

Le lactate, substrat énergétique en réanimation ?

Is lactate an energy substrate in the intensive care unit?

É. Fontaine

Reçu le 19 mars 2013 ; accepté le 10 juin 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Le glucose est un substrat énergétique car son oxydation totale en CO_2 et H_2O permet la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP). Durant ce processus de dégradation, le glucose est transformé en pyruvate et en lactate. S'ils ne sont pas oxydés dans les mitochondries afin de permettre la synthèse d'ATP, le pyruvate et le lactate peuvent sortir de la cellule. Ils peuvent alors se diffuser dans d'autres cellules afin d'être retransformés en glucose ou d'être oxydés dans les mitochondries. D'un point de vue biochimique, le pyruvate et le lactate sont donc des hydrates de carbone parfaitement utilisables à des fins énergétiques. Comparé au glucose, le lactate reste facilement métabolisable par tous les tissus, même en situation d'insulinorésistance. Il ne nécessite pas d'étape d'activation par l'ATP et permet de prévenir les effets délétères de l'hypoglycémie. En outre, le lactate de sodium est un soluté alcalinisant, possédant un effet anti-œdémateux et ayant de bonnes capacités d'expansion volémique. Cette revue tente de dédramatiser le lactate et de promouvoir son usage en réanimation.

Mots clés Lactate · Sodium · Substrat énergétique · Réanimation

Abstract Glucose is an energy substrate because its total oxidation to CO_2 and H_2O allows the synthesis of adenosine triphosphate (ATP). Glucose is converted to pyruvate and lactate during its metabolism. If not oxidized by the mitochondria to produce ATP, pyruvate and lactate leave the cell. They can then spread to other cells where they are converted into glucose or oxidized in the mitochondria. From a biochemical point of view, pyruvate and lactate are thus carbohydrates perfectly usable for energy metabolism. Compared to glucose, lactate is easily metabolized by all tissues even in

situations of insulin resistance. It requires no activation step by ATP and prevents the deleterious effects of hypoglycemia. In addition, sodium lactate is an alkalizing solute with anti-edematous properties. Furthermore, hypertonic sodium lactate solutions have good capacity for intravascular volume expansion. This review attempts to promote lactate and its use in the intensive care unit.

Keywords Lactate · Sodium · Energy substrate · Intensive care unit

Introduction

Dans le cadre de la mise au point d'un protocole de recherche clinique, j'ai été amené à me prêter à l'expérience suivante : assis sur un ergocycle (un vélo d'appartement), j'ai été invité à pédaler « à fond » durant trois fois six secondes (oui, des secondes !) séparées par cinq minutes de repos. La première fois le frein sur l'ergocycle était de 2 kg, la deuxième de 4 kg et la dernière de 6 kg. Il n'y avait rien d'herculéen à effectuer ces trois périodes d'effort courtes mais intensives et je n'ai ressenti rien d'autre qu'une très légère augmentation de respiration dans les minutes suivant le dernier palier. Ma lactatémie qui était inférieure à 1 mmol/L au repos devint supérieure à 4 mmol/L dans les minutes qui ont suivi le dernier palier, et il a fallu plus d'une heure de repos pour qu'elle redevienne inférieure à 1 mmol/L, j'allais dire « normale ».

L'innocuité totale de cette épreuve d'hyperlactatémie provoquée endogène sur de nombreux volontaires sains, de même que l'innocuité de l'épreuve d'hyperlactatémie provoquée par perfusion de lactate de sodium, tant chez des volontaires sains que chez des malades [1–3], devraient démystifier la notion de gravité qui est habituellement associée à toute hyperlactatémie. Ainsi, j'invite tout lecteur doutant encore de l'absolue non-toxicité du lactate à se faire mesurer sa propre lactatémie après avoir, par exemple, monté trois étages rapidement.

É. Fontaine (✉)
INSERM, U1055, 38041, Grenoble, France
e-mail : eric.fontaine@ujf-grenoble.fr

Université Joseph Fourier,
laboratoire de bioénergétique fondamentale et appliquée,
F-38041 Grenoble, France

Affirmer que le lactate n'est pas toxique, ce n'est évidemment pas remettre en cause le facteur de mauvais pronostic que représente une hyperlactatémie chez un patient de réanimation, mais c'est inverser les automatismes : c'est la gravité de la maladie qui est responsable de l'hyperlactatémie et non l'hyperlactatémie qui est responsable de la gravité de la maladie. Dès lors que le lactate n'est pas toxique en soi, on peut réfléchir à son utilisation en réanimation. Bien sûr, dans ce cas, la lactatémie perdrait sa valeur pronostique, mais si le lactate avait des avantages, cela n'en vaudrait-il pas la peine ? L'objet de cet article est de discuter les avantages théoriques et pratiques de l'utilisation du lactate de sodium chez les patients de réanimation.

Qu'est-ce qu'un substrat énergétique ?

La matière peut se transformer ou être transformée. Cette capacité de transformation est en lien direct avec une propriété de la matière que l'on appelle l'énergie. Lorsque la matière se transforme spontanément, ceci libère de l'énergie. Cette énergie peut être utilisée pour faire un travail ou pour faire de la chaleur. En revanche, lorsque la transformation de la matière n'est pas spontanée, cette transformation est le résultat d'un travail ou d'une utilisation de la chaleur, autrement dit, cela est le résultat d'une utilisation d'énergie.

D'un point de vue énergétique, la vie est un ensemble de réactions aboutissant à la création d'un organisme et au maintien de son intégrité. Au niveau moléculaire, beaucoup de ces réactions ne sont pas spontanées et nécessitent donc une utilisation d'énergie. Celle-ci est généralement d'origine chimique, sous la forme d'un échange d'énergie libérée lors de la transformation d'une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine diphosphate (ADP) et phosphate (Pi). Si les plantes transforment directement l'énergie lumineuse en ATP, les animaux tirent leur énergie de leur alimentation en transformant l'énergie chimique contenue dans les nutriments en ATP. En l'absence d'un transporteur spécifique, l'ATP ne peut pas traverser la membrane plasmique. En conséquence, chaque cellule d'un organisme doit synthétiser son propre ATP afin d'assurer sa survie et son fonctionnement. Dès lors, de manière pragmatique, on peut définir un substrat énergétique comme toute molécule capable de rentrer dans une cellule et dont le métabolisme permet la synthèse d'ATP.

Glucides et métabolisme énergétique

L'entrée du glucose dans une cellule se fait via différents transporteurs appartenant à la famille des *glucose transporters* (GLUT). Ces transporteurs fonctionnent passivement sur le mode de la diffusion facilitée, ce qui veut dire que la

vitesse du transport du glucose sera dépendante du gradient de concentration entre les milieux intra- et extracellulaires. En d'autres termes, le glucose n'entre dans une cellule que lorsque sa concentration sanguine est supérieure à sa concentration cytosolique.

Le gradient de concentration n'est pas le seul paramètre déterminant la vitesse d'entrée du glucose dans une cellule, le type de GLUT présent à la surface des cellules est lui aussi fondamental en raison d'affinités différentes pour le glucose (Fig. 1). Schématiquement, les cellules nerveuses possèdent des GLUT-3. Ce transporteur a une très bonne affinité pour le glucose ($K_m \approx 1$ mM), ce qui a pour conséquence que son activité est déjà maximale aux concentrations physiologiques de glucose. Le cerveau est donc protégé vis-à-vis du risque d'accumulation du glucose (avec l'effet osmotique qui en découlerait) puisque l'hyperglycémie n'entraînera pas d'augmentation de captation cérébrale du glucose. En revanche, le cerveau sera très sensible à toute hypoglycémie, celle-ci entraînant immédiatement une diminution de la vitesse de captation du glucose par les cellules nerveuses.

Les cellules du territoire splanchnique possèdent des GLUT-2. Ce transporteur a une très faible affinité pour le glucose ($K_m \approx 15$ mM), ce qui fait que ces territoires captent le glucose en fonction de la concentration sanguine. Si la concentration sanguine de ce territoire était la même que dans la circulation générale, cette captation serait faible. Rappelons toutefois que la concentration sanguine de glucose dans le territoire splanchnique varie physiologiquement sur une très grande échelle puisque par exemple, la concentration portale de glucose peut atteindre 30 mM après un repas [4].

Enfin les muscles (y compris le cœur) et le tissu adipeux possèdent des GLUT-4. Ce transporteur a une affinité moyenne pour le glucose ($K_m \approx 5$ mM) mais contrairement

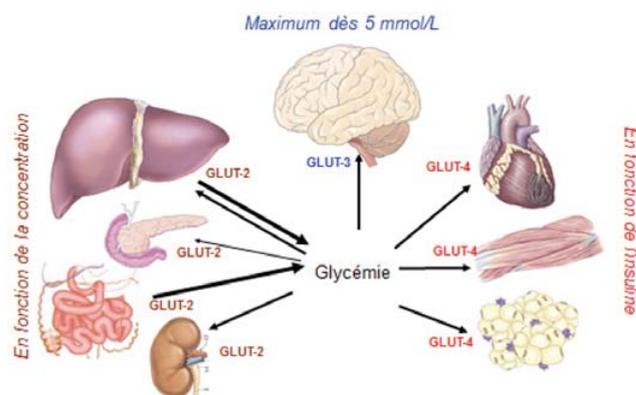
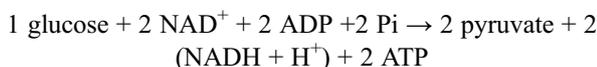


Fig. 1 Vue générale de la captation du glucose. La vitesse de captation du glucose n'est pas égale pour tous les territoires. Celle-ci dépend du type de *glucose transporter* (GLUT) présent dans chaque territoire. En particulier, la vitesse de captation du glucose dans le cerveau est déjà maximale pour des glycémies normales

aux autres GLUT, son expression sur la membrane plasmique dépend de l'insuline. En cas d'insulinopénie ou d'insulinorésistance, ces territoires bien qu'exposés à de fortes concentrations de glucose le capteront très mal, faute de transporteurs suffisamment exprimés à la surface cellulaire.

Une fois dans la cellule, le glucose subit une phosphorylation (et devient du glucose-6-phosphate). Cette première étape consomme donc de l'ATP mais en contrepartie, le glucose-6-phosphate n'étant pas reconnu par les GLUT, ceci permet de diminuer la concentration intracellulaire de glucose et donc de maintenir le gradient de concentration de glucose indispensable à son entrée dans la cellule. Le glucose-6-phosphate peut avoir différents devenir, mais son utilisation à visée énergétique se fait dans une voie métabolique appelée la glycolyse correspondant à l'ensemble des réactions qui transforment le glucose en pyruvate selon la réaction :



Sans rentrer dans les détails de toutes les réactions biochimiques de la glycolyse, un certain nombre de points critiques sont à relever.

D'abord, la glycolyse est la seule voie métabolique capable de fournir de l'ATP en dehors de la mitochondrie. Elle est donc fondamentale dans toutes les cellules qui ne possèdent pas de mitochondrie (les globules rouges, certaines cellules de la médullaire rénale et certaines cellules de l'œil). Elle est aussi indispensable au cours des efforts physiques intenses et de courte durée ; situations dans lesquelles la demande ponctuelle en ATP dépasse les capacités de synthèse aérobie. En pathologie, cette voie métabolique est vitale pour les territoires souffrant de phénomène d'ischémie ou de bas débit.

Fournir cet ATP glycolytique nécessite d'avoir du glucose mais nécessite aussi du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD^+). Or ce composé est en faible quantité dans les cellules et ne peut pas être capté par les cellules. Afin de continuer à fournir de l'ATP glycolytique, la régénération du NAD^+ est donc indispensable. Celle-ci se fait grâce à la réaction suivante :



Ainsi, la fourniture d'ATP glycolytique nécessite l'accumulation de lactate et non pas de pyruvate (Fig. 2).

Dans les conditions normales et dans les cellules qui possèdent des mitochondries, le pyruvate poursuit son métabolisme dans la mitochondrie où il est transformé en acétyl-CoA pour être finalement totalement métabolisé dans le cycle de Krebs.

Il est remarquable qu'en dehors du glucose et du pyruvate, tous les intermédiaires métaboliques de la glycolyse sont phosphorylés. Or, il n'existe pas de transporteur pour

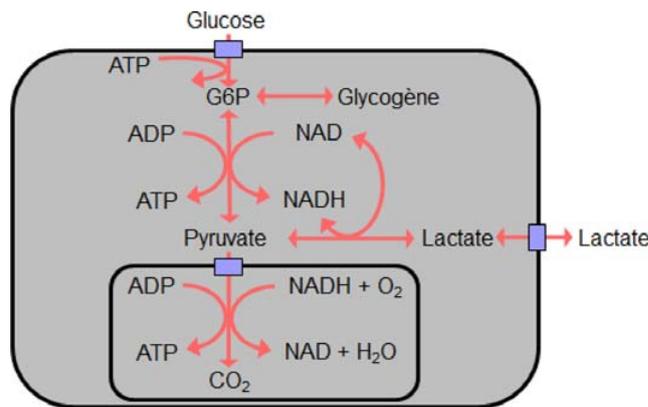


Fig. 2 Vue générale du métabolisme du glucose. ATP : adénosine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate ; G6P : glucose-6-phosphate ; NAD : nicotinamide adénine dinucléotide

les molécules phosphorylées (ni sur la membrane plasmique, ni sur la membrane mitochondriale interne) ce qui implique que ces intermédiaires resteront séquestrés dans le cytosol. Afin de poursuivre son métabolisme dans les mitochondries, il est donc nécessaire que le dernier produit de la glycolyse (le pyruvate) ne soit pas phosphorylé. Si la perte du phosphore permet au pyruvate d'entrer dans la mitochondrie via un transporteur spécifique, elle lui autorise aussi de sortir de la cellule via des transporteurs membranaires appartenant à la famille des transporteurs des monocarboxylates (MCT).

L'existence des MCT est fondamentale pour les cellules. En effet, dans les cellules sans mitochondrie ou lorsque la glycolyse anaérobie doit être stimulée, si les produits de la glycolyse (pyruvate et lactate) s'accumulaient dans la cellule, la glycolyse serait rapidement inhibée et la cellule mourrait. Le pyruvate et lactate doivent donc pouvoir quitter la cellule et le font via les MCT.

Les MCT tout comme les GLUT sont des transporteurs passifs. La direction (entrée ou sortie) du lactate et du pyruvate va donc dépendre du gradient de concentration. Ainsi, une fois dans le sang, le pyruvate et le lactate vont pouvoir entrer, via les MCT, dans les cellules dont la concentration cytosolique en pyruvate et en lactate est inférieure à la concentration sanguine. Le pyruvate et le lactate pourront alors soit être dégradés (acétyl-CoA et cycle de Krebs ; et par là même, participer directement à la synthèse mitochondriale d'ATP), soit au contraire être utilisés pour la synthèse de glucose (néoglucogenèse).

Cet exemple illustre le fait que le catabolisme des nutriments peut s'effectuer en partie dans certains types cellulaires et se terminer dans d'autres. Si le lactate peut être libéré par un territoire et être utilisée par un autre territoire, pourquoi ne pas utiliser le lactate comme un substrat énergétique ? Si l'on admet que toute molécule capable de rentrer dans une cellule, et dont le métabolisme permet la synthèse

d'ATP, est un substrat énergétique, alors le lactate en se retransformant en pyruvate est indéniablement un substrat énergétique.

Intérêt du lactate en tant que substrat énergétique

Par rapport à la molécule de glucose dont il est originaire, le lactate possède des particularités singulières potentiellement avantageuses. En dehors des cellules β des îlots de Langerhans qui ne possèdent pas de MCT (pour ne dépendre que du métabolisme du glucose) [5], la grande majorité des cellules possèdent des MCT. Le lactate peut donc diffuser dans un très grand territoire, et ceci indépendamment de l'insuline puisque contrairement au GLUT-4, l'expression des MCT n'est pas régulée par l'insuline. En cas d'insulinorésistance, les territoires musculaires (cœur compris) vont pouvoir disposer d'un substrat énergétique autre que les lipides.

D'un point de vue énergétique, lipides et glucides (lactate inclus) ne sont pas équivalents. Si les lipides et les glucides apportent respectivement environ 9 et 4 kcal/g, il en est tout autrement lorsque l'on considère non pas le poids d'un substrat mais la quantité d'oxygène nécessaire à son métabolisme. Sous cet angle, les glucides apportent 5,19 kcal/L d'oxygène consommé alors que les lipides apportent 4,81 kcal/L d'oxygène consommé, ce qui correspond à une amélioration du ratio kcal/L de 8 % pour les glucides par rapport aux lipides. D'un point de vue biochimique, les raisons de cette différence sont essentiellement dues à la β -oxydation. Le lactate (comme le glucose) n'étant pas métabolisé par cette voie métabolique, le rendement énergétique du lactate par litre d'oxygène est proche de celui du glucose.

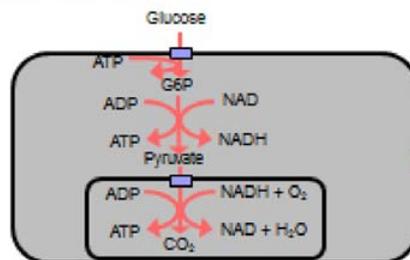
En condition habituelle, les muscles (y compris le cœur) consomment majoritairement des lipides [6]. Cependant, dès qu'un effort doit être effectué en situation d'hypoxie (aiguë par diminution artificielle de la FiO_2 , ou chronique en altitude), le métabolisme est physiologiquement réorienté vers une augmentation de l'oxydation des hydrates de carbone [7] (et par voie de conséquence vers une diminution de l'utilisation des lipides). Il est raisonnable de penser que cette réorientation métabolique est en relation avec le meilleur rendement énergétique par litre d'oxygène consommé des hydrates de carbone par rapport aux lipides. Sur un modèle animal, il est bien démontré que pour un même travail cardiaque, l'utilisation des glucides consomme moins d'oxygène que l'utilisation des lipides [8].

En pathologie, lorsqu'un muscle doit faire face à une situation d'hypoxie, une telle stratégie permet une meilleure efficacité énergétique. Cependant, lorsque la situation clinique s'accompagne d'une insulinorésistance (situation on ne peut plus fréquente en réanimation), l'utilisation du glucose par les territoires dits insulinodépendants est forte-

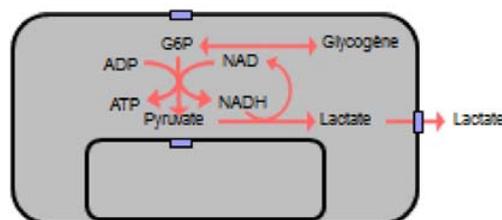
ment entravée par le manque de GLUT-4 exprimé sur la membrane plasmique. Le lactate pouvant au contraire pénétrer dans ces territoires via les MCT devient alors un substrat parfaitement adapté à la double contrainte d'une augmentation de l'utilisation d'un hydrate de carbone en situation d'insulinorésistance (Fig. 3). Confirmant cette conclusion théorique, les modèles animaux montrent que l'inhibition de la production de lactate altère la contractilité myocardique en situation de choc septique et de choc hémorragique [9,10], alors que la fourniture de lactate améliore la fonction cardiaque en cas de choc hémorragique [11].

Outre son intérêt dans les territoires insulinodépendants en situation d'insulinorésistance, le lactate est un substrat caractérisé par un métabolisme ne nécessitant pas d'étape d'activation. La première étape du métabolisme des lipides nécessite une consommation d'ATP pour transformer un acide gras non estérifié en acyl-CoA. Ainsi, tant les lipides que le glucose (phosphorylation du glucose) requièrent

Situation habituelle



Ischémie ou bas débit



Reperfusion

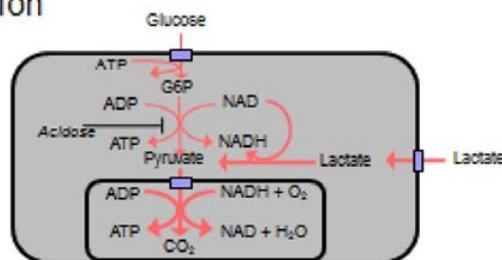


Fig. 3 Métabolisme du glucose et du lactate en situation normale en ischémie et en reperfusion. En situation normale, le glucose est totalement oxydé. En cas d'ischémie ou de bas débit, le glycogène est utilisé pour faire du lactate. À la reperfusion, le lactate est utilisé car il ne nécessite pas d'activation par de l'ATP

une étape d'activation avant d'être métabolisés. En situation normale, le coût de ces activations est rapidement remboursé par la production d'ATP qui en découle. En revanche, cette activation peut poser problème dans les situations d'ischémie reperfusion ou de bas débit. En cas de déficit en oxygène, la glycolyse anaérobie est stimulée pour faire face au déficit en ATP. Malgré cette stimulation et au prix d'une acidification du milieu, la concentration intracellulaire d'ATP diminue, entre autres parce que l'acidification inhibe la glycolyse [12]. Si la situation se prolonge, le territoire concerné va se nécroser, mais si le territoire est reperfusé ou si le bas débit est corrigé, l'oxygène et les substrats classiques vont pouvoir être utilisés. Néanmoins cette utilisation nécessitera une étape d'activation consommatrice d'ATP. Dans cette situation particulière où l'oxygène est disponible mais où la fourniture en substrat de la chaîne respiratoire est ralentie par un manque d'ATP, le lactate a l'avantage de ne pas nécessiter d'activation et est donc capable de permettre un réamorçage (une consommation d'oxygène et une production d'ATP) plus rapide.

En dehors de cette situation particulière mais assez fréquente en réanimation, le lactate peut avantageusement remplacer le glucose. C'est notamment le cas pour le cerveau, organe habituellement considéré comme glucodépendant. Tant les modèles cellulaires que les modèles animaux suggèrent que le lactate est en fait un substrat privilégié des neurones [13]. À l'aide de lactate marqué avec un isotope stable (C^{13}) il a été montré chez le volontaire sain que la consommation cérébrale de lactate dépendait de la concentration en lactate, 10 % du métabolisme énergétique du cerveau provenant de l'oxydation du lactate lorsque la lactatémie est normale [14], cette proportion pouvant s'élever jusqu'à 60 % lorsque la lactatémie est supraphysiologique. Le lactate consommé par les neurones peut être soit produit localement par les astrocytes [15] (un phénomène appelé *Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle*), soit provenir de la circulation sanguine. Chez le volontaire sain soumis à une hypoglycémie (2,5 mM), la perfusion de lactate diminue les réactions neuroendocrines et maintient une bonne activité cognitive [16]. Le même type de résultat est retrouvé chez le patient diabétique insulino-dépendant [17]. Dans un modèle de rat traumatisé crânien, la perfusion de lactate améliore la récupération des fonctions cognitives [18,19].

Sans entrer dans le débat pour ou contre un contrôle glycémique strict en réanimation, force est de constater que l'emploi de l'insuline en réanimation s'est développé. Par ailleurs, il y a fort à parier que l'emploi du glucose en réanimation (qui avait été favorisé afin de limiter les risques potentiels liés à l'utilisation des lipides) sera à l'avenir revu à la baisse. Tant l'insulinothérapie que la limitation de l'usage du glucose sont des attitudes à risque d'hypoglycémie. Le cerveau étant incapable de métaboliser directement les lipides, l'apport de substrats alternatifs tels que le lactate

(mais aussi les corps cétoniques) est une stratégie à considérer pour limiter les effets délétères de l'hypoglycémie. Dans une étude de type preuve du concept portant sur la composition de soluté de nutrition parentérale, il a été montré que la substitution d'une partie de l'apport en glucose par du lactate diminuait la glycémie de malade de réanimation [20].

Intérêts du lactate de sodium

Comme le bicarbonate de sodium, mais par un mécanisme différent, le lactate de sodium est un produit alcalinisant. Le pKa de l'acide pyruvique et de l'acide lactique étant respectivement de 2,4 et 3,86, ces acides se trouvent sous forme dissociée (pyruvate et lactate) à pH physiologique. Il n'en reste pas moins que ce qui est produit et/ou consommé est la molécule complète (l'acide pyruvique et l'acide lactique). En pratique, le soluté disponible en clinique est du lactate de sodium. Pour des raisons d'électroneutralité, chaque molécule de lactate (chargée négativement) est neutralisée par un ion sodium (chargé positivement). Cependant, une fois perfusés, le devenir du lactate et du sodium va être différent. Pour être métabolisé (dans le cycle de Krebs ou dans la néoglucogénèse), le lactate doit capter un proton. Sous cette forme protonée (acide lactique), il pourra être soit totalement dégradé en CO_2 , soit converti en glucose. Que l'on soit « classique » (disparition de proton) ou « Stewartien » (restauration de l'électroneutralité après disparition d'une charge négative), le métabolisme du lactate entraîne une diminution de la concentration de protons et est responsable d'une alcalinisation très facilement observable en clinique [20,21].

En plus de son effet alcalinisant, le lactate de sodium est un chloridiurétique. Pour comprendre ce phénomène, un point important est à considérer : la production ou la consommation d'un métabolite (le turnover) n'est pas en relation directe avec sa concentration. Si le métabolisme du lactate nécessite une consommation équimolaire de protons, la concentration de protons ne va pas diminuer dans les mêmes proportions que la consommation de protons. La concentration de protons est en fait très faible, inférieure au micro molaire à pH physiologique (rappelons que le $pH = -\log_{10} [H^+]$, ce qui veut dire qu'à pH 7, la concentration de proton est de 10^{-7} mol/L). Si la quantité métabolisable de protons n'était que la quantité de protons présents dans le corps à un instant donné, alors très peu de lactate serait métabolisé. Afin de métaboliser le lactate, des protons vont être générés (essentiellement à partir des systèmes tampons) pour disparaître avec le lactate. Si le turnover rapide des protons va permettre la disparition du lactate (et de sa charge négative), ceci va avoir pour conséquence l'apparition de charges positives liées au sodium qui, contrairement au lactate, n'est pas métabolisé. Dans les milieux riches en protéines, cet excès de charges positives va être neutralisé essentiellement par l'augmentation des charges

négligées sur les protéines. En revanche, dans les milieux pauvres en protéines, comme les urines, le sodium doit obligatoirement être neutralisé par des charges négatives. Ceci est obtenu, en partie, par une augmentation de la chloriurèse. Chez l'Homme, lorsqu'il est mesuré, la perfusion de lactate de sodium s'accompagne très clairement d'une négativation du bilan chloré.

En clinique, le chlore est un ion très souvent négligé, probablement parce qu'il n'est pas directement en rapport avec une pathologie. Tout au plus permet-il de caractériser les acidoses. On pense rarement à ajouter ou à retrancher du chlore dans un programme de perfusion, ce d'autant « qu'il y en a partout ». Le chlore apparaît comme le compagnon passif de tous les ions « intéressants » (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , etc.). Des travaux récents sur les canaux chlores suggèrent pourtant que le chlore joue un rôle primordial dans la régulation du volume cellulaire et que la perte de chlore intracellulaire s'accompagne d'une diminution du volume cellulaire [22–24]. Est-ce grâce à cet effet sur la chloriurèse ? Toujours est-il que la perfusion de lactate de sodium chez le traumatisé crânien est plus efficace que le mannitol à dose équiosmotique pour traiter l'œdème cérébrale (faire baisser la pression intracrânienne), ceci s'accompagnant d'une meilleure récupération neurologique à un an [25].

Si perdre du chlore a un effet anti-œdémateux, perfuser trop de chlore peut avoir l'effet inverse. En réanimation, la nécessité d'effectuer un remplissage vasculaire impose souvent un apport chloré important, cela est vrai pour les cristalloïdes mais aussi pour les colloïdes. Dans les situations critiques, ce remplissage vasculaire s'accompagne souvent d'une rétention hydrique cliniquement observable. Chez l'Homme, l'utilisation d'un soluté de lactate de sodium hypertonique induit le même effet expanseur et tonicardiaque que l'utilisation d'un soluté de NaCl hypertonique [26]. Dans plusieurs études cliniques, le remplissage vasculaire à l'aide d'un soluté de lactate de sodium hypertonique a été comparé à un remplissage vasculaire à l'aide d'un soluté classique de Ringer (soluté isotonique et chloré). Systématiquement, l'utilisation du Ringer s'est accompagnée d'une rétention hydrosodée, alors que l'emploi du soluté de lactate de sodium hypertonique a entraîné une expansion vasculaire identique à celle obtenue avec du Ringer pour une moindre rétention hydrique [27–29]. Rappelons que quand bien même on peut discuter la relation de causalité, force est de constater que la surcharge hydrique est indépendamment associée à une augmentation de la morbidité dans le choc septique [30,31].

Les obstacles à l'utilisation du lactate de sodium

L'utilisation de mots du langage courant en science est parfois responsable de graves malentendus. Ce que nous appe-

lons « sel » est du chlorure de sodium. Nous le savons tous, mais nous prescrivons du « sérum salé ». Les études épidémiologiques ont pointé les effets néfastes pour la santé du chlorure de sodium, mais ceux-ci sont très généralement attribués au sodium. En conséquence, nous prescrivons des régimes hyposodés. Et quand nous voulons connaître la teneur en sel d'un aliment ou d'une eau minérale, nous regardons sa teneur en sodium. Cette parenté entre les mots « sel » et « sodium » se retrouve dans de nombreuses langues européennes, au premier rang desquelles l'anglais, favorisant ainsi la diffusion de cette confusion.

En regard de la force inconsciente du langage, la science a du mal à corriger les certitudes, même si les résultats sont publiés dans des revues prestigieuses. À titre d'exemple, dans un modèle animal d'hypertension induite par le chlorure de sodium, il est clairement démontré que le même apport de sodium en présence d'acétate ou de bicarbonate ne s'accompagne nullement d'hypertension et que, par conséquent, le chlore a une responsabilité majeure dans l'hypertension induite par le chlorure de sodium [32]. Comment, depuis trente ans, une donnée aussi simple et aussi fondamentale a-t-elle pu rester ignorée ?

Pourquoi parle-t-on de natriurétiques, alors que les diurétiques de l'anse et les thiazidiques agissent directement sur la réabsorption du chlore ? On peut bien sûr arguer que cette distinction relève du détail puisque pour des raisons d'électroneutralité ceci s'accompagne d'une perte de sodium (mais aussi de potassium dans le cas des diurétiques de l'anse). Néanmoins, entretenir la confusion permet de continuer à prescrire des « sels de régime » pauvres en sodium, mais tout aussi riche en chlore.

Le même type d'interrogations se pose concernant le lactate. Pourquoi dans l'esprit des médecins l'hyperlactatémie est très souvent associée à une acidose ? Alors que cette association est loin d'être systématique [33]. Qui n'a pas entendu l'expression « les lactates » ? Comme si ce pluriel imaginaire soulignait l'ambivalence (comprenez le danger) de cette molécule. Même le cholestérol (qui peut être « bon » ou « mauvais ») n'a pas droit à ce pluriel inquiétant.

Conclusion

Dans ce contexte, autant dire que tenter de promouvoir l'utilisation du lactate de sodium relève du défi. Et pourtant les faits sont là. Au-delà de son innocuité, le lactate est un hydrate de carbone facilement métabolisable (y compris dans les situations d'insulinorésistance), ne nécessitant pas d'étape d'activation par l'ATP et permettant de prévenir les effets délétères de l'hypoglycémie. En outre, le lactate de sodium est un soluté alcalinisant, possédant un effet anti-œdémateux et ayant de bonnes capacités d'expansion volémique.

Malgré ces propriétés remarquables et parfaitement adaptées aux malades de réanimation, l'utilisation du lactate de sodium reste confinée à la recherche clinique. Bien sûr les indications, concentrations et quantités restent à préciser, mais ce produit n'étant pas véritablement développé par l'industrie pharmaceutique, poursuivre ce travail ne se fera pas sans l'implication forte des prescripteurs. Mon maître et ami, Xavier Lerverve, à la mémoire de qui je dédicace cet article, disait souvent que la science n'appartient à personne. Il n'y a donc pas de monopole à travailler sur le lactate. Puisse cet article faire naître des vocations.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Chiolero R, Tappy L, Gillet M, et al (1999) Effect of major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. *Ann Surg* 229: 505–13
- Chiolero RL, Revely JP, Lerverve X, et al (2000) Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit Care Med* 28:3784–91
- Mustafa I, Roth H, Hanafiah A, et al (2003) Effect of cardiopulmonary bypass on lactate metabolism. *Intensive Care Med* 29:1279–85
- Bizeau ME, Pagliassotti MJ (2005) Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism* 54:1189–201
- Halestrap AP, Wilson MC (2012) The monocarboxylate transporter family—role and regulation. *IUBMB Life* 64:109–19
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD (2005) Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 85:1093–129
- Lundby C, Van Hall G (2002) Substrate utilization in sea level residents during exercise in acute hypoxia and after 4 weeks of acclimatization to 4100 m. *Acta Physiol Scand* 176:195–201
- Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T (2000) Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H1345–51
- Barbee RW, Kline JA, Watts JA (2000) Depletion of lactate by dichloroacetate reduces cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock* 14:208–14
- Levy B, Mansart A, Montemont C, et al (2007) Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 33:495–502
- Kline JA, Thornton LR, Lopaschuk GD, et al (2000) Lactate improves cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock* 14:215–21
- Morand C, Remesy C, Demigne C (1994) Control of lactate utilization by extracellular pH in isolated rat liver cells. *Metabolism* 43:157–62
- Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM (1997) Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. *Brain Res* 744:105–11
- Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, et al (2010) The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci* 30:13983–91
- Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG, et al (1998) Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle. *Dev Neurosci* 20:291–9
- Maran A, Cranston I, Lomas J, et al (1994) Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 343:16–20
- King P, Kong MF, Parkin H, et al (1998) Intravenous lactate prevents cerebral dysfunction during hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 94:157–63
- Holloway R, Zhou Z, Harvey HB, et al (2007) Effect of lactate therapy upon cognitive deficits after traumatic brain injury in the rat. *Acta Neurochir (Wien)* 149:919–27
- Rice AC, Zsoldos R, Chen T, et al (2002) Lactate administration attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury. *Brain Res* 928:156–9
- Chiolero R, Schneiter P, Cayeux C, et al (1996) Metabolic and respiratory effects of sodium lactate during short i.v. nutrition in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 20:257–63
- Tappy L, Cayeux MC, Chiolero R (1996) Effects of sodium lactate on ventilation and acid-base balance in healthy humans. *Clin Physiol* 16:393–401
- Chen H, Sun D (2005) The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res* 27:280–6
- Jayakumar AR, Norenberg MD (2010) The Na-K-Cl Co-transporter in astrocyte swelling. *Metab Brain Dis* 25:31–8
- Jayakumar AR, Panickar KS, Curtis KM, et al (2011) Na-K-Cl cotransporter-1 in the mechanism of cell swelling in cultured astrocytes after fluid percussion injury. *J Neurochem* 117:437–48
- Ichai C, Armando G, Orban JC, et al (2009) Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med* 35:471–9
- Mustafa I, Lerverve XM (2002) Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock* 18:306–10
- Belba MK, Petrela EY, Belba GP (2009) Comparison of hypertonic vs isotonic fluids during resuscitation of severely burned patients. *Am J Emerg Med* 27:1091–6
- Lerverve XM, Boon C, Hakim T, et al (2008) Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 34:1796–803
- Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH, et al (1983) Hypertonic sodium lactate versus lactated ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. *Surgery* 94:41–51
- Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, et al (2000) Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest* 117:1749–54
- Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al (2009) The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 136:102–9
- Kurtz TW, Morris RC Jr (1983) Dietary chloride as a determinant of "sodium-dependent" hypertension. *Science* 222:1139–41
- Deshpande SA, Platt MP (1997) Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76:F15–20