

# L'hyperlactatémie : pas seulement utile en cas de choc circulatoire

## *Hyperlactataemia : not only useful in circulatory shock*

**M. Guinat et J.-L. Vincent**

Service des Soins Intensifs, Hôpital Erasme

### RESUME

*L'hyperlactatémie, marqueur de mauvais pronostic chez les patients aux soins intensifs, est surtout présente en cas d'insuffisance circulatoire aiguë. Elle peut pourtant être due à d'autres facteurs que l'hypoxie cellulaire. Le taux de lactate sanguin est influencé soit par une production accrue soit par un défaut d'élimination. Que ce soit en anesthésiologie avec l'utilisation du propofol ou avec certains anti-rétroviraux chez les séropositifs, l'influence de médicaments sur le lactate n'est pas négligeable. En oncologie, le lactate peut provenir d'un métabolisme anaérobie qui est propre aux cellules tumorales. Devant une hyperlactatémie, le diagnostic différentiel peut parfois être plus complexe qu'on ne le pense.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 451-7*

### ABSTRACT

*Hyperlactataemia, a marker of poor prognosis in intensive care patients, is most frequently found in cases of acute circulatory failure ; however, it may be due to factors other than cellular hypoxia. The level of blood lactate is determined by the balance between its production and its elimination, which can be influenced by various factors. For example, the influence of medication on blood lactate levels should not be underestimated, whether in anaesthesiology, with the use of propofol, or with certain anti-retrovirals in HIV seropositive patients. And in oncology, blood lactate can derive from anaerobic metabolism, characteristic of tumour cells. The differential diagnosis of hyperlactataemia can, therefore, sometimes be more complex than initially thought.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 451-7*

**Key words :** cancer, anaesthesia, lactate, hypoxia, anaerobic metabolism

### INTRODUCTION

Le lactate, forme ionisée de l'acide lactique, est le produit final de la glycolyse.

Un équilibre existe entre sa production et son élimination. Lorsque cet équilibre est perturbé, on aboutit à des situations d'hyperlactatémie et parfois d'acidose lactique. Ces tableaux sont fréquemment rencontrés en réanimation, dans le cadre de l'insuffisance circulatoire aiguë (choc circulatoire). Cette hyperlactatémie et l'acidose lactique étant des marqueurs de mauvais pronostic en réanimation, le lactate devient pour les intensivistes un paramètre biologique important à monitorer.

Toutefois, d'autres étiologies moins fréquentes que le choc circulatoire peuvent être rencontrées. Interpréter une hyperlactatémie nécessite une

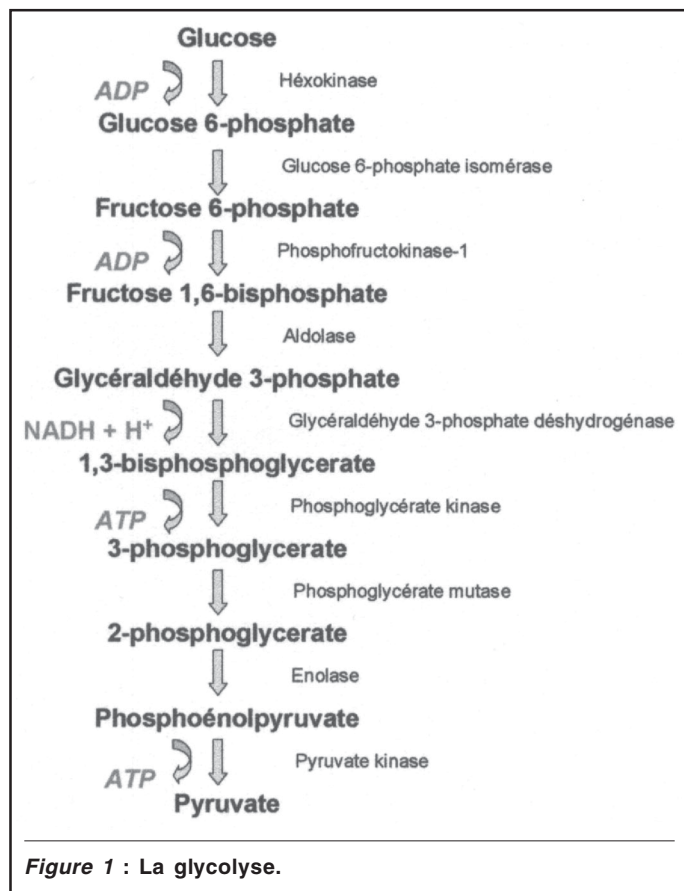
connaissance complète du métabolisme du lactate afin de définir son étiologie. En 1976, Woods et Cohen avaient déjà mis en évidence, dans leur classification, que la surproduction de lactate n'est pas toujours liée à une hypoxie tissulaire mais qu'elle pouvait être multifactorielle<sup>1</sup>.

Le but de notre revue est de mettre en avant différentes étiologies d'hyperlactatémie rencontrées dans diverses spécialités médicales allant de l'anesthésiologie à l'endocrinologie en passant par l'oncologie.

### RAPPEL METABOLIQUE

L'oxydation du glucose se fait par une série de réactions, qui vont permettre de fournir l'énergie nécessaire au métabolisme cellulaire.

L'oxydation du glucose débute par la glycolyse ou voie d'Embden Meyerhof dans le cytoplasme de la cellule (figure 1). Ces réactions ne nécessitant pas d'oxygène, la glycolyse est dite anaérobie. Le glucose, composé de 6 atomes de carbone, est alors dégradé en 2 molécules de pyruvate à travers 10 réactions biochimiques permettant de fournir 2 molécules d'adénosine triphosphate (ATP).



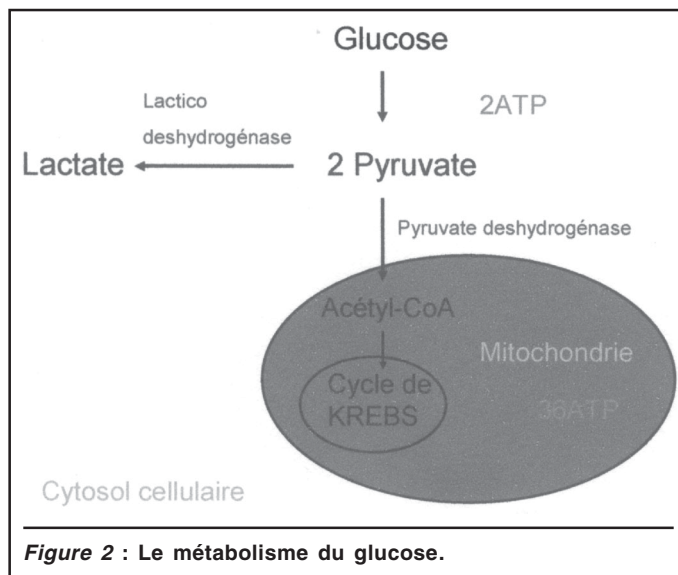
Dans un deuxième temps, le pyruvate ainsi formé entre dans la mitochondrie où il participe au cycle de Krebs par l'intermédiaire de l'acétyl-coenzyme A (coA) (figure 2). Ce dernier est alors oxydé en CO<sub>2</sub> grâce à 8 réactions enzymatiques se déroulant en milieu aérobie. L'énergie libérée par ces réactions est stockée sous forme de Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit (NADH), Flavine Adénine Dinucléotide réduit (FADH<sub>2</sub>) et d'ATP.

Enfin, dans un troisième temps, ces molécules de NADH et FADH<sub>2</sub> sont prises en charge par la chaîne respiratoire de la mitochondrie, pour fabriquer de nouvelles molécules d'ATP.

Au total, ces deux dernières phases vont permettre de synthétiser 36 molécules d'ATP.

Le lactate est formé dans le cytosol de la cellule à partir du pyruvate qui est réduit grâce à l'enzyme lactico-deshydrogenase (LDH), en présence d'un co-facteur, le NAD<sup>+</sup>.

Cette réaction permet de synthétiser 2 molécules d'ATP alors que la réaction inverse en consomme 4.



Dans des conditions favorables, seulement une faible partie du pyruvate est transformée en lactate. Par contre, en anaérobiose, le pyruvate ne pouvant plus entrer dans la mitochondrie, la voie de synthèse du lactate est favorisée, aboutissant à l'accumulation de celui-ci.

Le lactate a une demi-vie plasmatique d'environ 10 minutes. La concentration de lactate (lactatémie) est stable entre 0,7 et 1,3 mEq/l. Cette valeur résulte d'un équilibre entre la production et l'élimination du lactate.

Le lactate est produit par de nombreux organes, tels que la peau, les globules rouges, le cerveau et les muscles. Cette production représente 1.300 à 1.500 mEq par jour.

La métabolisation du lactate se fait principalement dans le foie et le rein : 60 % du lactate sanguin est éliminé au niveau du foie par gluconéogenèse qui permet de produire du glucose à partir du lactate. Ce glucose, par la suite, pourra être oxydé par exemple au niveau des muscles permettant de nouveau une production de lactate, selon le cycle de Cori.

Le rein ne peut métaboliser que jusqu'à 30 % du lactate sanguin et a donc un rôle accessoire par rapport au foie. Cette métabolisation se fait toujours par un mécanisme de gluconéogenèse qui a lieu au niveau des cellules tubulaires proximales du cortex rénal. L'insuffisance rénale ne s'accompagne donc pas d'hyperlactatémie.

Le reste du lactate sera utilisé par le cœur ou encore oxydé pour redonner du pyruvate.

On comprend alors que si cet équilibre est rompu, on aboutit à une situation d'hyperlactatémie qui se définit généralement par un taux de lactate sanguin supérieur à 2 mEq/l.

L'hyperlactatémie est à différencier de l'acidose lactique qui associe une hyperlactatémie et une acidose métabolique (avec ou sans acidémie)<sup>2</sup>. C'est l'hydrolyse de l'ATP en ADP et en un ion H<sup>+</sup> qui est responsable de l'acidose métabolique et non les molécules de lactate. Dans des conditions aérobies, les ions H<sup>+</sup> sont utilisés par la phosphorylation oxydative au niveau mitochondrial. Par contre, dans des conditions anaérobies ou dans tout mécanisme qui inhibe les réactions mitochondriales, la phosphorylation oxydative ne prend pas en charge les ions H<sup>+</sup>. Ces ions s'accumulent et provoquent une acidose métabolique.

Déjà en 1976, Woods et Cohen avaient mis en place une classification permettant de différencier deux groupes d'étiologie d'hyperlactatémie, selon la présence (type A) ou l'absence (type B) d'une hypoxie<sup>1,3</sup>.

Cette classification est devenue obsolète. En effet, avec les progrès faits en recherche et l'élargissement des connaissances, on a remarqué que d'une part, certaines hyperlactatémies avaient plusieurs étiologies dans les deux différents groupes et d'autre part, certaines étiologies pouvaient appartenir aux deux groupes en même temps.

Certains auteurs ont complété la classification ou encore amené des sous-groupes.

Malgré l'évolution de cette classification, le choc reste une étiologie à part entière généralement considérée comme secondaire à un état d'hypoxie cellulaire. Même si celui-ci reste la cause la plus fréquente d'hyperlactatémie, d'autres étiologies rencontrées tant en réanimation que dans d'autres secteurs de la médecine, doivent être prises en compte.

Etant donné la valeur pronostique de l'hyperlactatémie chez les patients aux soins intensifs<sup>4-7</sup>, il est important de s'intéresser à son étiologie.

## LES ATTEINTES HEPATIQUES

Sur base de ces éléments physiologiques, il semble logique de penser que toute atteinte de la néoglucogenèse va altérer l'élimination du lactate, provoquant l'accumulation de celui-ci en amont des réactions enzymatiques permettant de fournir du glucose.

Chioléro et coll. ont démontré, par une modélisation pharmacocinétique, que même après hépatectomie quasiment complète, le foie restant étant sain, on n'observait pas d'hyperlactatémie et la néoglucogenèse était conservée<sup>8</sup>.

Donc, si la réserve fonctionnelle hépatique n'est pas atteinte, même avec une diminution importante du volume hépatique, on n'observe pas d'hyperlactatémie.

On peut alors se demander si dans des cas de cirrhose ou d'insuffisance hépato-cellulaire, le taux de

lactate sanguin sera augmenté ?

Dans de telles pathologies, on observe à la fois une diminution de la masse fonctionnelle des hépatocytes par nécrose et une altération des échanges entre le compartiment vasculaire et les hépatocytes. L'altération des capacités d'épuration hépatique en est une des complications.

Pourtant on observe que le taux de lactate sanguin est généralement (quasi) normal en cas de cirrhose ou d'insuffisance hépatique.

Par contre, ces patients développeront des hyperlactatémies plus sévères et prolongées en cas d'insuffisance circulatoire aiguë. Sur un foie sain, si le débit sanguin diminue, comme on peut l'observer dans les états de choc, les capacités d'épuration sont altérées.

Ainsi, si la clairance hépatique du lactate est déjà atteinte à cause de la cirrhose, même une insuffisance circulatoire modérée pourra entraîner une hyperlactatémie majeure<sup>9</sup>. De même, d'autres facteurs de risques comme l'anémie ou un effort physique intense contribuent à l'augmentation du lactate sanguin chez le cirrhotique<sup>10</sup>. Cette hyperlactatémie peut être associée à une acidose métabolique si l'insuffisance circulatoire provoque une hypoxie tissulaire. On observe alors une acidose lactique.

## L'HYPERLACTATEMIE EN ONCOLOGIE

En oncologie, l'hyperlactatémie révèle soit un excès de production de lactate par la tumeur soit un défaut d'élimination hépatique (métastases).

En 1924, Otto Warburg avait déjà émis l'hypothèse que les cellules tumorales avaient un métabolisme différent des autres cellules. Cet "effet Warburg" fait que la cellule tumorale, pour synthétiser de l'énergie, va favoriser la glycolyse anaérobie par rapport à l'aérobie même en présence d'oxygène et de plus va augmenter sa consommation de glucose, entraînant l'hyperlactatémie<sup>11</sup>.

En effet, les facteurs de croissance tumoraux stimulent la captation cellulaire de glucose en augmentant le nombre de transporteurs membranaires de glucose tels que GLUT1 et GLUT3. Cette observation a été à la base du développement de la tomographie à émission de positrons. En effet, cette augmentation de la glycolyse est liée à la vitesse de croissance de la tumeur et reflète donc la prolifération tumorale.

Cette déviation vers la glycolyse anaérobie pourrait être expliquée par la mise au repos de la mitochondrie dans les cellules tumorales, ce qui leur permet de résister à l'apoptose, ou par une adaptation tumorale à un environnement pauvre en oxygène.

D'autres travaux ont approfondi ce phénomène

et alors mis en évidence que des modifications enzymatiques au niveau des tumeurs contribuaient à cet effet Warburg.

Une des premières explications est une surexpression de la protéine hexokinase dans les cellules tumorales par amplification de son gène ou activation de son promoteur, l'hexokinase étant l'enzyme qui intervient dans la première étape de dégradation du glucose en glucose 6-phosphate.

Une autre explication est le fait que l'hexokinase, habituellement soluble dans le cytosol, se fixe à la membrane externe de la mitochondrie dans les cellules tumorales, plus précisément à un canal ionique transmembranaire, le canal anionique voltage dépendant (VDAC). Dans des conditions normales, le glucose 6-phosphate exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hexokinase, alors que si elle est fixée à la mitochondrie, l'hexokinase va devenir insensible à ce rétrocontrôle et la glycolyse va augmenter. De plus, l'hexokinase fixée à la mitochondrie permet d'inhiber l'apoptose de la cellule tumorale.

Dans ces deux cas de figure, on aboutit alors à une augmentation de synthèse de pyruvate qui dépasse son élimination au niveau mitochondrial d'où sa transformation en lactate et l'hyperlactatémie qui en résulte<sup>12,13</sup>. Celle-ci n'est pas forcément associée à une acidose lactique ; en effet les voies enzymatiques mitochondriales n'étant pas altérées, les ions H<sup>+</sup> provenant de l'hydrolyse de l'ATP sont recyclés.

D'autres phénomènes participant à cette hyperlactatémie ont été décrits dans les cellules tumorales qui se développent en milieu non oxygéné<sup>14-16</sup>.

Dans des conditions hypoxiques, un autre facteur ayant un rôle dans l'homéostasie de l'oxygène intervient, le "hypoxia inducible factor" (HIF), hétérodimère de deux protéines, les sous-unités HIF alpha et HIF bêta qui s'unissent lorsque la cellule manque d'oxygène. Le HIF-1 régule plus de deux douzaines de gènes dont certains ont un rôle dans la glycolyse anaérobie.

Par exemple, ce HIF permet la surexpression de l'enzyme lactico-déshydrogénase (LDH) qui augmente alors la synthèse de lactate à partir du pyruvate. Il stimule aussi l'enzyme pyruvate déshydrogénase kinase (PDK) qui inhibe la pyruvate déshydrogénase (figure 3). La diminution de la transformation de pyruvate en acétyl-coA favorise l'hyperlactatémie.

Cette synthèse de lactate est devenue récemment la cible thérapeutique des tumeurs pour l'équipe du Dr Sonveaux<sup>17</sup>. L'organisation des cellules tumorales au sein d'une masse néoplasique fait que les cellules proches des vaisseaux auront un métabolisme aérobie alors que les cellules éloignées des vaisseaux auront un métabolisme anaérobie prédominant avec une libération accrue de lactate

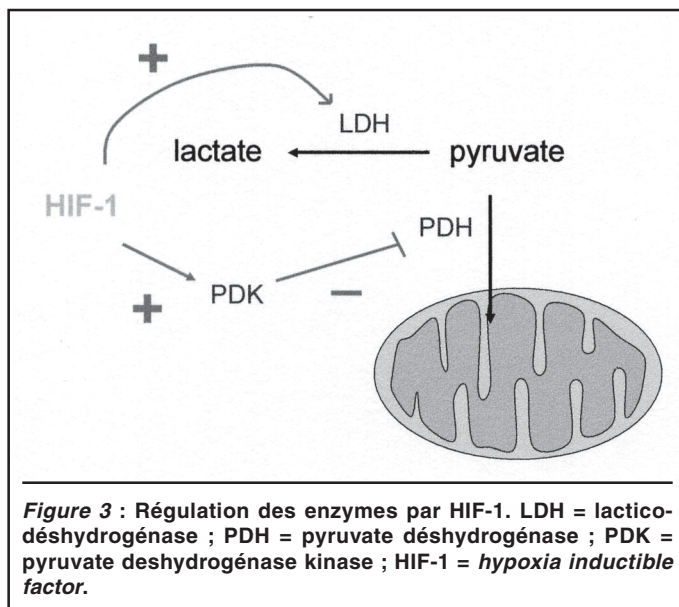


Figure 3 : Régulation des enzymes par HIF-1. LDH = lactico-déshydrogénase ; PDH = pyruvate déshydrogénase ; PDK = pyruvate déshydrogénase kinase ; HIF-1 = hypoxia inducible factor.

localement.

L'éloignement de ces cellules, dites hypoxiques, par rapport aux vaisseaux fait qu'elles sont plus difficilement détruites par la chimiothérapie.

Ces deux types de cellules se nourrissent de glucose, mais les cellules oxygénées auront une préférence pour le lactate. Ainsi une véritable symbiose s'installe entre les cellules : les cellules hypoxiques consomment le glucose amené par le sang et synthétisent par glycolyse anaérobie le lactate qui est utilisé par les cellules oxygénées. Le lactate est transféré dans la cellule oxygénée par un transporteur membranaire nommé MTC1, qui va devenir une cible thérapeutique.

En bloquant ce transporteur chez des souris, les tumeurs régressaient : les cellules oxygénées ne pouvant plus utiliser ce lactate, métabolisent alors le glucose sanguin, ce qui prive alors les cellules hypoxiques de leur substrat énergétique. A noter qu'il existe une corrélation directe entre la synthèse de lactate au niveau de la tumeur et la concentration de lactate sanguin<sup>11</sup>.

La deuxième cause d'hyperlactatémie dans les tumeurs est l'altération de l'élimination du lactate.

Ces hyperlactatémies sont décrites surtout dans les cas de lymphome et de leucémie ainsi que dans les tumeurs solides avec une cinétique de division très rapide ou avec atteinte hépatique.

Sculier et coll. ont décrit des cas oncologiques présentant des hyperlactatémies : il s'agissait le plus souvent de leucémies ou de lymphomes avec des lésions hépatiques et plus rarement de tumeurs pulmonaires<sup>18</sup>. Ils ont remarqué que le taux de lactate sanguin se normalisait après chimiothérapie<sup>18,19</sup>.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette hyperlactatémie.

D'abord, les tumeurs solides ou hématologiques peuvent diminuer la clairance du lactate suite à un envahissement hépatique. De même, certaines leucémies peuvent présenter une infiltration blastique au niveau hépatique qui diminue la métabolisation du lactate<sup>20</sup>.

Enfin, les cellules tumorales leucémiques étant peu déformables pourraient s'agréger au niveau des vaisseaux hépatiques ou autres, provoquant ainsi une hypoxie tissulaire avec une production accrue de lactate par métabolisme anaérobie. Donc une fois de plus, même dans les néoplasies, l'hyperlactatémie peut être multifactorielle. De la même manière, l'hyperlactatémie sera associée ou non à une acidose lactique selon la présence d'une hypoxie tissulaire.

## TOXICITE MITOCHONDRIALE DE CERTAINS TRAITEMENTS

Certaines substances peuvent induire des toxicités mitochondriales se compliquant d'hyperlactatémie (tableau).

<b>Tableau : Substances responsables d'hyperlactatémie suite à leur toxicité mitochondriale.</b>	
<b>Substances toxiques au niveau mitochondrial</b>	<b>Différents mécanismes d'action potentiels</b>
Anti-rétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse)	Inhibition de la réplication de l'ADN mitochondrial
Cyanure	Inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale (fixation du cyanure sur l'atome de fer du cytochrome p450)
Phenformine, Metformine	Inhibition de la glycolyse aérobie
Propofol	Inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale Inhibition de l'oxydation des acides gras à longue chaîne au niveau mitochondrial

L'instauration des anti-rétroviraux dans le traitement des patients infectés par le virus du VIH a permis d'améliorer la survie mais aussi la qualité de vie des malades. Malgré cela, de nombreuses complications peuvent apparaître lors de la prise de ces anti-rétroviraux comme des anomalies du métabolisme lipidique et glucidique, une cardiomyopathie et aussi une toxicité mitochondriale qui peut amener à l'hyperlactatémie.

Parmi ces anti-rétroviraux, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont des analogues de bases nucléiques qui empêchent la réplication du virus en inhibant la transcriptase inverse du virus (l'ADN polymérase virale).

Ces INTI vont donc avoir une affinité non seulement pour l'ADN polymérase du virus du SIDA mais aussi pour d'autres ADN polymérases humaines comme l'ADN polymérase gamma qui permet la

réplication de l'ADN mitochondrial<sup>21</sup>.

Ainsi, les INTI vont provoquer une dysfonction de la mitochondrie. Celle-ci ne pourra plus prendre en charge le pyruvate provenant de la glycolyse anaérobie si bien que le métabolisme du pyruvate est dévié vers le lactate<sup>22</sup>.

La prévalence de cette hyperlactatémie chez les patients sous anti-rétroviraux varie de 8 à 18,3 % : elle est en général asymptomatique<sup>23-26</sup>.

Le cyanure a un effet toxique direct par l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale en fixant l'atome de fer du cytochrome p450 (qui permet le transport de l'oxygène dans la chaîne respiratoire). Les intoxications au cyanure se retrouvent lors d'ingestion de manioc, dans la métallurgie ou encore dans certains incendies (combustion de polyuréthane).

De nombreux cas d'acidose lactique avaient été décrits lors de l'utilisation de phenformine, un biguanide, qui était utilisé pour traiter les diabétiques de type II grâce à son action hypoglycémiant<sup>27</sup>. Les principaux mécanismes d'action des biguanides sont l'inhibition de la glycolyse aérobie provoquant une stimulation de la glycolyse anaérobie et l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique et rénale entraînant alors l'hyperlactatémie.

Cette molécule a été retirée du marché dans les années 70 pour être remplacée par un autre biguanide, la metformine (Glucophage®). L'apparition d'acidose lactique chez les patients sous metformine est rare. Dans une étude observationnelle portant sur 100.000 patients traités par metformine entre 1980 et 1995, seulement 9 ont présenté une acidose lactique<sup>28</sup>. De plus, ces 9 cas présentaient des contre-indications à la prise de metformine, telles qu'une insuffisance rénale ou hépatique.

L'administration prolongée de hautes doses de propofol peut entraîner des acidoses lactiques parfois létales. D'abord observé chez l'enfant, le " *Propofol Infusion Syndrome* " (PRIS) comprend une rhabdomyolyse, une acidose lactique, une défaillance cardiaque et rénale. Le premier signe clinique est le plus souvent une bradycardie. Ces acidoses lactiques apparaissent chez l'enfant le plus souvent lors de l'utilisation prolongée de propofol pendant des périodes de 42 à 96 h avec des doses importantes allant de 6 à 11 mg/kg/h.

Des cas similaires ont été décrits plus tard chez l'adulte<sup>29,30</sup>. La physiopathologie du PRIS reste encore discutée mais pourrait être due à un effet toxique du propofol sur la mitochondrie. Le propofol contribue à l'augmentation du taux de malonyl carnitine qui inhibe la protéine de transport mitochondriale des acides gras à longue chaîne (carnitine palmitoyltransferase I). Dans un deuxième temps, le complexe II de la chaîne respiratoire est inhibé d'où l'accumulation de C5-acylcarnitine. Les acides gras libres étant une

source énergétique pour les muscles cardiaques et squelettiques, une altération de leur utilisation peut aboutir à une défaillance cardiaque et une nécrose musculaire. Cette altération du métabolisme mitochondrial favorise aussi la glycolyse anaérobie avec formation accrue de lactate<sup>31</sup>.

Le propofol pourrait aussi favoriser le métabolisme anaérobie en inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale<sup>32</sup>.

Une deuxième hypothèse fait valoir que certaines personnes pourraient avoir une anomalie mitochondriale préexistante à la prise de propofol, ce qui expliquerait que tous les patients ne présentent pas le PRIS syndrome avec des doses identiques de propofol.

Une troisième hypothèse parle d'hépto-toxicité secondaire au propofol, qui altérerait alors l'élimination du lactate.

Enfin, certains plaident que l'émulsion lipidique qui contient le propofol peut devenir un bon milieu de culture s'il est contaminé et l'hyperlactatémie pourrait être la complication du sepsis qui en résulte<sup>33</sup>.

Dans ces différents cas où l'on observe une toxicité mitochondriale, la phosphorylation oxydative peut être altérée. La survenue d'une acidose métabolique associée à l'hyperlactatémie est alors fréquente.

D'autres substances peuvent entraîner une hyperlactatémie sans atteindre directement la mitochondrie.

Le monoxyde de carbone va entrer en compétition avec l'oxygène et provoquer une hypoxie tissulaire, responsable d'une glycolyse anaérobie avec augmentation de la production de lactate.

De même, la prise d'alcool va favoriser la transformation de pyruvate en lactate.

La prise massive de paracétamol peut provoquer des hépatites fulminantes entraînant une diminution de la clairance hépatique du lactate.

## L'EFFORT PHYSIQUE

L'effort physique intense peut conduire à une augmentation de la production de lactate. Même si l'adaptation physiologique permet une vasodilatation et une augmentation du débit sanguin vers les muscles, si la consommation de sucre devient supérieure à l'apport en oxygène, le métabolisme devient anaérobie avec une libération accrue de lactate. Il en va de même au cours des crises d'épilepsie. Dans ces conditions d'anaérobie, la phosphorylation oxydative ne prend pas en charge les ions H<sup>+</sup> synthétisés d'où la survenue d'une acidose lactique.

Ainsi dans des situations d'hyperventilation, par

exemple secondaire à une acidose métabolique, on observe aussi une hyperlactatémie due au travail musculaire intense fourni par les muscles respiratoires.

## LES MALADIES CONGENITALES

Certains déficits congénitaux observés chez l'enfant peuvent comprendre une dysfonction mitochondriale. Certains de ces déficits provoquent une diminution de l'oxydation du pyruvate soit par atteinte du transport de la chaîne des électrons dans la mitochondrie, soit par une déficience enzymatique comme un déficit en pyruvate déshydrogénase, ces deux cas entraînant une accumulation de lactate.

## CONCLUSION

Le lactate reste donc un paramètre sanguin important à mesurer et permet souvent une évaluation pronostique du patient. La relation de cause à effet qui existe entre les altérations de perfusion tissulaire et l'hyperlactatémie est bien démontrée.

Pourtant, les nouvelles connaissances ont mis en avant que l'origine de l'hyperlactatémie pouvait être plus complexe et que de nombreuses modifications métaboliques pouvaient influencer la production ou l'élimination du lactate. Chez certains malades, l'étiologie de l'hyperlactatémie peut être multiple.

La connaissance des différentes étiologies va orienter le diagnostic différentiel d'une hyperlactatémie et ainsi permettre un traitement approprié.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen RD, Woods HF : Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. Oxford, Blackwell Scientific, 1976
2. De Backer D : Lactic acidosis. *Minerva Anesthesiol* 2003 ; 69 : 281-4
3. Vincent JL : Lactate levels in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995 ; 107 : 261-6
4. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL : Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991 ; 99 : 956-62
5. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL : Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996 ; 171 : 221-6
6. Smith I, Kumar P, Molloy S *et al.* : Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 74-83
7. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB : Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* 2009 ; 13 : R90
8. Chioloro R, Tappy L, Gillet M *et al.* : Effect of major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. *Ann Surg* 1999 ; 229 : 505-13
9. Kruse JA, Zaidi SA, Carlson RW : Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 1987 ; 83 : 77-82

10. Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, Goldberg NB, Vega D, Rackow EC : Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1989 ; 17 : 870-3
11. Holroyde CP, Axelrod RS, Skutches CL, Haff AC, Paul P, Reichard GA : Lactate metabolism in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res* 1979 ; 39 : 4900-4
12. Mathupala SP, Rempel A, Pedersen PL : Aberrant glycolytic metabolism of cancer cells : a remarkable coordination of genetic, transcriptional, post-translational, and mutational events that lead to a critical role for type II hexokinase. *J Bioenerg Biomembr* 1997 ; 29 : 339-43
13. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL : Hexokinase-2 bound to mitochondria : cancer's stygian link to the «Warburg Effect» and a pivotal target for effective therapy. *Semin Cancer Biol* 2009 ; 19 : 17-24
14. Gwak GY, Yoon JH, Kim KM, Lee HS, Chung JW, Gores GJ : Hypoxia stimulates proliferation of human hepatoma cells through the induction of hexokinase II expression. *J Hepatol* 2005 ; 42 : 358-64
15. Fang JS, Gillies RD, Gatenby RA : Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression. *Semin Cancer Biol* 2008 ; 18 : 330-7
16. Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B : Mitochondria in cancer cells : what is so special about them ? *Trends Cell Biol* 2008 ; 18 : 165-73
17. Sonveaux P, Vegran F, Schroeder T *et al.* : Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3930-42
18. Sculier JP, Nicaise C, Klastersky J : Lactic acidosis : a metabolic complication of extensive metastatic cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983 ; 19 : 597-601
19. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT : Lactic acidosis : a metabolic complication of hematologic malignancies : case report and review of the literature. *Cancer* 2001 ; 92 : 2237-46
20. Fields AL, Wolman SL, Halperin ML : Chronic lactic acidosis in a patient with cancer : therapy and metabolic consequences. *Cancer* 1981 ; 47 : 2026-9
21. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP : Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998 ; 12 : 1735-44
22. Calza L, Manfredi R, Chiodo F : Hyperlactataemia and lactic acidosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Nutr* 2005 ; 24 : 5-15
23. Boubaker K, Flepp M, Sudre P *et al.* : Hyperlactatemia and antiretroviral therapy : the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1931-7
24. John M, Moore CB, James IR *et al.* : Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 ; 15 : 717-23
25. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG : Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy : relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS* 2002 ; 16 : 1341-9
26. Ogedegbe AE, Thomas DL, Diehl AM : Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 329-37
27. Bailey CJ, Turner RC : Metformin. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 574-9
28. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D : Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 925-7
29. Burow BK, Johnson ME, Packer DL : Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 239-41
30. Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, Engelman E, Barvais L : Lactic acidosis during propofol-remifentanyl anesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 241-3
31. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J : Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001 ; 357 : 606-7
32. Schenkman KA, Yan S : Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 172-7
33. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA *et al.* : Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 147-54

**Correspondance et tirés à part :**

M. GUINAT  
Hôpital Erasme  
Service des Soins Intensifs  
Route de Lennik 808  
1070 Brussels  
E-mail : mguinat@ulb.ac.be

Travail reçu le 8 février 2010 ; accepté dans sa version définitive le 21 mai 2010.