



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Lactate : le substrat énergétique de demain

Lactate: The energy substrate of the future

J.-C. Orban^a, X. Leverve^b, C. Ichai^{a,*}

^a Service de réanimation médicochirurgicale, hôpital Saint-Roch, CHU de Nice, faculté de médecine, 5, rue Pierre-Dévoluy, 06006 Nice cedex 1, France

^b Laboratoire de bioénergétique fondamentale et appliquée, université Joseph-Fourier, 2280, rue de la Piscine, BP 53X, 38041 Grenoble, France

Reçu le 11 mai 2010 ; accepté le 20 mai 2010

Disponible sur Internet le 11 juin 2010

MOTS CLÉS

Lactate ;
 Glucose ;
 Navette ;
 Substrat énergétique

Résumé Le lactate, métabolite ubiquitaire, provient de la glycolyse. Le pyruvate est réduit en lactate sous l'effet de la lactico-déshydrogénase (LDH). La consommation du lactate est réalisée par oxydation en pyruvate ou par néoglucogénèse, principalement au niveau du foie. La lactatémie résulte d'un équilibre entre production et consommation à un instant donné. Elle n'est pas le reflet de son renouvellement qui peut être accéléré ou freiné sans modification concomitante de lactatémie. Le lactate a été longtemps considéré comme un cul de sac métabolique inutile ou même toxique. En faisant la navette via des cycles (lactate-pyruvate = Cori), il se positionne comme un substrat énergétique utile dans de nombreuses situations. Ainsi, le cycle de Cori est indispensable à la production d'ATP par les hématies qui sont dépourvues de mitochondries. Ce cycle est aussi actif au niveau des muscles squelettiques lors de l'effort musculaire. Le myocarde, en situation d'ischémie-reperfusion ou d'hypoxie, dévie son métabolisme oxydatif des acides gras vers celui des hydrates de carbone, en particulier du lactate. La perfusion de lactate de sodium en postopératoire de chirurgie cardiaque augmente l'index cardiaque. Le rôle du lactate en tant que substrat énergétique est également mis en évidence au niveau du cerveau. Des études cliniques ont montré que la perfusion exogène de lactate de sodium diminuait l'hypertension intracrânienne et améliorait le devenir neurologique des traumatisés crâniens graves. Elle permet aussi d'améliorer la récupération neurologique en cas d'hypoglycémie, preuve que le cerveau peut utiliser le lactate pour couvrir ses besoins énergétiques.
 © 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Lactate;
 Glucose;

Summary Lactate, an ubiquitous metabolite derives from glycolysis. Pyruvate is enzymatically reduced into lactate by the lactico-dehydrogenase. Lactate consumption results from pyruvate oxidation or gluconeogenesis, essentially by the liver. Lactatemia results from an equilibrium between its production and its consumption. Lactatemia does not reflect lactate turnover which

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ichai@unice.fr (C. Ichai).

Energy substrate;
Shuttle

may be accelerated or braked without any variation in lactatemia. Lactate has been considered for a long time as a final metabolite, at least useless if not toxic. As a shuttle implicated in various cycles (glucose-lactate Cori's cycle), lactate appears as an energy substrate used in various conditions. Indeed, Cori's cycle is essential for ATP production by erythrocytes, which do not contain mitochondrias. This cycle is also effective for skeletal muscles during exercise. Myocardium during ischemia-reperfusion or hypoxia, shifts its oxidative metabolism from free fatty acids to carbohydrates, especially lactate. Indeed, sodium lactate after cardiac surgery improves cardiac index. Lactate seems to be also implicated as an energy substrate in brain. Clinical studies have shown that sodium lactate infusion decreased intracranial hypertension and improved the neurological outcome of severe traumatic brain injury. This treatment was also able to improve the neurological recovery after hypoglycemia, which indicates clearly that brain can consume lactate to supply its energy demand.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le métabolisme du lactate s'avère complexe, dépendant des organes et de leur condition énergétique. En conditions physiologiques, la lactatémie est stable, la production étant égale à la consommation globale de lactate. La lactatémie est différente du renouvellement du lactate qui peut s'accélérer ou diminuer sans pour autant modifier la lactatémie en condition d'équilibre. De nombreuses situations physiologiques et pathologiques amènent certains organes comme les muscles squelettiques, le myocarde ou le cerveau à consommer le lactate qui se positionne comme un réel substrat énergétique.

Métabolisme du lactate

Les voies métaboliques du lactate

Le lactate est produit dans le cytosol à partir du pyruvate. L'interconversion pyruvate-lactate est régulée par une enzyme, la lactico-déshydrogénase (LDH), de sorte que le lactate représente un cul de sac métabolique : pyruvate + NADH + H⁺ \rightleftharpoons Lactate + NAD. Selon la loi d'action de masse : (Lactate) = K × (Pyruvate) × (NADH)/NAD + H⁺ [1-3]. Ainsi, un rapport NADH/NAD élevé favorise la réduction du pyruvate en lactate (Fig. 1). Cette réaction d'oxydoréduction est proche de l'équilibre, ce qui explique que le rapport lactate/pyruvate soit un bon marqueur du potentiel redox cytosolique. La concentration cellulaire de lactate dépend principalement de trois déterminants : le pyruvate, le rapport NADH/NAD et la concentration en (H⁺).

Le pyruvate provient essentiellement de la glycolyse dont le flux est régulé par trois enzymes : l'héxokinase, la phosphofructokinase (PFK) et la pyruvate kinase (PK). Ces deux enzymes sont soumises à une fine régulation allostérique. L'activité de chacune de ces enzymes est inhibée par l'accumulation de leurs produits respectifs. La PFK et la PK sont également inhibées de façon allostérique par l'acidose et la baisse du rapport ATP/ADP. Dans la plupart des tissus, en présence d'oxygène, la voie métabolique majeure du pyruvate est celle de l'oxydation phosphorylante intramitochondriale : après avoir traversé la membrane mitochondriale, le pyruvate est oxydé en acétyl-coenzyme A (acétylCoA) grâce à la pyruvate déshydrogénase (PDH) pour rejoindre le cycle de Krebs et aboutir in fine à la production de 36 molécules d'ATP, du CO₂, de l'eau et des équivalents réduits via la chaîne respiratoire. Les

autres voies métaboliques du pyruvate sont normalement accessoires : décarboxylation intramitochondriale avec production d'oxaloacétate, néoglucogénèse intracytosolique avec production de glucose et transamination intracytosolique avec production d'alanine (Fig. 1). La néoglucogénèse se produit surtout au niveau hépatique et de façon moins importante au niveau rénal. Le rapport NADH/NAD ou potentiel redox régule également la concentration du pyruvate en modulant la glycolyse et l'oxydation du pyruvate en acétyl-CoA. Enfin, l'acidose favorise la transformation du pyruvate en lactate et freine la glycolyse au niveau de la PFK, ce qui diminue la production de pyruvate.

Ainsi, le pyruvate, quelle que soit son origine (glucose, lactate...) est l'intermédiaire métabolique obligatoire pour entrer dans le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante. De plus, la concentration de lactate est corrélée à celle de pyruvate : tout ce qui augmente la production de pyruvate (accélération de la glycolyse, freinage du cycle de Krebs par inhibition de la PDH ou de l'oxydation phosphorylante par hypoxie) aura pour conséquence une élévation de production de lactate. Dans cette optique, le lactate se positionne comme un cul de sac métabolique et sa consommation ne peut se faire qu'en étant à nouveau oxydé en pyruvate ou en rejoignant la néoglucogénèse. En l'absence d'oxygène ou dans les tissus dépourvus de mitochondries, comme il n'y a pas d'oxydation phosphorylante, la seule façon de produire de l'ATP est de pérenniser la glycolyse, ce qui nécessite la réoxydation du NADH en NAD, grâce à la production de lactate. Bien que peu rentable sur un plan énergétique (production de deux molécules d'ATP), cette voie métabolique représente la seule possible pour ces tissus, mais aussi pour ceux en situation de crise énergétique.

Le turnover du lactate

Dans les conditions basales, la lactatémie reste stable aux alentours de 0,5 à 1,5 mmol/L chez un adulte. Sa demi-vie plasmatique est d'environ dix minutes [1,2]. Cette concentration n'est que la résultante d'un équilibre entre production et élimination de l'organisme à un instant donné. On comprend aisément que la lactatémie ne peut en aucun cas être le reflet de l'intensité du renouvellement ou « turnover » du lactate. Ainsi, une lactatémie normale peut être associée à un turnover largement augmenté et à l'inverse un turnover normal ou ralenti peut s'associer à une

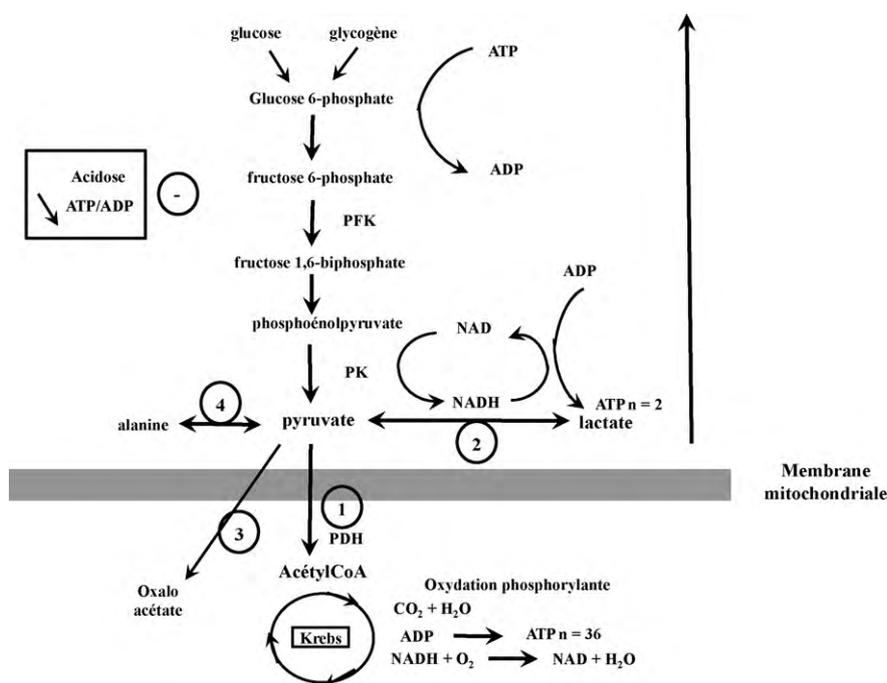


Figure 1 La glycolyse et le métabolisme du pyruvate-lactate. Les étapes cytosoliques de la glycolyse conduisent à la production de pyruvate, métabolite intermédiaire essentiel. En présence d'oxygène, la majorité du pyruvate entre dans la mitochondrie pour rejoindre le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante avec au final la production de 36 molécules d'ATP (1). La réduction cytosolique du pyruvate aboutit à la formation de lactate sous l'effet de la lactico-déshydrogénase (2). Les deux autres voies métaboliques accessoires du pyruvate sont la décarboxylation intramitochondriale (3) et la transamination intracytosolique (4). PFK : phosphofructokinase ; PK : pyruvate kinase ; PDH : pyruvate déshydrogénase.

hyperlactatémie issue d'un déséquilibre entre production et consommation [2,4].

La production basale de lactate est de 1300 à 1500 mmol/jour provenant pour 50% de la glycolyse, les autres sources étant représentées par les acides aminés et le glycogène. Les principaux organes producteurs de lactate sont les globules rouges, le cerveau, l'intestin et les muscles. Cette production est normalement compensée par une consommation par oxydation pour environ 80% et synthèse de glucose (néoglucogénèse) pour les 20% restants [1–4]. Le foie est l'organe principal impliqué dans la clairance du lactate. Seules les atteintes sévères de fonction hépatique diminuent la clairance du lactate conduisant à une hyperlactatémie [5]. En situation physiologique, le rein joue un rôle accessoire dans l'élimination du lactate qui est normalement totalement réabsorbé au niveau tubulaire. Néanmoins, dans des situations pathologiques comme l'anhépatie, le rein peut éliminer et métaboliser plus de 30% du lactate produit.

Le lactate : substrat énergétique

Le rôle des différents organes dans le métabolisme du lactate est en fait complexe et conditionné par les besoins énergétiques appropriés à chaque organe pour chaque situation. Ainsi, normalement considérés comme des organes producteurs de lactate, le muscle squelettique en cas d'exercice [6–8] ou le cerveau [9,10] en situation d'ischémie peuvent devenir des organes utilisateurs de lactate. Au sein même d'un organe, certaines zones peuvent

produire du lactate, alors que d'autres vont au contraire en consommer. Le but ultime est qu'un organe ou une région d'organe qui en a la possibilité couvre les besoins énergétiques de ceux qui ne le peuvent pas, pour arriver au final à un métabolisme global aérobie indispensable à la survie. Ce phénomène n'est possible qu'au prix du recyclage du lactate : ce sont les fameux cycle lactate-glucose de Cori, ou le cycle glucose-lactate-alanine de Felig. Vu sous cet angle, on comprend que le lactate considéré comme un déchet métabolique inutile ou pire toxique, peut se targuer de devenir un véritable substrat énergétique [11].

Le lactate : substrat énergétique en physiologie

En se comportant comme une navette carbone, le lactate est un réel substrat énergétique obligatoire ou préférentiel dans certaines situations [12,13]. Le cycle lactate-glucose de Cori est la preuve la plus connue du rôle de substrat énergétique du lactate [3,8,12]. Ce cycle est la seule façon pour les organes dépourvus de mitochondries de produire de l'ATP. La meilleure illustration est celle des hématies pour lesquelles la glycolyse ne peut s'effectuer que dans le cytosol de façon anaérobie, le métabolite final étant le lactate qui permet de pérenniser la glycolyse et de produire de l'ATP. Le foie, organe totalement aérobie va resynthétiser du glucose à partir du lactate libéré par les globules rouges, grâce à l'ATP issu de la β -oxydation des lipides. Le rendement énergétique est certes médiocre (production de deux ATP dans les hématies versus consommation de six ATP dans le foie), mais reste le seul possible (Fig. 2).

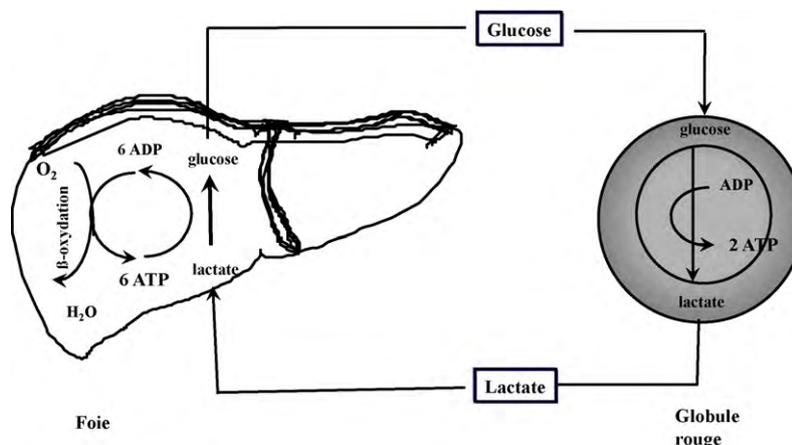


Figure 2 Le cycle de Cori glucose-lactate. La production d'ATP dans le globule rouge passe obligatoirement par la production anaérobie glycolytique de lactate. Celui-ci est recapté par le foie, puis consommé et remétabolisé en glucose (néoglucogenèse) par le foie en présence d'oxygène. Le rendement énergétique est faible, mais indispensable, l'apport d'ATP au niveau hépatique provenant de la β -oxydation des acides gras libres en aérobie.

Le lactate représente aussi une source d'hydrate de carbone, indispensables lors de l'exercice musculaire intense [8,12,13]. Dans cette situation, le muscle qui augmente ses besoins énergétiques, accélère sa glycolyse et libère de grandes quantités de lactate. Celui-ci rejoint le cycle de Cori et sera métabolisé en glucose ou en pyruvate par métabolisme aérobie par le foie ou par d'autres muscles dont l'activité est faible. C'est le système de navette interorgane [3,11]. Ainsi, le muscle, selon son activité peut être producteur ou consommateur de lactate. Plusieurs études expérimentales ont confirmé que le muscle squelettique isolé était capable de consommer du lactate apporté de façon exogène. L'oxydation du lactate s'associe alors à une baisse de l'oxydation du glucose, possible économie de substrat énergétique destiné à être utilisé par d'autres organes ou tissus. Le lactate apparaît donc comme un métabolite intermédiaire susceptible d'être rapidement échangé entre différents organes pour un apport rapide d'énergie.

Le lactate joue également un rôle majeur pour maintenir certaines fonctions cellulaires physiologiques. En effet, la cellule n'est pas une structure uniforme dans laquelle les échanges d'énergie et de substrats sont identiques à tous les niveaux. Il existe une vraie compartimentation intracellulaire de l'énergie [14]. Plusieurs études expérimentales [15–17] et cliniques [18,19] ont montré l'existence d'une canalisation de la glycolyse au niveau de la membrane cellulaire (Fig. 3). Seul l'ATP issu de la glycolyse de ce canal membranaire va permettre le fonctionnement de la pompe Na-K-ATPase membranaire (Fig. 4). Cette glycolyse spécifique membranaire est fonctionnellement isolée, de telle sorte que le pyruvate produit ne diffuse pas dans le cytoplasme, aboutissant obligatoirement à la production de lactate.

Le lactate : substrat énergétique du futur en pathologie

L'intérêt du lactate en tant que substrat énergétique en situation pathologique est largement suggéré dans les situations avec crise énergétique comme l'ischémie-reperfusion

ou le choc septique et sur certains organes tels que le cœur et le cerveau. Les données biochimiques permettent théoriquement de facilement positionner le lactate comme un substrat énergétique préférentiel dans ces situations. Lors d'une ischémie (ou hypoxie), la glycolyse va favoriser la production de lactate au détriment du cycle de Krebs dont l'accès est bloqué [3,6]. En même temps, le rapport ATP/ADP s'effondre. La reperfusion va se produire dans une cellule pauvre en ATP, donc la reprise immédiate de la glycolyse avec oxydation phosphorylante n'est pas possible (Fig. 5). En effet, la première étape de phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate, indispensable pour l'entrée du glucose dans la glycolyse, ne peut pas débiter à cause de la pauvreté de la cellule en ATP. L'oxygène qui ne peut pas être utilisé pour le cycle de Krebs va induire la production d'espèces réactives oxygénées (ROS), responsable d'un stress oxydant. Seul le lactate, hydrate de carbone accumulé lors de l'ischémie, peut se réoxyder rapidement sans ATP pour donner du pyruvate et promouvoir ainsi l'oxydation phosphorylante et la recharge cellulaire en ATP. Cette étape intermédiaire permet de passer un cap en présence d'oxygène en attendant la possibilité de faire redémarrer le métabolisme du glucose.

Le lactate : substrat énergétique du myocarde

En situation basale, le cœur a un fonctionnement oxydatif qui repose pour 60 à 90 % sur la β -oxydation des acides gras [20,21]. Lorsque la consommation myocardique d'oxygène (VO_2) augmente (tachycardie, sepsis) ou que le transport en O_2 diminue (anémie, état de choc, infarctus), le métabolisme myocardique est dévié de l'oxydation des acides gras vers celle des hydrates de carbone, métabolisme plus rentable sur un plan énergétique. Le lactate devient alors une source énergétique préférentielle [3,11,22]. Expérimentalement, l'inhibition de production de lactate altère la contractilité myocardique sur des modèles de choc septique endotoxinique [23] ou de choc hémorragique [24]. En clinique, l'administration en postopératoire de chirurgie cardiaque de lactate de sodium hypertonique augmente

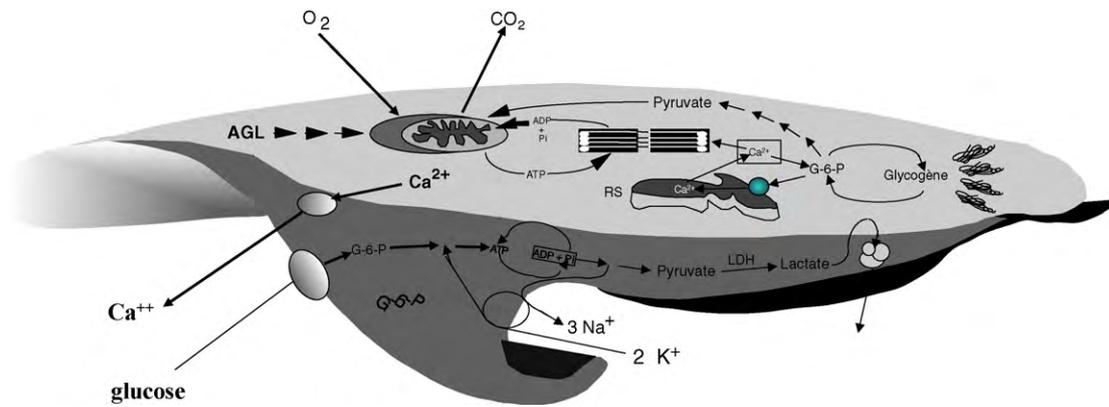


Figure 3 La compartimentation énergétique intracellulaire. La glycolyse qui se produit au niveau de la membrane cellulaire reste dans ce canal, de sorte que le pyruvate et le lactate produits ne diffusent pas dans le cytosol. L'ATP issu de cette glycolyse est dédié spécifiquement au fonctionnement de la pompe à Na-K-ATPase membranaire. AGL : acides gras libres ; RS : réticulum sarcoplasmique.

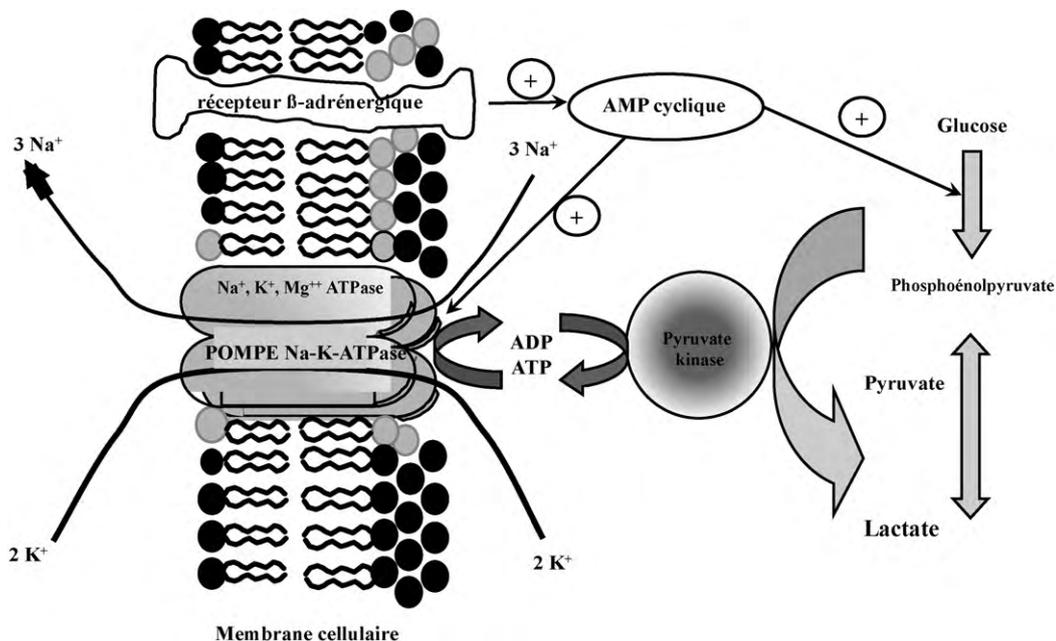


Figure 4 Le couplage ATP glycolytique-lactate et pompe membranaire à Na-K-ATPase. Seul l'ATP provenant de la glycolyse avec production cytosolique de lactate permet le fonctionnement de la pompe à Na-K-ATPase membranaire. C'est par ce phénomène que les catécholamines, en stimulant les récepteurs β-adrénergiques activent la production d'AMP cyclique qui va induire une accélération de la glycolyse et de la pompe à Na-K-ATPase membranaire. Tout cela explique l'élévation de lactatémie observée lors de l'utilisation de catécholamines.

significativement l'index cardiaque [25,26]. Comparé au sérum salé hypertonique, le lactate de sodium améliore également l'extraction d'O₂ [25]. Comparé au Ringer-Lactate, il permet de réduire les apports liquidiens et de négativer la balance hydrique postopératoires [26].

Le lactate : substrat énergétique du cerveau

Pendant de nombreuses années, il a été admis que le glucose était le seul substrat énergétique utilisable par le cerveau. Des données expérimentales et cliniques apportent

de nombreux arguments contre cette hypothèse, suggérant largement que le lactate est un substrat possible et même parfois obligatoire pour le cerveau en situation de crise énergétique. À partir de données expérimentales, Magistretti et al. ont développé le concept du « couplage d'activité astrocytes-neurones » dont le fonctionnement repose sur l'existence du système navette cellule-cellule du lactate [27–29]. Dans ce concept, la cellule intelligente est l'astrocyte qui détecte l'activité synaptique du neurone et transmet aux capillaires pour assurer le couplage énergétique entre sang et neurones. En jouant le rôle de navette, le lactate assure les besoins énergétiques de la façon suivante :

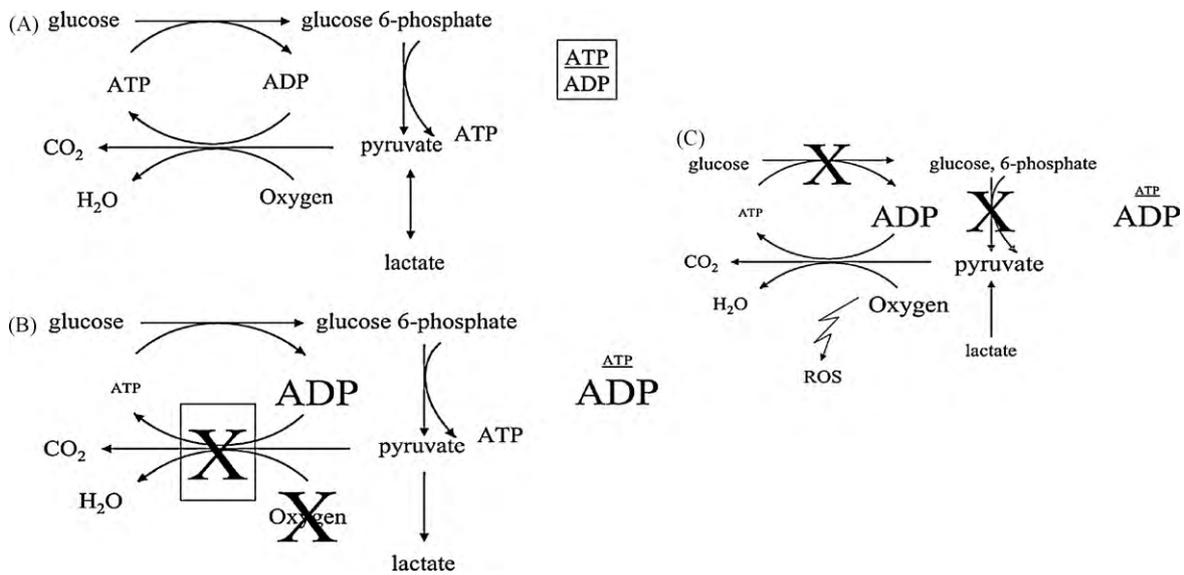


Figure 5 Rôle du lactate dans les situations d'ischémie-reperfusion. A. En présence d'oxygène, la production d'ATP résulte de la glycolyse suivie du cycle de Krebs et de l'oxydation phosphorylante. Cette voie, en particulier la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate par l'hexokinase, n'est pas limitée puisque la cellule est riche en ATP. B. En situation d'ischémie (ou hypoxie), l'entrée au cycle de Krebs est bloquée et l'oxydation phosphorylante est impossible. La seule issue métabolique est la réduction du pyruvate en lactate, qui s'associe à une baisse du rapport ATP/ADP. C. Lors de la reperfusion, la première étape de glycolyse (phosphorylation de glucose) ne peut pas démarrer au début car l'hexokinase ne dispose pas des quantités d'ATP qui lui sont nécessaires. En revanche, le lactate peut être immédiatement réoxydé en pyruvate et rentrer dans le cycle de Krebs et permettre l'utilisation de l'oxygène en limitant la production d'espèces réactives oxygénées (ROS).

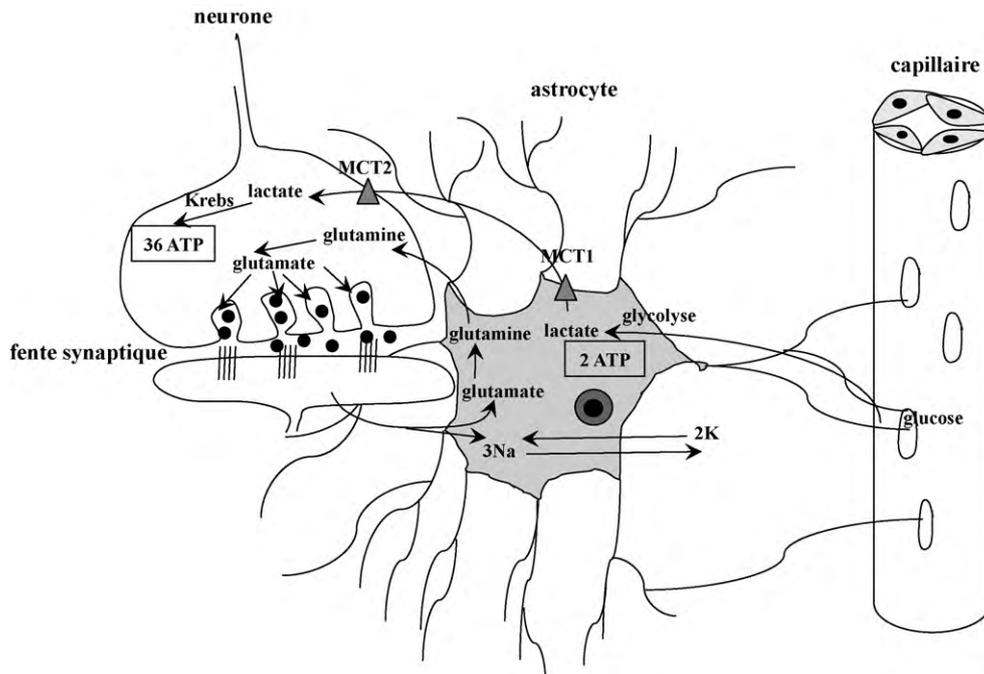


Figure 6 Le couplage métabolique astrocytes-neurones [27]. L'astrocyte permet de faire le lien énergétique entre capillaire et neurone grâce au système de navette intercellule du lactate. Lors de l'activation des neurones, de fortes quantités de glutamate sont libérées dans la fente synaptique. Celles-ci doivent être rapidement recaptées pour être retransformées en glutamine, ce qui demande de l'énergie. Ce phénomène se produit au niveau de l'astrocyte. L'énergie dans l'astrocyte (ATP) est fournie par la production de lactate à partir du glucose provenant du capillaire (glycolyse). La recapture du glutamate par l'astrocyte se fait avec pénétration simultanée de sodium qui doit être réexpulsé de la cellule en échange de potassium. Le lactate produit dans l'astrocyte va être recapté par les neurones pour rejoindre le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante en présence d'oxygène pour produire l'énergie nécessaire au fonctionnement de cette cellule.

MCT : monocarboxylate transporter.

l'activation des neurones libère du glutamate dans le fente synaptique ; ce dernier doit être rapidement recapté par les astrocytes grâce à un cotransporteur glutamate-sodium qui fait entrer trois sodium dans l'astrocyte ; cette entrée active à son tour la pompe Na-K-ATPase pour expulser le sodium et équilibrer les charges ; la production d'ATP glycolytique permet le fonctionnement de cette pompe avec production simultanée de lactate et permet la synthèse de glutamine qui sera recaptée par les neurones. Le lactate issu de la glycolyse de l'astrocyte est alors recapté par les neurones pour être oxydé en pyruvate et rejoindre le cycle de Krebs. L'énergie nécessaire à l'activation des neurones est alors apportée grâce à l'ATP de l'oxydation phosphorylante. Des transporteurs de lactate, les monocarboxylates transporteurs (MCT), facilitent les échanges entre ces cellules, MCT 1 pour la sortie du lactate des astrocytes, MCT 2 pour son entrée dans les neurones [30] (Fig. 6). Au total, dans ce couplage neurone-astrocyte, la première partie de la glycolyse se produit dans l'astrocyte sans O₂, alors que l'oxydation du lactate et la phosphorylation oxydative se produisent dans les neurones en présence d'O₂.

Le métabolisme du glucose et du lactate a été évalué au niveau de l'hippocampe cérébral de rats soumis à une période d'ischémie suivie d'une période de reperfusion [9,10,31–35]. Leurs premiers résultats montraient que le lactate permettait une production énergétique satisfaisante lors de la reperfusion (ou réoxygénation), production qui était supérieure à celle obtenue avec du glucose [9,10]. Cela aboutissait à une meilleure récupération fonctionnelle synaptique exprimée par l'activité électrique de potentiels de membrane. Les mêmes auteurs ont confirmé le rôle majeur des cellules gliales dans la production de lactate lors de l'hypoxie [31]. En bloquant le transport astrocytaire de lactate, ils ont montré que la récupération fonctionnelle synaptique était plus altérée (15%) et retardée que dans le groupe témoin (78%) [35]. Ces données suggèrent fortement que le lactate est le substrat énergétique nécessaire à la récupération fonctionnelle lors de la reperfusion postischémique. Ainsi, la production anaérobie de lactate par le cerveau en période d'ischémie ou d'hypoxie n'est pas délétère, mais plutôt un moyen de protection ou même de survie [33]. D'autres études expérimentales ont montré que la perfusion de lactate de sodium sur des modèles de rats traumatisés crâniens graves améliorait la récupération des fonctions neurologiques cognitives [36,37].

Une étude randomisée clinique chez des patients traumatisés crâniens graves a comparé les effets du mannitol versus ceux du lactate de sodium administrés à dose équi-osmotique lors des poussées d'hypertension intracrânienne [38]. Les résultats montraient que le lactate de sodium était plus efficace que le mannitol pour faire baisser la pression intracrânienne et s'associait à une meilleure récupération neurologique des patients à un an. Ces résultats supportent l'hypothèse d'un effet bénéfique possible du lactate par le biais d'un meilleur apport énergétique au cerveau. D'autres études réalisées chez des patients présentant une hypoglycémie grave, ont montré que la perfusion de lactate prévenait la survenue de dysfonction neurologique tout en corrigeant la glycémie [39,40]. Ces études cliniques confirment bien la possibilité pour le cerveau d'utiliser le lactate comme substrat énergétique.

Hyperlactatémie et sepsis

Des données expérimentales et cliniques remettent en cause l'existence d'une hyperlactatémie comme marqueur d'hypoxie tissulaire au cours du sepsis [41]. Le sepsis se caractérise par une augmentation de l'utilisation du glucose avec hyperglycémie initiale suivie d'une hypoglycémie, associée à une baisse des réserves musculaires en glycogène et une augmentation de recaptation du glucose par le muscle. Ces données suggèrent largement une accélération du flux glycolytique, probablement médié par les cytokines. Le sepsis peut également modifier certaines activités enzymatiques induisant une surproduction de pyruvate et donc de lactate [21]. De plus, la stimulation de la PDH par le dichloroacétate augmente la consommation d'oxygène tout en diminuant la production de pyruvate. Ces résultats suggèrent fortement que l'hyperlactatémie dans le sepsis serait la conséquence d'un métabolisme aérobie plus que d'un métabolisme anaérobie. Des modifications de l'activité de la PDH par les cytokines semblent impliquée dans l'hyperlactatémie du sepsis [42]. Quel que soit son mécanisme d'action, le sepsis inhibe la PDH, bloquant ainsi l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs, ce qui conduit à son accumulation. L'administration de catécholamines, en particulier d'adrénaline, peut aussi participer au développement de l'hyperlactatémie dans le sepsis, en stimulant la glycolyse surtout au niveau hépatique. Les catécholamines stimulent la production de lactate au niveau musculaire en activant la glycolyse qui est fonctionnellement liée à l'activité des pompes membranaires Na-K-ATPase [16,18]. L'hyperlactatémie au cours du sepsis est aussi la résultante d'une altération de sa clairance hépatique [43,44]. Levrault et al. [44] ont montré chez des patients en sepsis hémodynamiquement stables, que l'hyperlactatémie était plus en rapport avec une altération de sa clairance hépatique qu'avec une surproduction. Cette perturbation pourrait résulter d'une baisse de débit hépatique et/ou d'une altération des fonctions métaboliques hépatiques [5]. Dans une étude clinique, il a été montré qu'à hyperlactatémie équivalente, le pronostic des patients en choc septique était meilleur chez les patients dont le métabolisme du lactate était accéléré, i.e., une élévation de production endogène de lactate associée à une meilleure capacité de consommation. L'accélération du turnover du lactate apparaît comme une réponse adaptée ou mieux un mécanisme de protection et de défense face à ces situations de déficit énergétique. Ce phénomène pourrait permettre d'orienter les voies métaboliques vers une économie de substrats tels que le glucose, qui sera lui utilisé par les organes ou cellules en situation anaérobie. Grâce aux échanges et recyclages interorganes, le lactate est, à ce moment là, le substrat énergétique transitoire indispensable approprié à ces situations critiques.

Conclusion

La mauvaise réputation du lactate a été profondément ancrée dans nos esprits. Les connaissances biochimiques montrent bien que la place du lactate dans le métabolisme énergétique est complexe ; il est simpliste et inexact de confondre hyperlactatémie et hypoxie tissulaire. Du point de vue biochimique, le lactate est un métabolite physiologique

totalelement dénué de toxicité. Des études expérimentales et cliniques montrent bien qu'il est une vraie source d'énergie sous forme d'hydrates de carbone qui permet d'économiser d'autres réserves énergétiques. Couplé au pyruvate, il devient grâce aux échanges intra- et interorganes une véritable navette redox, permettant une coopération énergétique entre les différents organes. Ainsi, les modifications des voies métaboliques conduisant à une surproduction de lactate ne doivent pas être simplement interprétées comme responsables d'une élévation de la mortalité, mais plutôt comme un phénomène d'adaptation. L'hyperlactatémie doit se concevoir comme une réponse métabolique énergétique intégrée de tout l'organisme avec hiérarchisation des priorités et redistribution métabolique entre les organes. Dans cette optique plus que l'hyperlactatémie, l'élévation du turnover global de lactate en situation de déficit énergétique est le témoin d'une adaptation métabolique.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Buchalter SE, Crain MR, Kreiber R. Regulation of lactate metabolism in vivo. *Diabetes* 1989;58:579–91.
- [2] Leverve X, Fontaine E, Péronnet F. Métabolisme énergétique. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)* 1996; 10-371-A-10, 12 p.
- [3] Leverve XM, Mustafa I, Péronnet F. Pivotal role of lactate in aerobic metabolism. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer-Verlag; 1998. p. 588-96.
- [4] Leverve X. Lactic acidosis. A new insight. *Minerva Anesthesiol* 1999;65:205–9.
- [5] Chioloro R, Tappy L, Gillet M, Revelly JP, Roth H, Cayeux C, et al. Effect of a major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. *Ann Surg* 1999;4:505–13.
- [6] Leverve XM. Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:165–9.
- [7] Subramanian S, Kellum JA. The meaning of lactate. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 743–51.
- [8] Brook G. Lactate production under fully aerobic conditions: the lactate shuttle during rest and exercise. *Fed Proc* 1986;45:2924–9.
- [9] Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate is an obligatory aerobic energy substrate for functional recovery after hypoxia: further in vitro validation. *J Neurochem* 1997;69:423–6.
- [10] Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. *Brain Res* 1997;744:105–11.
- [11] Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004;558:5–30.
- [12] Leverve XM. From tissue perfusion to metabolic marker: assessing organ competition and cooperation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:890–2.
- [13] Brooks GA. Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans* 2002;30:258–64.
- [14] Saks V, Dos Santos P, Gellerich FN, Dioloz P. Quantitative studies of enzyme-substrate compartmentation, functional coupling and metabolic channeling in muscle cells. *Mol Cell Biochem* 1998;184:291–307.
- [15] Luchette FA, Friend LA, Brown CC, Upputuri RK, James JH. Increased skeletal muscle Na⁺-K⁺-ATPase activity as a cause of increased lactate production after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998;44:796–803.
- [16] James JH, Fang CH, Schranz SJ, Hausselgren PO, Paul RJ, Fischer JE. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest* 1996;98:2288–97.
- [17] Novel-Chate V, Rey V, Chioloro R, Schneiter P, Leverve X, Jéquier E, et al. Role of Na⁺-K⁺-ATPase in insulin-induced lactate release by skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E296–300.
- [18] 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.
- [19] Day NPJ, Phu NH, Bethell DP, Mai NTH. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996;348:219–23.
- [20] Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093–129.
- [21] Ichai C, Leverve X, Orban JC. Lactate and acute heart failure syndrome. In: Mebazaa A, Gheorghide M, Zannad FM, Parrillo JE, editors. *Acute heart failure*. London: Springer-Verlag; 2008. p. 768–80.
- [22] Korvald C, Elvenes OP, Mymel T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2000;278:H1345–50.
- [23] Levy B, Mansart A, Montemont C, Gibot S, Mallie JP, Lacolley P. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:495–505.
- [24] Barbee RW, Kline JA, Watts JA. Depletion of lactate by dichloroacetate reduces cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock* 2000;14:208–14.
- [25] Mustafa I, Leverve XM. Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock* 2002;18:306–10.
- [26] Leverve XM, Boon C, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Mustafa I. Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 2008;34:1796–803.
- [27] Magistretti PJ, Pellerin L. The cellular bases of functional brain imaging: evidence for astrocyte-neuron metabolic coupling. *Neuroscientist* 1997;3:361–5.
- [28] Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:10625–9.
- [29] Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG, Charnay Y, Bouras C, Martin JL, et al. Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle. *Dev Neurosci* 1998;20:291–9.
- [30] Pellerin L, Pellegrini G, Martin JL, Magistretti PJ. Expression of monocarboxylate transporter mRNA in mouse brain: support for a distinct role of lactate as an energy substrate for the neonatal versus adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3990–5.
- [31] Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Glia are the main source of lactate utilized by neurons for recovery of function post-hypoxia. *Brain Res* 1997;774:221–4.
- [32] Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate-activated neurons. *J Neurosci* 1999;19:34–9.

- [33] Schurr A, Rigor BM. Brain anaerobic lactate production: a suicide note or a survival kit? *Dev Neurosci* 1998;20:348–57.
- [34] Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Tseng MT. Preischemic hyperglycemia-aggravated damage: evidence that lactate utilization is beneficial and glucose-induced corticosterone release is detrimental. *J Neurosci Res* 2001;66:782–9.
- [35] Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Tseng MT, Rigor BM. Blockade of lactate transport exacerbates delayed neuronal damage in a rat model of cerebral ischemia. *Brain Res* 2001;895:268–72.
- [36] Rice AC, Zsoldos R, Chen T, Wilson MS, Alessandri B, Hamm RJ, et al. Lactate administration attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury. *Brain Res* 2002;928:156–9.
- [37] Holloway R, Zhou Z, Harvey HB, Levasseur JE, Rice AC, Sun D, et al. Effect of lactate therapy upon cognitive deficits after traumatic brain injury in the rat. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:919–27.
- [38] Ichai C, Armando G, Orban JC, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, et al. Sodium-Lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med* 2009;35:471–9.
- [39] Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 1994;343:16–20.
- [40] King P, Kong MF, Parkin H, MacDonald IA, Barber C, Tattersall RB. Intravenous lactate prevents cerebral dysfunction during hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:157–63.
- [41] Gore D, Jahoor F, Hibbert J, DeMaria E. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97–102.
- [42] Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996;6:89–94.
- [43] Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:1021–6.
- [44] Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:705–10.