



UCL

**Université
catholique
de Louvain**



Le Lactate dans tous ses états!

GOFFIN Nicolas

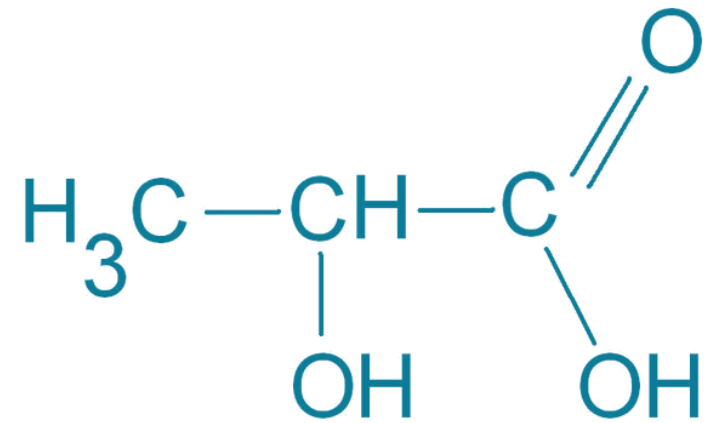
3^{ème} année du Master en Médecine

Maitre de stage : Dr GUILLEN.M

Hornu - 31 Mai 2013

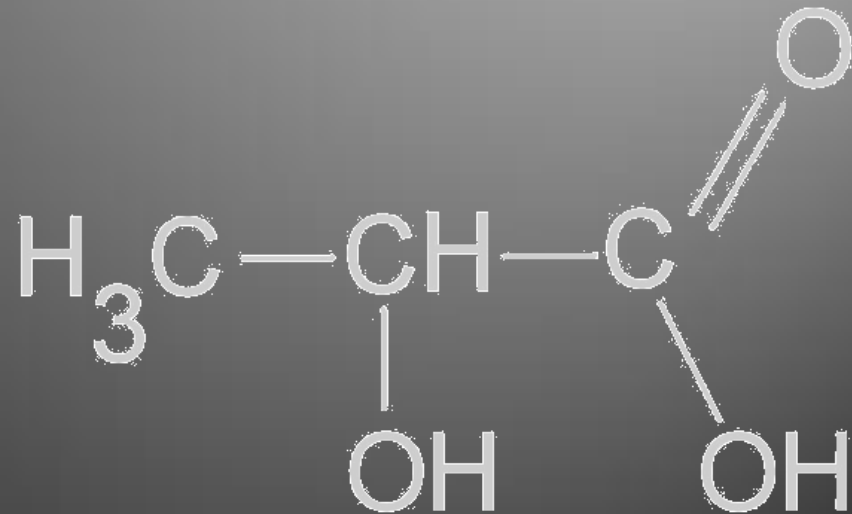
Plan

- ▶ 1. Physiologie
 - Acide Lactique – Lactate Chimie
 - Acide Lactique Biochimie: Glycolyse et Cycle de Krebs
 - Clearance du Lactate
- ▶ 2. Etiologie d'une majoration du lactate
- ▶ 3. Approche diagnostique.
- ▶ 4. Lactate et sous-population
- ▶ 5. Vous avez dit L-lactate ?



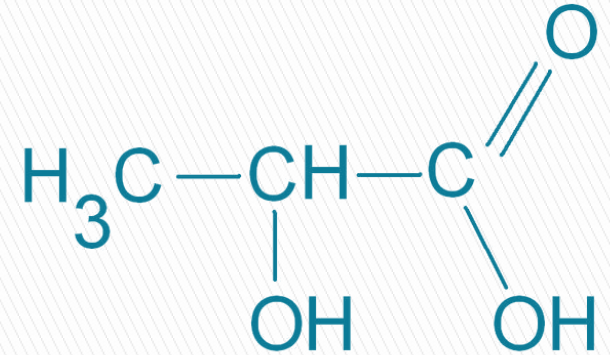
1. PHYSIOLOGIE

»» Rappels...ou pas!



L'acide lactique : chimie

- ▶ Acide organique faible (pKa 3.9)
- ▶ Formule chimique : C₃H₆O₃
- ▶ Masse moléculaire = 90g/mol
- ▶ Métabolite intermédiaire de la glycolyse
 - Glycolyse anaérobie
 - Pyruvate → Lactate (LDH)
- ▶ Substrat énergétique

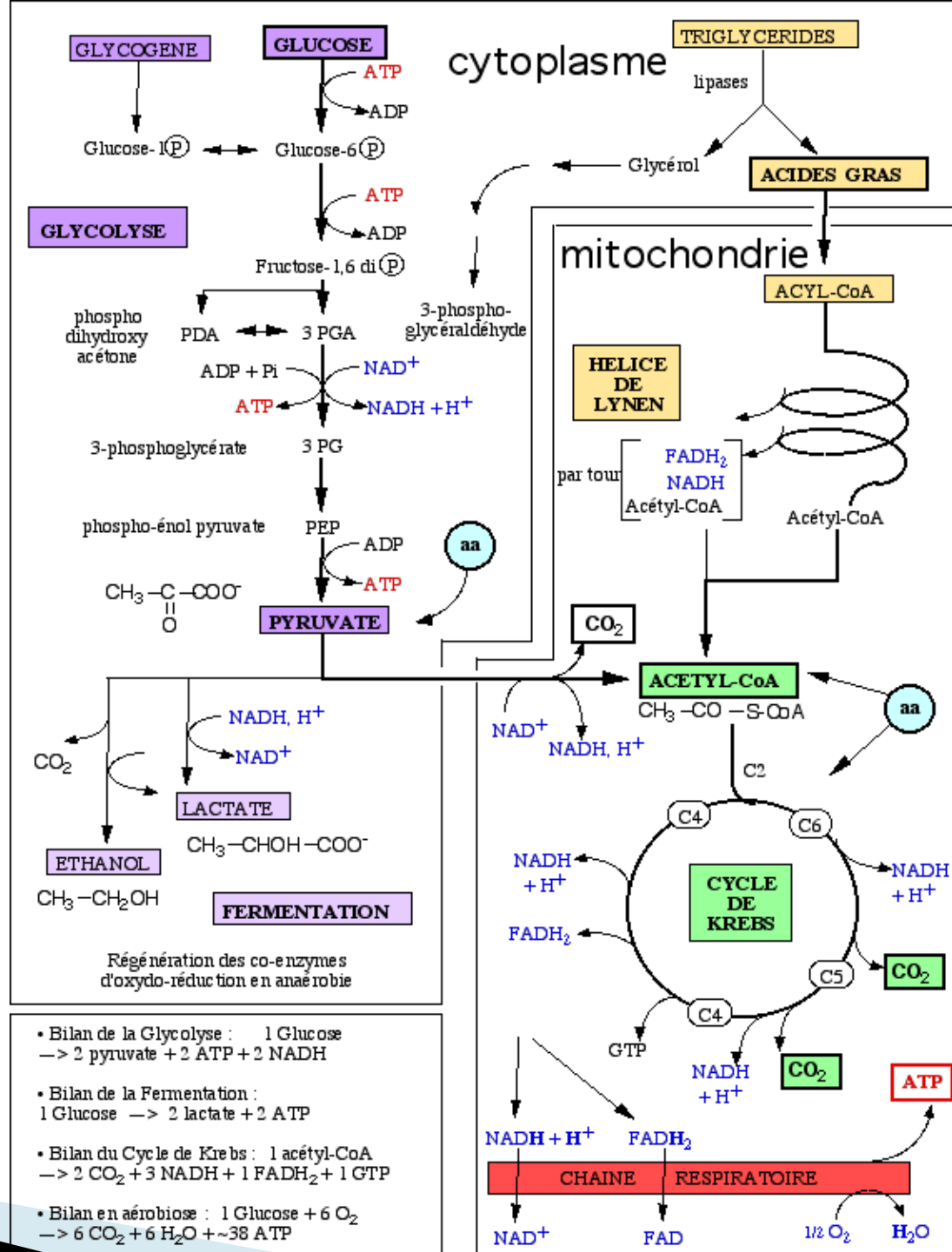


L'Acide lactique : biochimie

- ▶ Métabolite intermédiaire de la Glycolyse.
 - ▶ Normalement produit en faible quantité.
 - ▶ Production physiologique de 15 à 20 mmol/kg/jour.
(1 mmol/min)
 - Muscles
 - Globules rouges
 - Cerveau
 - Médullaire surrénale
 - Muqueuse intestinale
- Production en Acidose Lactique = 72 mmol/min**
- ▶ Lactatémie sanguine < 2mEq/L.
 - ▶ $T_{1/2} = \pm 10$ minutes

Glycolyse

- Point de départ :
Glucose → production d'énergie



• Bilan de la Glycolyse : 1 Glucose
→ 2 pyruvate + 2 ATP + 2 NADH

• Bilan de la Fermentation :
1 Glucose → 2 lactate + 2 ATP

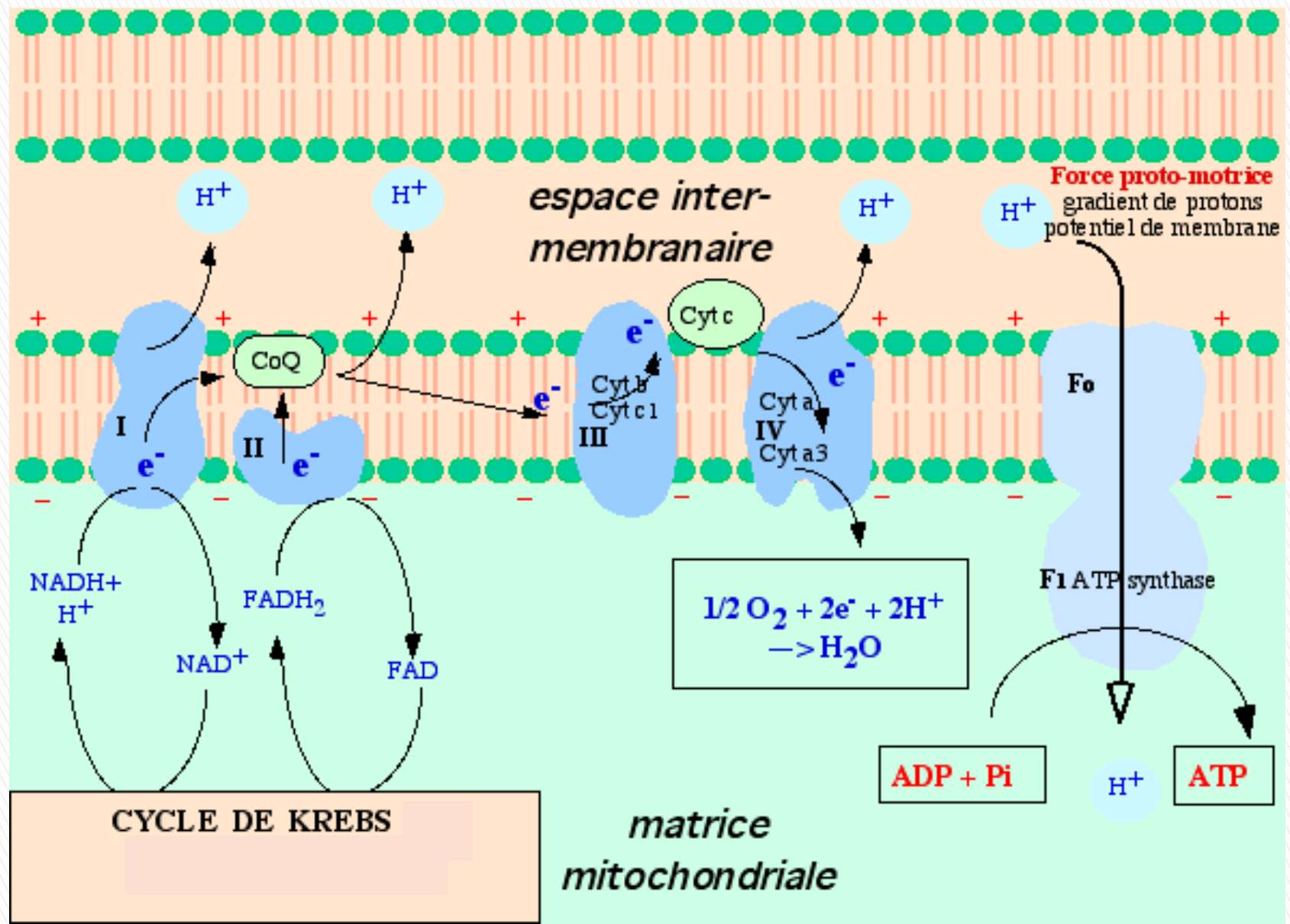
• Bilan du Cycle de Krebs : 1 acétyl-CoA
→ 2 CO₂ + 3 NADH + 1 FADH₂ + 1 GTP

• Bilan en aérobiose : 1 Glucose + 6 O₂
→ 6 CO₂ + 6 H₂O + ~38 ATP

Chaîne respiratoire mitochondriale

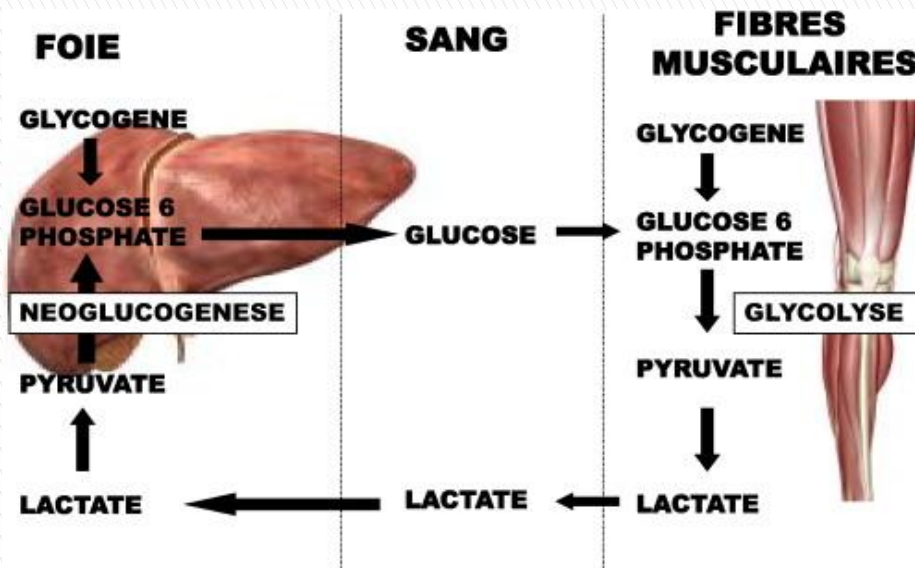
- ▶ Ensemble de complexes protéiques intramembranaires.
- ▶ Responsable de la production d'ATP.
- ▶ Substrat : NADH / FADH₂ (cycle de Krebs)
- ▶ Gradient électrochimique de H⁺ vers l'espace intermembranaire.

Chaîne respiratoire mitochondriale



Clearance du lactate

▶ Hépatique : Cycle des CORI



▶ Corticale rénale

- Néoglucogénèse rénale du lactate extracellulaire
- Augmentation de l'élimination urinaire de lactate (si pas d'IR).
- Aucune explication dans les livres de physiologie...

70% (3400 mmol/24h)

<30%

2. Etiologie d'une majoration du lactate

Acidose lactique A & B

- ▶ Hypoxie tissulaire
 - Diminution des apports en oxygène
 - Augmentation de la demande en oxygène
- ▶ Altérations métaboliques
 - Défaut d'élimination : clearance
 - Trouble du métabolisme physiologique

Type A

Type B

Acidose lactique type A

- ▶ HypoTA
 - ▶ Etats de choc :
 - Cardiogéniques
 - Hémorragiques
 - Septiques
 - ▶ Anémie sévère
 - ▶ Intoxication au CO
 - ▶ Ischémies d'organes
 - ▶ Epilepsie, convulsions
 - ▶ Exercice intense
- ▶ 1 / Causal
 - ▶ 2 / Symptomatique
 - Apport O₂
 - Volémisation
 - Catécholamines
 - Ventilation mécanique
 - Oxygénothérapie
 - Demande O₂
 - Antalgiques, sédatifs
 - Lutter contre l'hyperthermie.
 - Ventilation artificielle

Etiologie

Traitement

Acidose Lactique type B

- ▶ Insuffisance hépatique
 - Hépatites/ cirrhose
 - ▶ Insuffisance rénale
 - ▶ Toxiques
 - Biguanides, propofol, linezolide
 - Ethanol
 - MRC inhibitors?
 - ▶ Pathologies malignes
 - Leucémies, lymphomes
 - Métastases
 - ▶ Sepsis sévère
- ▶ 1 / Causal
 - ▶ Stop toxiques
 - ▶ Infections
 - ▶ Pathologies malignes
 - ▶ 2 / Symptomatique
 - Volémisation
 - Catécholamines
 - Ventilation mécanique
 - Oxygénothérapie
 - Antalgiques, sédatifs
 - Lutter contre l'hyperthermie.
 - Dialyse si poison dialysable

Etiologies

Traitement

Acidose lactique et empoisonnement

- ▶ Metformine
 - ▶ Linezolide
 - ▶ Propofol
 - ▶ Ethanol
- ▶ Inhibiteurs de la CRM :
 - Roténone (insecticides, pesticides)
 - Cyanure
 - Antimycine A (ATB)
 - Malonate (chelateur de metaux lourds -> dosage uranium)
 - Oligomycine B (ATB)
 - Atractylate (poison chardon africain)
 - Bongkredate (arachides avariées)

Pathophysiological classification of lactic acidosis

HYPOXIC	NON-HYPOXIC
Ischemia	Delayed Clearance
Shock, severe anemia, cardiac arrest	Renal or hepatic dysfunction
Global Hypoxia	Pyruvate Dehydrogenase Dysfunction
Carbon monoxide poisoning	Sepsis, thiamine deficiency, catecholamine excess, alcoholic and diabetic ketoacidosis
Respiratory Failure	Uncoupling of Oxidative Phosphorylation
Severe asthma, COPD, asphyxia	Cyanide, salicylates, methanol & ethylene glycol metabolites, anti-retroviral drugs, valproic acid, biguanides, INH
Regional Hypoperfusion	Accelerated Aerobic Glycolysis
Limb or mesenteric ischemia	Increased effort, sepsis, seizures, large fructose loads, malignancies

Etiology of lactic acidosis

Increased lactate production

A. Increased pyruvate production

1. Enzymatic defects in glycogenolysis or gluconeogenesis (as with type 1 glycogen storage disease)
2. Respiratory alkalosis, including salicylate intoxication
3. Pheochromocytoma

B. Impaired pyruvate utilization

1. Decreased activity of pyruvate dehydrogenase or pyruvate carboxylase
 - a. Congenital
 - b. Possibly a role in diabetes mellitus, Reye's syndrome

C. Altered redox state favoring pyruvate conversion to lactate

1. Enhanced metabolic rate
 - a. Grand mal seizure
 - b. Severe exercise
 - c. Hypothermic shivering
 - d. Severe asthma
2. Decreased oxygen delivery
 - a. Shock
 - b. Cardiac arrest
 - c. Acute pulmonary edema
 - d. Carbon monoxide poisoning
 - e. Severe hypoxemia ($P_{O_2} < 25$ to 30 mmHg)
 - f. Pheochromocytoma
3. Reduced oxygen utilization
 - a. Cyanide intoxication (\downarrow oxidative metabolism), which may result from cyanide poisoning or, during a fire, from smoke inhalation of vapors derived from the thermal decomposition of nitrogen-containing materials such as wool, silk, and polyurethane
 - b. Drug-induced mitochondrial dysfunction due to zidovudine or stavudine

D. D-Lactic acidosis

Primary decrease in lactate utilization

A. Hypoperfusion and marked acidemia

B. Alcoholism

C. Liver disease

Mechanism uncertain

A. Malignancy

B. Diabetes mellitus, including metformin in the absence of tissue hypoxia

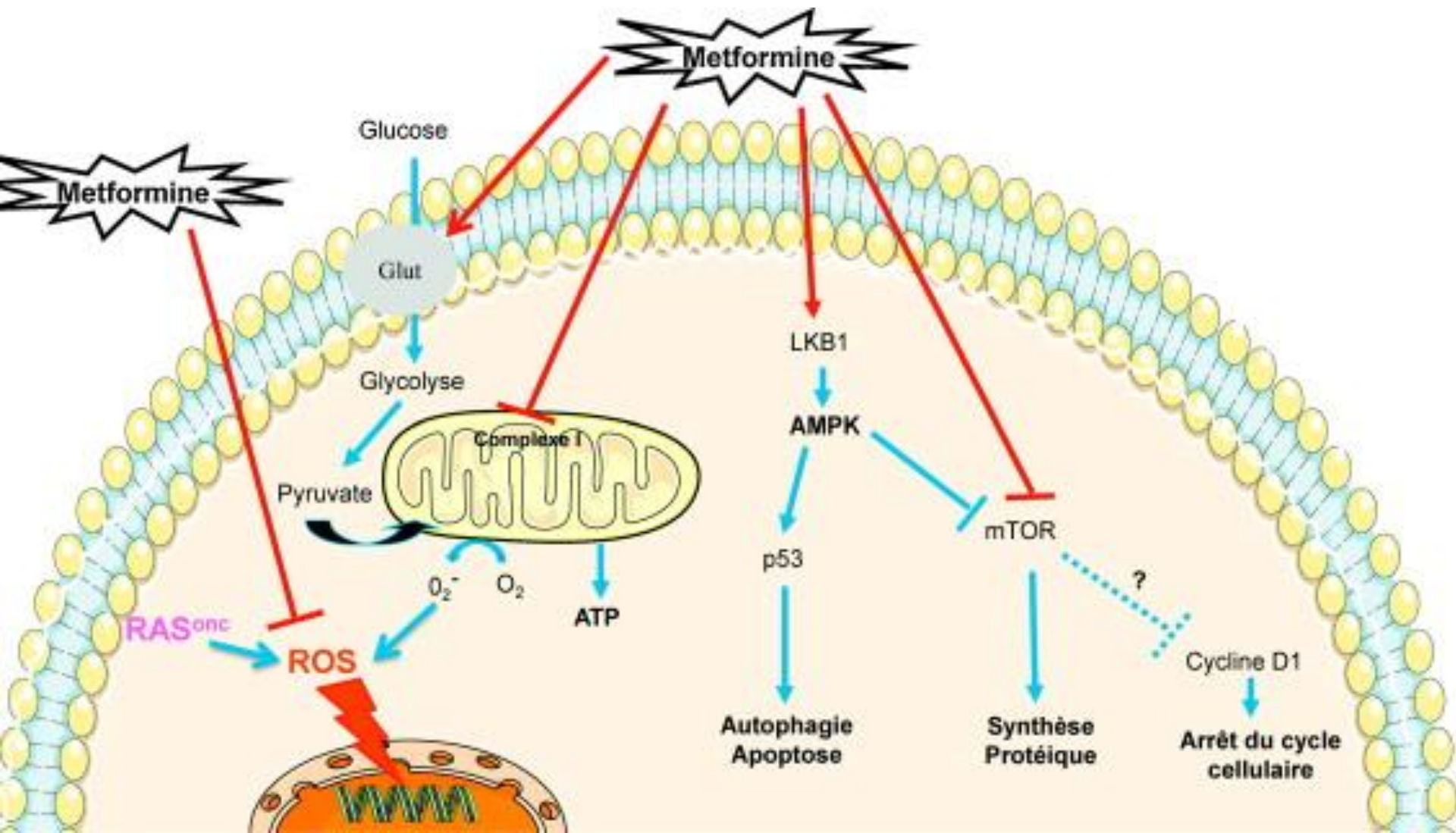
C. Acquired immune deficiency syndrome

D. Hypoglycemia

Metformine et lactate – story

- ▶ Insulino-sensibilisant, dérivé de la guanidine
- ▶ Première ligne pour le traitement du diabète de type II.
- ▶ = Biguanide
 - Inhibition néoglucogénèse et glycogénolyse hépatique (et rénale)
 - Favorise captation du glucose par le muscle + glycolyse
 - Réduction lipogénèse
 - Inhibition captation intestinale de glucose
 - Inhibition spécifique du complexe I de la CRM
- ▶ Mécanisme : activation AMPK

Metformine : mécanismes d'action



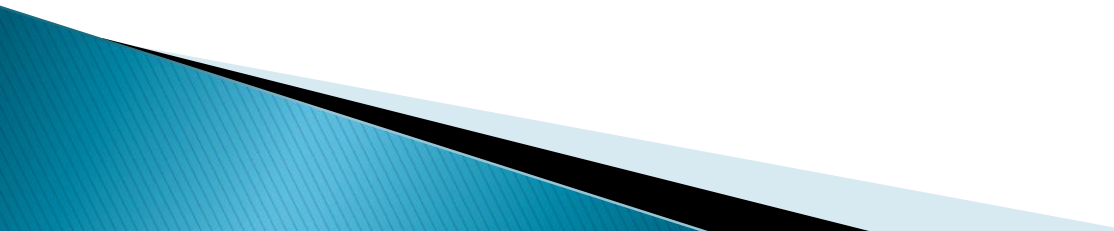
Metformine et lactate mécanisme

- ▶ Pas d'autre cause à l'hyperlactatémie
- ▶ Inhibition néoglucogénèse → Augmentation du taux de lactate dans le sang
- ▶ Augmentation du taux de Metformine dans le sang
 - IR/IH/IC
 - Overdose (TS, erreur)
- ▶ Fonction mitochondriale des hépatocytes compromise
 - Augmentation du lactate = épiphénomène du à l'inhibition.

Metformine et lactate: patient à risque

- ▶ !!Prescription diurétique, AINS, IEC ou association
- ▶ CI à la prescription de Metformine :
 - IR avec clearance créatinine $< 40\text{ml/min}$ ou créatinine plasmatique $> 1,5\text{mg/dL}$
 - IH
 - IC
 - Athérosclérose sévère
 - **Alcoolisme**
- ▶ Arrêt Metformine si :
 - GASTRO ENTERITE
 - AG
 - Intervention chirurgicale ou toute intervention pouvant provoquer une IR *a posteriori* (contraste,...).
 - IMC, infection sévère, grossesse ou allaitement, choc.

Recommandation de la bonne pratique

- ▶ Pas de Metformine si âge > 70ans. (réalité?)
 - ▶ Suspendre le traitement en situation aigue.
 - ▶ Absence de contre-indication.
 - ▶ Education du patient.
 - ▶ Dosage Acide lactique au moindre doute.
- 

Metformine et lactate , prise en charge

- ▶ Correction de l'acidose métabolique induite par la metformine : bicarbonate de sodium
 - → vite dépassé si acidose sévère.
 - ▶ Furosémide ? ? ?
 - ▶ Hemodiafiltration en dialyse (CVVHDF lent)
 - Clearance de la metformine rapide
 - Clearance du lactate (faible)
 - Bain de bicarbonate
- Mais requiert un patient hémodynamiquement stable*

Metformine et lactate, mortalité

- ▶ Mortalité augmentée de 30%
- ▶ Etude : *Vecchio S, Protti A* : Metformin-induced lactic acidosis : no one left behind. *Crit Care* 2011, 15:107.
 - Acidose lactique biguanide induite
 - pH 6.75+−0.13 / Lactate 19+−5mmol/L
 - Mortalité prédite 96%
 - Survie >>50%
 - Acidose lactique d'autres causes
 - Mêmes valeurs
 - Mortalité 100%

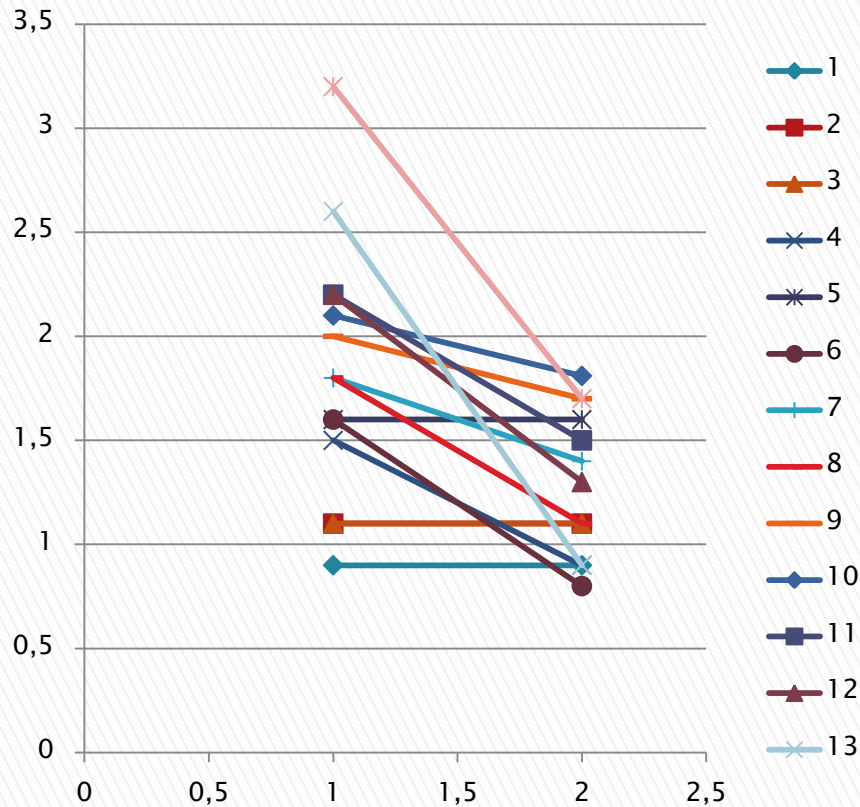
Lactate et clearance artificielle

- ▶ Technique de choix pour acidose métabolique
 - Épuration toxique
 - Bain bicarbonate
- ▶ Hémodiafiltration
 - Relance épuration tissulaire + + + +
 - Clearance filtre < 3%
- ▶ Elimine de manière sélective les toxines liées à l'albumine.
- ▶ Pas d'indication pour l'hyperlactatémie.

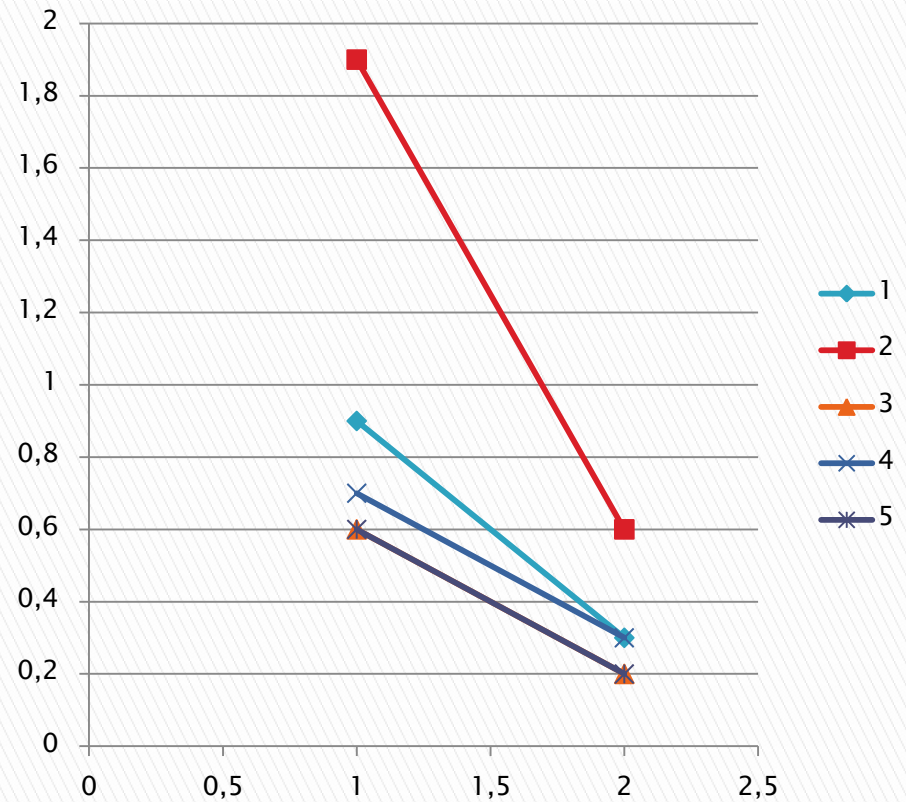
Dialyse

Mars (assistance hépatique extracorporelle)

Lactate en dialyse



Pré-Post dialyse



Pré-post rein artificiel

PROPOFOL (sédatif)

- ▶ Mécanismes incertains
- ▶ Inhibition des complexes II et IV dans la CRM → Diminution de production d'énergie → Hypoxémie cellulaire → nécrose musculaire.
- ▶ Augmentation AG libres comme source énergétique
- ▶ Métabolisme des hydrates de carbones → AG libres
- ▶ Métabolite inactif du propofol mais variabilité interindividuelle (Cyt 2B6).
- ▶ Hyperlactatémie par inhibition de la CRM et de l'accumulation d'hydrates de carbones.
- ▶ Acidose
 - Lactique
 - Métabolique : accumulation de corps cétoniques acidesEnfants > Adultes

Mécanisme

Conséquences (dose, durée)

LINEZOLIDE (ATB)

- ▶ Antibactérien contre les gram+ (MRSA)
- ▶ Action sur l'ARN des ribosomes bactériens
- ▶ Séquences identiques sur l'ARN ribosomal mitochondrial
- ▶ Inhibition de la synthèse de certaines protéines (ADN) mitochondriales
- ▶ Inhibition complexe IV (+rapide)
- ▶ Uniquement chez l'adulte
- ▶ Polymorphisme de l'ADN mitochondrial
- ▶ Clearance hépatique
 - Pas de réelle influence de l'IR

Mécanisme

Conséquences

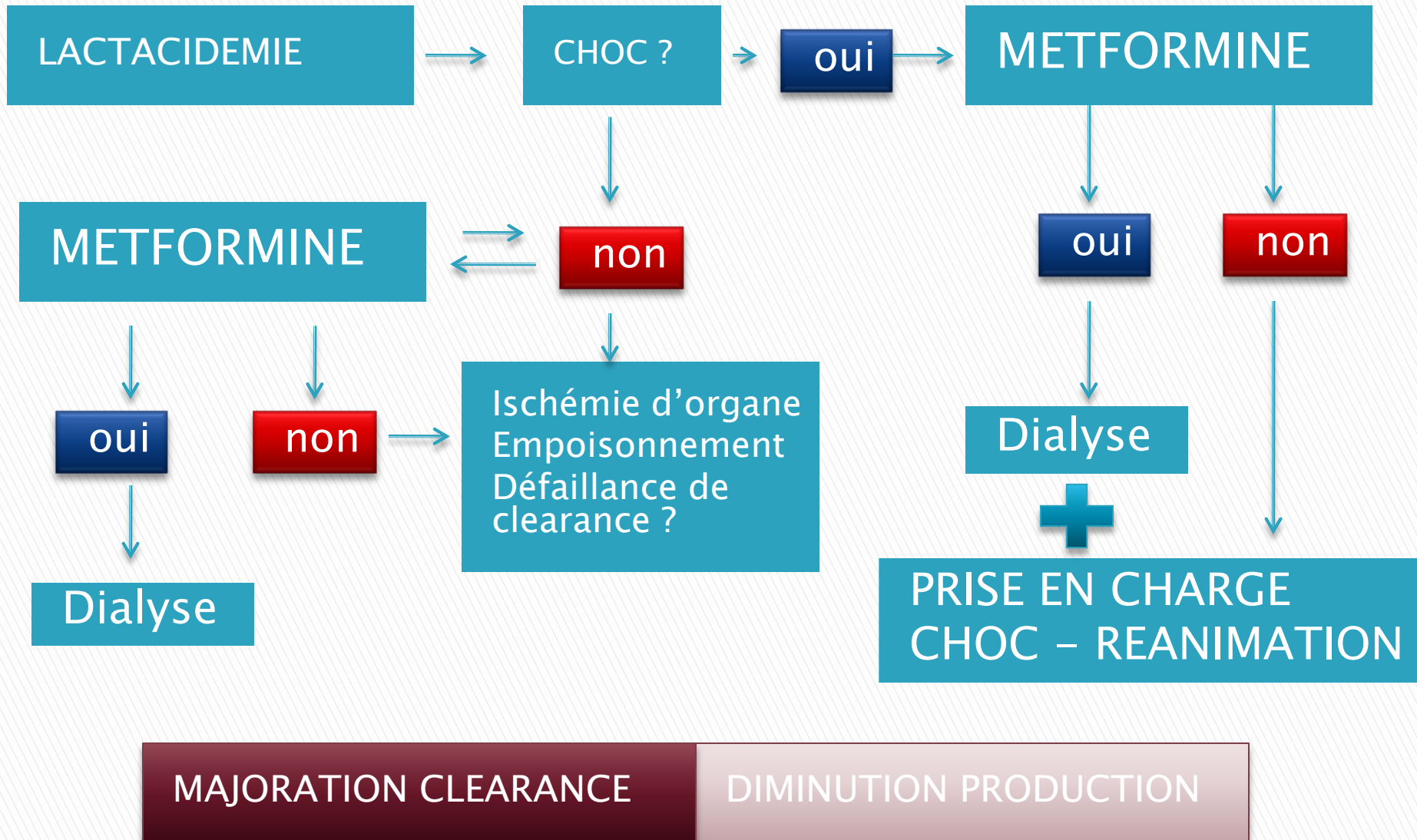
ROTENONE

???Roténone???

3. Approche diagnostique

»» Signe de gravité?

ARBRE DECISIONNEL ?



ARBRE DECISIONNEL ?

Ischémie d'organe
Empoisonnement
Défaillance de
clearance ?

ISCHEMIE INTESTINALE ?

non

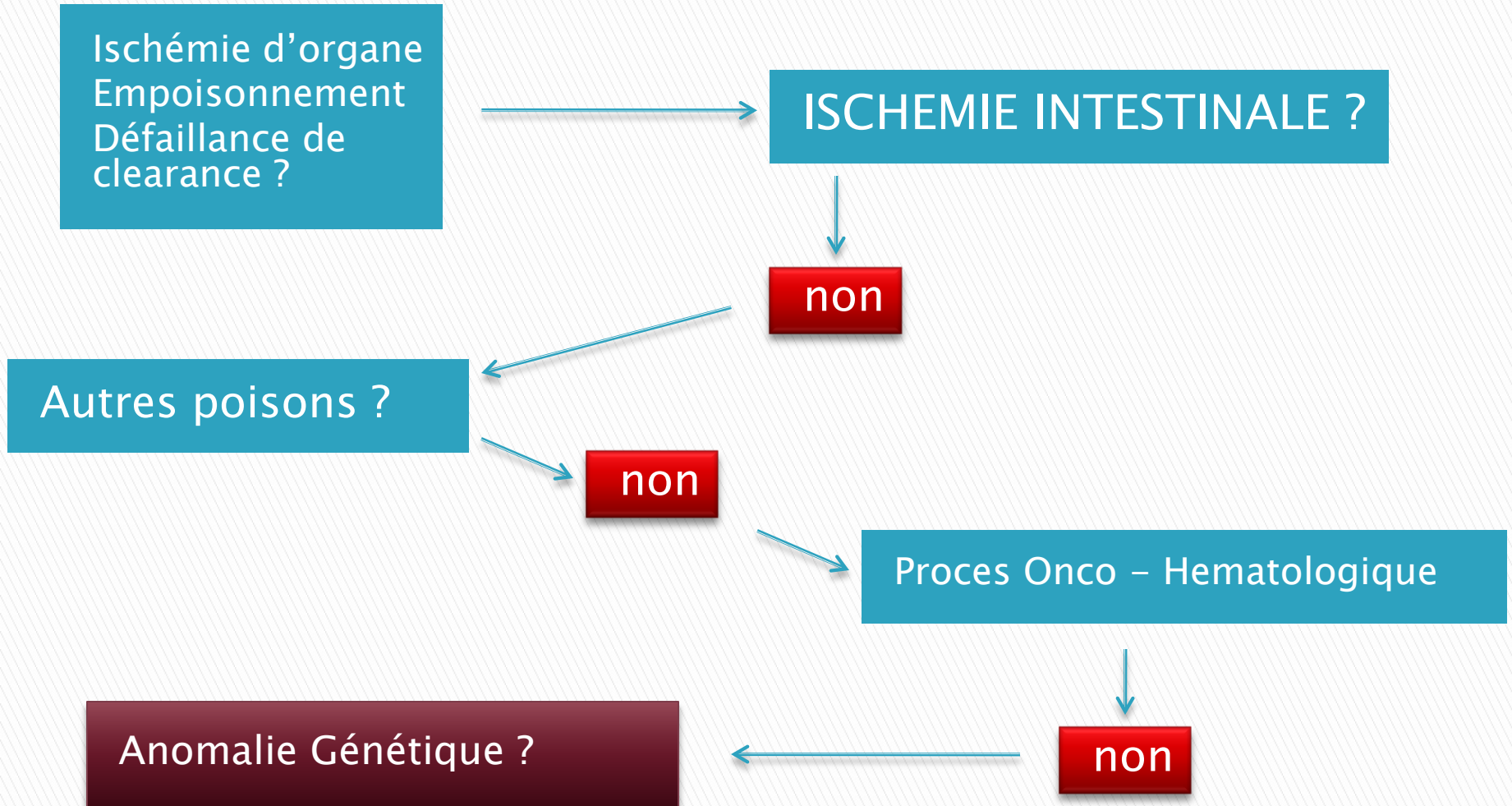
Autres poisons ?

non

Proces Onco - Hematologique

Anomalie Génétique ?

non



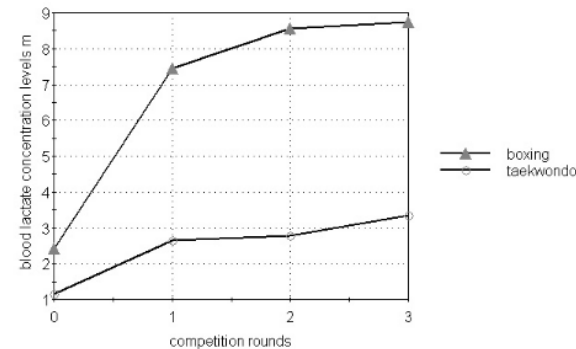
4. Lactate et sous population

»» Existe-t-il des différences?

Les différences (sources douteuses)

- ▶ Différence interraciale non étudiée
- ▶ Hommes/Femmes
 - Physiologie =
 - Fibres musculaires =
 - Pas de différence de mécanisme
- ▶ Prédisposition génétique,
- ▶ Entraînement physique
 - Diminution de l'élévation du lactate
 - Accommodation des fibres musculaires

comparison of BL concentration levels between boxing and TKD



Génétique

Environnement

5. Vous avez dit L-lactate ?

- » L-Lactate
- D-Lactate

L-Lactate acidosis

- ▶ Production endogène physiologique par l'être humain.
- ▶ Mesuré en biologie standard

D-Lactate acidosis

- ▶ Production par les organismes inférieurs (bactéries).
- ▶ Non mesuré en biologie courante.
- ▶ Intérêt diagnostique si bactériémie :
 - Bypass jéjunoiléal
 - Short bowel syndrome, Resection colique