

Mécanisme de formation du lactate dans les états de choc. Apport de la microdialyse musculaire

Mechanisms of lactate formation in states of shock. Information from muscle microdialysis

P. Perez · B. Levy

Reçu le 9 décembre 2010 ; accepté le 21 janvier 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé La microdialyse musculaire permet de mesurer la concentration interstitielle de lactate et ainsi de déterminer si le muscle est producteur ou consommateur de lactate. Grâce à cette technique nous avons démontré : 1) que dans le choc septique le muscle produisait du lactate et que cette production était liée à l'activation de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$; 2) que ce mécanisme existait aussi dans les chocs hypokinétiques et hémorragiques ; 3) que la production musculaire de lactate précédait l'apparition du choc septique. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Lactate · Adrénaline · Choc septique

Abstract Muscle microdialysis technique involves the insertion of a semi-permeable membrane continuously infused with dialysis solution. At the tissue level, the solutes present in the interstitium freely diffuse into the catheter according to their concentration gradient. At a very low perfusion flow rate (0.3 $\mu\text{l}/\text{min}$), the gradient between muscular interstitium and arterialized blood concentrations indicates whether muscle produces or utilizes a specific substrate. We have demonstrated that: 1) during septic shock but also during hypokinetic and hemorrhagic shocks, muscle produces lactate through an activation of $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ pump and; 2) in severe sepsis, muscle lactate production precedes the appearance of septic shock. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Lactate · Epinephrine · Septic shock

Introduction

De façon traditionnelle, l'hyperlactatémie chez les patients de réanimation et en particulier les patients en état de choc était interprétée comme un marqueur du métabolisme anaérobie secondaire à un apport inadéquat en oxygène induisant une souffrance cellulaire [1]. De nombreux arguments vont à l'encontre de cette explication [2].

Situations où l'hyperlactatémie reflète probablement majoritairement une hypoperfusion tissulaire

Les états de choc par bas débit cardiaque devraient théoriquement s'accompagner d'une hyperlactatémie hypoxique. Le choc cardiogénique comme nous l'avons démontré est associé à une hyperlactatémie avec rapport lactate/pyruvate très élevé. En théorie, le choc hémorragique devrait se comporter de façon identique.

Le problème du sepsis est plus complexe. Au moins, deux situations s'accompagnent probablement d'une hyperlactatémie en grande partie hypoxique. La première situation est le choc septique avec défaillance cardiocirculatoire résistante aux catécholamines, d'autant plus s'il existe un état de bas débit cardiaque. La deuxième situation est le choc septique vu précocement avant expansion volémique comme illustré dans l'étude de Rivers et al. [3] où l'hyperlactatémie était associée à des signes de transport en oxygène diminué. Ces deux situations sont néanmoins proches des états de bas débit.

Situations où l'hyperlactatémie reflète au moins en partie une adaptation métabolique

Le sepsis en est un exemple. En effet, de nombreux arguments vont à l'encontre de l'hypoxie tissulaire comme cause principale de l'hyperlactatémie des états septiques [4–8].

P. Perez · B. Levy (✉)
Service de réanimation médicale, CHU de Nancy-Brabois,
institut du cœur et des vaisseaux,
F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
e-mail : b.levy@chu-nancy.fr

Production aérobie de lactate

Par aérobie, il faut comprendre qu'il s'agit de situations où l'oxygène est présent, la formation du lactate se faisant dans la première partie de la glycolyse dite anaérobie, car ne nécessitant pas d'oxygène.

L'état inflammatoire associé au sepsis induit une augmentation de la production de pyruvate associée à une synthèse accrue des ARN messagers (ARNm) codant pour le Glut-1 glucose transporteur [9]. Cet état appelé glycolyse aérobie accélérée est défini quand la vitesse du métabolisme glucidique excède les capacités oxydatives de la mitochondrie. Le pyruvate est formé par un afflux augmenté de glucose [10] mais aussi par l'intermédiaire du catabolisme protéique musculaire libérant des acides aminés qui seront transformés en pyruvate puis en lactate. De plus, il a été décrit dans le sepsis une dysfonction de la phosphate déshydrogénase (PDH) qui pourrait donc participer à l'accumulation de pyruvate [11].

Compartimentalisation de la glycolyse, adrénaline, muscle et pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase

Le flux glycolytique dans le cytoplasme est fonctionnellement séparé en deux compartiments distincts. Il y a deux voies glycolytiques distinctes avec des pools séparés d'enzymes glycolytiques. La première voie participe au métabolisme oxydatif par le cycle de Krebs. La seconde voie est liée à l'activité de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase. En effet, l'adénosine triphosphate (ATP) fourni par cette voie est utilisé pour le fonctionnement de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase [12,13].

De très nombreux travaux [14,15] montrent que l'adrénaline par l'intermédiaire de la stimulation β_2 augmente la production d'AMPC induisant à la fois une stimulation de la glycolyse et de la glycolyse (production d'ATP) et une activation de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase qui va consommer cet ATP et produire de l'ADP. L'ADP produit, en stimulant la PFK, activera de nouveau la glycolyse et donc la formation de pyruvate puis de lactate. Le muscle qui représente environ 40 % de la masse cellulaire de l'organisme est particulièrement impliqué dans ce mécanisme, d'autant plus que les récepteurs adrénérgiques du muscle sont des récepteurs β_2 à plus de 99 % [16].

Mécanisme de formation du lactate dans les états de choc. Apport de la microdialyse musculaire

Pour démontrer le rôle de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase dans la formation du lactate musculaire, nous avons utilisé chez des patients hyperlactatémiques en choc septique traités par catécholamine la microdialyse musculaire. Cette technique permet, grâce à des microsondes utilisables chez l'homme, de mesurer la concentration interstitielle d'un composé non

présent dans le liquide de microdialyse. Sur un plan pratique, la sonde est introduite dans le muscle et est perfusée à très faible débit (0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$) par du Ringer sans lactate. Après un temps d'équilibration, le liquide effluent est recueilli, et la concentration du métabolite d'intérêt mesurée. Il est de plus possible de perfuser avec du Ringer contenant un agent pharmacologiquement efficace comme des bêta-bloquants. Le produit perfusé n'agira que localement (1 mm autour de la sonde) et par conséquent n'exercera pas d'effet systémique. Dans notre travail, l'hypothèse était que l'adrénaline sécrétée dans le cadre de l'état de choc stimulait la production musculaire de lactate par l'intermédiaire de l'activation de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase. Nous avons donc introduit deux sondes de microdialyse, l'une perfusée par du Ringer sans lactate et l'autre perfusée avec du Ringer sans lactate plus de l'ouabaïne, un inhibiteur sélectif de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase. Le résultat majeur était que le lactate musculaire était constamment supérieur au lactate artériel indiquant une production musculaire et que cette production était totalement inhibée par l'ouabaïne, indiquant un mécanisme dépendant de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase et donc indépendant de l'hypoxie tissulaire [17].

Ce mécanisme est non seulement présent dans le sepsis mais aussi dans le choc hémorragique ; nous avons récemment démontré, en utilisant plusieurs modèles expérimentaux de choc (endotoxine, péritonite et choc hémorragique), que l'inhibition de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase par de l'ouabaïne, des bêtabloquants non sélectifs ou des bêtabloquants spécifiques des récepteurs β_2 diminuait le lactate musculaire, démontrant ainsi que le lactate formé l'était au moins partiellement par l'intermédiaire d'un phénomène de glycolyse accélérée [18].

Enfin, nous venons de démontrer chez des patients en sepsis sévère sans choc que la concentration plasmatique d'adrénaline et/ou l'importance du gradient musculoartériel de lactate étaient significativement associées au risque de développer un choc septique dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation [19]. Il apparaît donc que l'importance du stress induit par le sepsis est corrélée au devenir des patients.

Conclusion

L'avènement en pratique clinique de la microdialyse musculaire qui était jusque-là réservée à la recherche expérimentale a permis de faire progresser les connaissances sur les mécanismes de formation du lactate dans les états de choc. Le stress adrénérgique induit par l'état de choc joue un rôle majeur dans la formation du lactate indépendamment de l'hypoxie.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Mizock BA, Falk JL (1992) Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 20:80–93
2. Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558:5–30
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
4. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, et al (1986) The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 134:873–8
5. Boekstegers P, Weidenhofer S, Kapsner T, et al (1994) Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 22:640–50
6. Hotchkiss RS, Karl IE (1992) Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 267:1503–10
7. Stacpoole PW, Harman EM, Curry SH, et al (1983) Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate. *N Engl J Med* 309:390–6
8. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al (2001) The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 29:256–61
9. Zeller WP, The SM, Sweet M, et al (1991) Altered glucose transporter mRNA abundance in a rat model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 176:535–40
10. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al (1996) Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 224:97–102
11. Vary TC (1996) Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 6:89–94
12. Lynch RM, Paul RJ (1987) Compartmentation of carbohydrate metabolism in vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 252:C328–C34
13. Barron JT, Gu L, Parrillo JE (2000) NADH/NAD redox state of cytoplasmic glycolytic compartments in vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279:H2872–H8
14. James JH, Wagner KR, King JK, et al (1999) Stimulation of both aerobic glycolysis and Na^+K^+ ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin. *Am J Physiol* 277:E176–E86
15. James JH, Fang CH, Schrantz SJ, et al (1996) Linkage of aerobic glycolysis to sodium–potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest* 98:2388–97
16. Clausen T, Flatman JA (1980) Beta-2-adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic Na^+K^+ transport in rat soleus muscle. *Br J Pharmacol* 68:749–55
17. Levy B, Gibot S, Franck P, et al (2005) Relation between muscle Na^+K^+ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 365:871–5
18. Levy B, Desebbe O, Montemont C, et al (2008) Increased aerobic glycolysis through beta-2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 30:417–21
19. Levy B, Perez P, Gibot S, et al (2010) Increased muscle-to-serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. *Intensive Care Med* 36:1703–9