

Diminue l'activation des PNN et relargage de radicaux libres

Diminution de l'accumulation de lactate via inhibition de la PFK

Déplacement de la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite



Messages clés

Lactate métabolite énergétique majeur

Causes multiples d'hyperlactatémie

Troubles acido-basiques complexes durant le sepsis

Hyperlactatémie est un facteur pronostic majeur

Hyperlactatémie = mécanisme adaptatif au stress cellulaire