

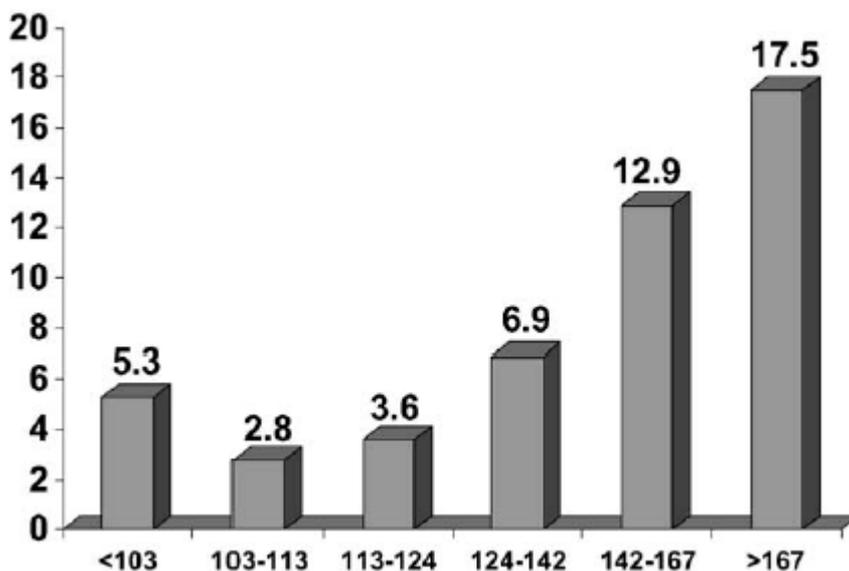
### III) Intérêt du dosage de la glycémie en urgences et soins intensifs

#### 1. En médecine humaine (Kadri *et al.*, 2005)

##### 1.1. *Rôle pronostique*

Une étude menée en médecine humaine de Kadri *et al.* (2005) a examiné l'intérêt pronostique de la glycémie à l'admission et de la glycémie à jeun dans les syndromes coronaires aigus. Elle a montré qu'un niveau de glycémie supérieure à 1,24 g/L est un facteur prédictif majeur de mortalité hospitalière augmentant le risque de décès d'un facteur 2 à 3. Lorsqu'on divise la population en 6 sextiles en fonction de la glycémie d'admission, on a un aspect de courbe en U montrant aussi l'effet délétère de l'hyperglycémie dans des circonstances d'ischémie aiguë (figure 3).

**Figure 3 :** Mortalité à 30 jours en fonction de la glycémie à l'admission (Kadri *et al.*, 2005)



### 1.2. Importance du contrôle de la glycémie :

Chez les patients hospitalisés aux soins intensifs, une hyperglycémie aiguë dite « de stress » est liée à des changements hormonaux et humoraux. Une étude réalisée par Van Den Berghe *et al.* (2001) conseille un contrôle strict de la glycémie. Cette étude compare un traitement insulinique conventionnel visant à maintenir la glycémie entre 10 et 11,1 mmol/L (1,8 g/L et 2 g/L) avec un traitement intensif maintenant la glycémie entre 4,4 et 6,1 mmol/L (0,79 g/L et 1,1 g/L). Le groupe avec un traitement intensif a une diminution de sa mortalité et de sa morbidité : 34% pour la mortalité hospitalière, 46% pour les septicémies, 41% pour les insuffisances rénales aiguës nécessitant une hémofiltration, 44% pour les polyneuropathies des soins intensifs et 50% pour le nombre moyen de transfusions érythrocytaires.

### 1.3 Hyperglycémie et effets délétères (Devos et Preiser, 2002)

L'hyperglycémie a des effets délétères sur de nombreux organes.

- Augmentation du risque infectieux : cet effet est bien connu chez le patient diabétique mais l'étude de Van Den Berghe *et al.* (2001) a montré que la morbidité septique a été réduite en dehors de tout diabète lors du contrôle strict de la glycémie ;
- Inhibition de la cicatrisation : cela serait dû à une glycosylation accélérée du collagène nouvellement synthétisé associée à une augmentation d'activité des collagénases. De plus l'insuline augmente la synthèse en protéines et en collagène grâce à ses propriétés anabolisantes ;
- Effet délétère sur le myocarde : lors d'un infarctus du myocarde, l'hyperglycémie de stress assombrit le pronostic ;
- Effet délétère sur le cerveau ischémique : lors d'une ischémie cérébrale, l'hyperglycémie d'admission est associée à une augmentation de la mortalité (2 à 3 fois plus) et à une altération de la récupération fonctionnelle. De même lors de traumatisme crânien, la glycémie d'admission et postopératoire peut servir de facteur pronostique :

une glycémie de 11,1 mmol/L (2g/L) ou plus pendant les 24 premières heures est associée à un pronostic sombre (Rovlias et Kotsou, 2000).

De plus l'hyperglycémie provoque une augmentation des concentrations tissulaires en lactate qui mène à une majoration de l'acidose lactique qui va aggraver les lésions ischémiques.

En médecine vétérinaire, le contrôle de la glycémie est moins strict, toutefois il est tout aussi important.

## 2. En médecine vétérinaire

### 2.1. *Outil pronostique*

Dans l'article de Nel *et al.* (2004) que nous avons étudié précédemment dans la partie consacrée aux lactates, l'étude a aussi porté sur la glycémie comme valeur pronostique chez les chiens atteints de babésiose. Sur les 90 chiens admis, 22,2% avaient une hypoglycémie (glycémie < 0,594 g/L) lors de l'admission. Il a été montré qu'une hypoglycémie à l'admission augmentait la mortalité, toutefois comme l'hypoglycémie et l'hyperlactatémie évoluent en parallèle, la lactatémie seule peut servir comme indicateur pronostique.

### 2.2. *Maintien d'une glycémie normale lors du traitement d'un état de choc*

Lors d'état de choc, il est souhaitable de maintenir la glycémie entre 1 et 1,8 g/L (5 à 9 mmol/L) car une hypoglycémie ou une hyperglycémie sont délétères lors d'un état critique.

- Hypoglycémie : L'administration de grands volumes de solutés sans glucose chez un animal hypotendu peut entraîner une hypoglycémie. De même, les sepsis et les chocs septiques peuvent aussi induire une hypoglycémie.

Cela implique un suivi régulier de la glycémie et l'administration de solutés de glucose 5% ou 2,5% (Haskins, 2002 ; Kirby, 2005).

Des bolus de glucose 30% sont administrés lors d'hypoglycémie grave (inférieure à 0,3g/L).

- Hyperglycémie : Un sepsis ou un choc septique peuvent induire des hyperglycémies qui ont des conséquences délétères pour l'organisme. En effet, elles sont souvent associées à une diminution de l'activité des leucocytes, des lésions des neurones et une production accrue de lactate. Tout ceci va assombrir le pronostic. Lorsque la glycémie est supérieure à 1,8 à 2g/L, il est recommandé d'administrer de l'insuline cristallisée rapide (Actrapid®) en perfusion afin de stabiliser la glycémie entre 1 et 1,8g/L (Van Den Berghe *et al.*, 2001).

### 2.3. *Contrôle de la glycémie lors de diabète acido-cétosique.*

Le diabète acido-cétosique est une complication grave du diabète sucré qui nécessite une hospitalisation en soins intensifs. Son traitement va consister en une fluidothérapie, une stabilisation progressive de la glycémie, une correction des déséquilibres électrolytiques et des désordres acido-basiques. Le contrôle strict de la glycémie est primordial.

L'insuline principalement utilisée pour le traitement du diabète acido-cétosique est une insuline cristallisée à action rapide (Actrapid®).

L'objectif est de stabiliser en 6 à 10 heures la glycémie entre 2 et 2,5g/L puis dans un second temps de passer à une insulinothérapie plus classique avec une insuline plus lente. On veut une diminution progressive de la glycémie car si la glycémie chute trop rapidement, l'osmolarité extracellulaire va diminuer trop vite ne laissant pas le temps à la cellule de s'adapter. La cellule devient hyperosmolaire ce qui entraîne un mouvement d'eau vers le secteur intracellulaire et occasionne un œdème cellulaire. Des répercussions nerveuses comme de la stupeur, un coma voire des convulsions sont alors possibles.

Un contrôle régulier de la glycémie est souhaitable toutes les une à deux heures (Wagner *et al.*, 1999).

Les informations précitées méritent d'être complétées. L'étude expérimentale qui va suivre va comparer la glycémie et la lactatémie veineuse et capillaire par deux méthodes d'analyse.

#### IV) Intérêt du dosage sanguin des lactates en soins intensifs

Le dosage des lactates est utilisé depuis une trentaine d'années en médecine humaine dans les unités de soins intensifs. Son utilisation se développe en médecine vétérinaire surtout depuis l'arrivée sur le marché d'appareils de mesure portatifs. Cela va apporter de nombreuses informations sur l'état du patient, le pronostic et le choix thérapeutique.

##### 1. Indicateur d'hypoxie

L'hypoxie généralisée doit être corrigée rapidement en unités de soins intensifs afin de limiter les complications qui vont en résulter. Le degré d'hyperlactatémie reflète la sévérité de cette hypoxie (due à une hypoperfusion ou une hypoxémie) (Lagutchik *et al.*, 1998 ; 1996).

Toutefois une hypoxie focale même sévère ne va provoquer qu'une hyperlactatémie modérée voire une lactatémie normale par effet de dilution systémique (Shirey, 1997 ; Hughes, 2005).

De plus la lactatémie dépend aussi des métabolismes hépatique et rénal (Lagutchik *et al.* 1996 ; Shirey 1997).

Ainsi la mesure de la lactatémie va surtout révéler une hypoperfusion tissulaire tout ceci dans un contexte tableau clinique cohérent (tachycardie, hypotension, muqueuses pâles ou temps de remplissage capillaire allongé).

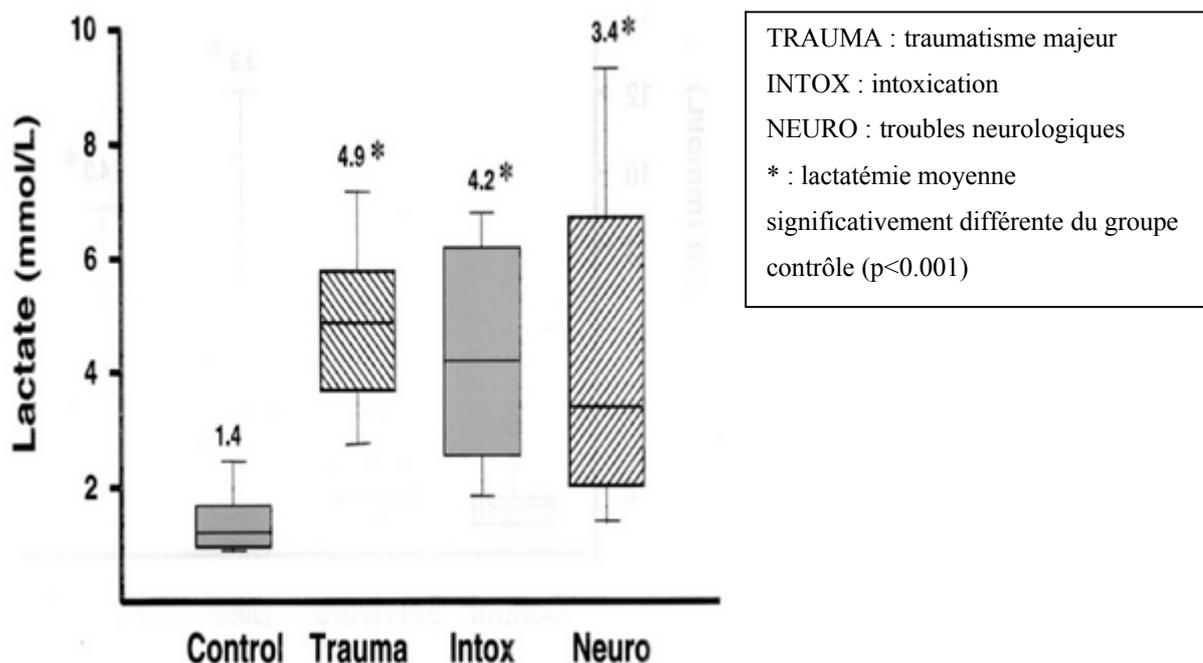
## 2. La lactatémie comme outil pronostique et aide à la prise en charge thérapeutique

### 2.1. *Le suivi de la lactatémie comme valeur pronostique en soins intensifs vétérinaires*

Une étude de Lagutchik *et al.* (1998) portant sur 109 chiens admis en unités de soins intensifs et 20 chiens cliniquement normaux a mesuré la concentration en lactate sanguin. Les chiens malades ont constitué 2 groupes : les survivants et les décédés et ils ont été classés selon leur affection primaire. La concentration en lactate chez les chiens présentés pour un traumatisme majeur, une intoxication ou avec des troubles cardio-pulmonaires, gastro-intestinaux ou neurologiques est significativement plus élevée (trois à quatre fois la normale) que chez les chiens cliniquement normaux ou présentés pour d'autres troubles comme des troubles métaboliques, urinaires, rénaux ou hématologiques (figure 4).

Il existe une corrélation entre la lactatémie à l'admission et la sévérité des troubles. Toutefois malgré la séparation en pathologie aucun score de sévérité de la maladie n'a été effectué à l'admission.

**Figure 4 : Relation entre la concentration en lactate en fonction de l'affection** (Lagutchik *et al.*, 1998)

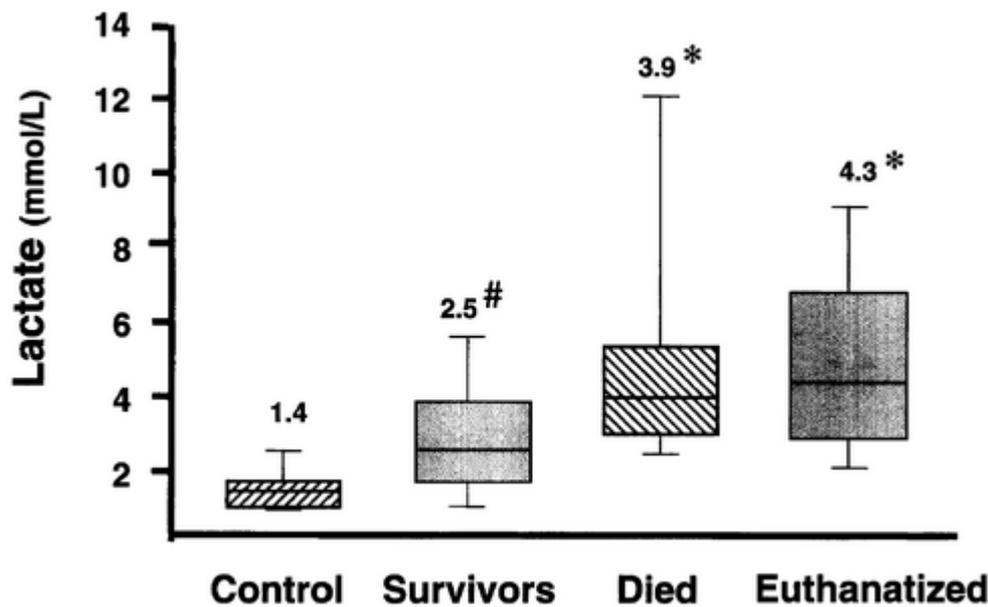


Dans cette étude la lactatémie est significativement plus élevée chez les animaux décédés que chez les survivants et les animaux cliniquement sains. Il existe ainsi une corrélation entre la lactatémie à l'admission et le pronostic (figure 5).

Cependant, il n'y a pas eu de mesure des gaz du sang réalisée, il n'est donc pas possible de savoir s'il y avait une hyperlactatémie seule ou si elle était associée à une acidose lactique.

De plus, la décision d'euthanasier le chien est basée sur des critères autres que la sévérité de l'affection (contraintes financières par exemple). Chez ces chiens, la véritable signification de la lactatémie ne peut être interprétée.

**Figure 5 : Corrélation entre lactatémie et taux de survie (Lagutchik *et al.*, 1998).**



\*: lactatémie moyenne significativement différente du groupe contrôle ( $p < 0.001$ )

#: lactatémie significativement différente du groupe contrôle, des non-survivants et des euthanasiés ( $p < 0.001$ )

Une autre étude de Daniel *et al.* (2006) portant sur 26 chats hospitalisés aux soins intensifs pour des troubles variés autre que le diabète étudie la valeur pronostique de la lactatémie. Cette étude compare la lactatémie de ces chats à un groupe témoin de 20 chats sains. La lactatémie était significativement plus élevée (2,5 mmol/L) chez les chats malades que chez les chats sains (1,8 mmol/L).

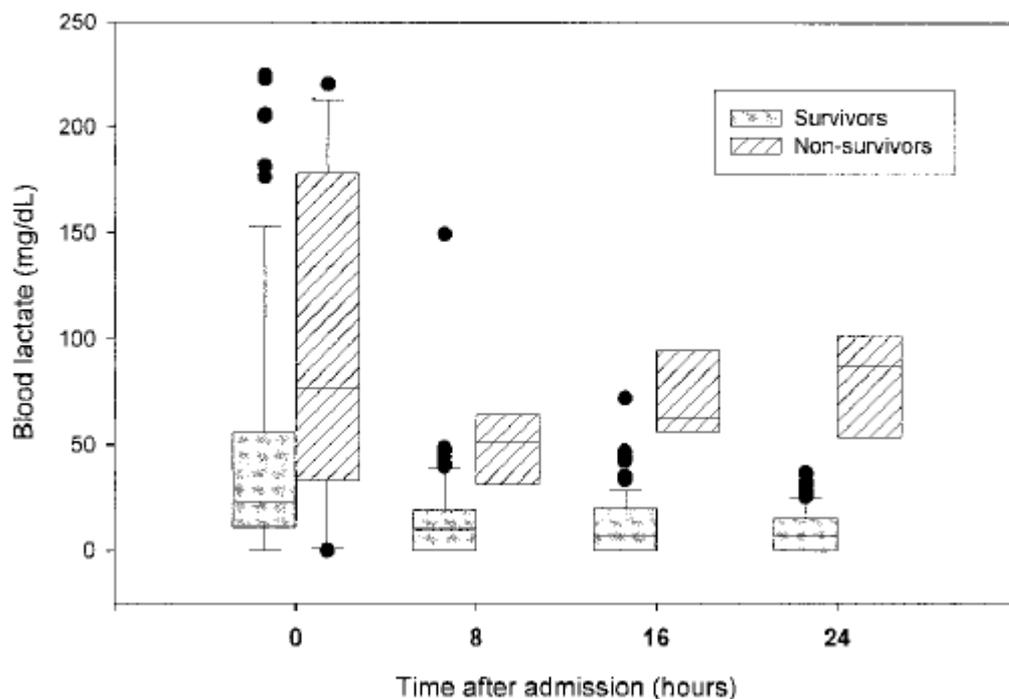
L'étude de Nel *et al.* (2004) portant sur 90 chiens s'est intéressée à déterminer si les chiens atteints de babésiose avaient une hyperlactatémie et si la lactatémie, la glycémie et l'hématocrite pouvaient être utilisés comme des facteurs pronostiques. Dans cette étude, la cinétique de la lactatémie a été étudiée. Les mesures de lactatémie ont été faites avant traitement puis toutes les 8 heures pendant 24 heures. La babésiose provoque une hypoxie sévère et un sepsis pouvant modifier le métabolisme du lactate.

Cette étude a montré que les non-survivants ont une lactatémie supérieure aux survivants pour chaque mesure et que la meilleure prédiction se faisait à 24h. En effet les chiens ayant une lactatémie supérieure à 4,4 mmol/L sont tous décédés alors que ceux ayant une lactatémie inférieure à 4,4 mmol/L ont tous survécu. Il a été montré aussi que pour les chiens admis avec une hyperlactatémie, une augmentation ou une diminution inférieure à 50% à 8h et 16h étaient significativement associés à une augmentation de la mortalité comparé aux chiens avec une diminution de la lactatémie supérieure à 50%.

Cette étude montre l'importance de faire une série de mesures de lactatémie pour étudier la cinétique plutôt qu'une mesure isolée.

Les résultats sont présentés dans le graphique ci-dessous (figure 6).

**Figure 6 :** Moyenne des lactatémies pour les survivants et les non-survivants (Nel *et al.*, 2004)



## 2.2. Lactatémie et syndrome dilatation-torsion

Le syndrome de dilatation-torsion de l'estomac (SDTE) chez le chien est une affection grave qui nécessite une prise en charge rapide. Le taux de survie varie de 67 à 87% (Glickman *et al.*, 1994). La nécrose gastrique est une des complications les plus fréquentes et elle assombrit nettement le pronostic (10 à 54% de survie) (Brouman *et al.*, 1996). Plusieurs études se sont intéressées au lien entre l'hyperlactatémie et le taux de survie ainsi que l'apparition de nécrose gastrique.

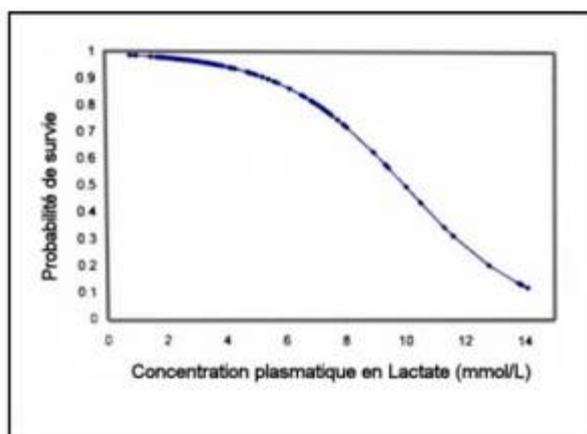
La première étude est l'étude rétrospective de De Papp *et al.* (1999). Elle s'est intéressée à la relation entre hyperlactatémie et taux de survie ainsi que la relation entre hyperlactatémie et nécrose gastrique. L'étude a porté sur 102 chiens atteints de SDTE et dont les signes cliniques dataient de moins de 24 heures. Le diagnostic de SDTE était confirmé par la chirurgie ou l'autopsie et la nécrose gastrique était supposée si la chirurgie nécessitait une résection gastrique ou si une nécrose était observée à l'autopsie, il n'y a pas eu confirmation de la nécrose par une analyse histologique. La mesure de lactatémie était effectuée avant la chirurgie.

Les résultats de cette étude montrent que 74% des chiens ayant une lactatémie supérieure à 6 mmol/L présentait une nécrose gastrique contre 21% des chiens ayant une lactatémie inférieure à 6 mmol/L. La valeur seuil de 6 mmol/L permet avec une sensibilité de 61% et une spécificité de 88% de prévoir une nécrose gastrique sur des chiens atteints de SDTE.

Le taux de survie des chiens atteints de SDTE avec une lactatémie inférieure à 6 mmol/L est nettement supérieure (99%) à celui des chiens avec une lactatémie supérieure à 6 mmol/L (58%).

Une analyse de régression logistique a été réalisée pour déterminer la probabilité de survie en fonction de la lactatémie (figure 7).

**Figure 7 :** Probabilité de survie pour des chiens atteints de SDTE, en fonction de la concentration plasmatique en lactate, (De Papp *et al.*, 1999)



Deux autres études plus récentes se sont aussi intéressées à la relation entre la concentration en lactate sanguin et le pronostic de survie. Il s'agit de l'étude de Zacher *et al.* (2010) et celle de Green *et al.* (2011).

L'étude de Zacher *et al.* (2010) est aussi une étude rétrospective qui porte sur 64 chiens traités pour un SDTE entre 2002 et 2008 dont les symptômes n'excédaient pas 24 heures et qui n'avaient pas reçu de fluide intraveineux auparavant. La lactatémie a été mesurée au moment de l'admission et en post-réanimation (un pourcentage de changement a été calculé :  $[\text{concentration initiale} - \text{concentration post-réanimation}] / \text{concentration initiale} \times 100$ ).

Sur ces 64 chiens, 77% ont survécu et 41% ont eu une nécrose gastrique au moment de la chirurgie. Sur ces 41% de chiens avec une nécrose gastrique, 46% ont été euthanasiés ou sont décédés pendant la chirurgie ou en postopératoire immédiat.

Une régression linéaire montre que le pourcentage de changement est un indicateur significatif du pronostic (49,1% chez les survivants contre 24,6% chez les non survivants). Par contre la valeur absolue du changement ne montre pas de différence significative, ceci serait dû au fait qu'un grand nombre de chiens avaient une lactatémie initiale relativement basse et par conséquent la valeur absolue de la réduction n'était pas importante.

Cette étude montre qu'il y a une association positive entre le taux de survie, la concentration initiale en lactate (<9 mmol/l), la concentration finale en lactate (<5,6 mmol/l) et le pourcentage de changement de la concentration plasmatique (>42,2%).

Contrairement à l'étude de De Papp *et al.* (1999), leur valeur seuil de pronostic de lactatémie est de 9 mmol/L contre 6 mmol/L. Ils l'expliquent par le fait que dans l'étude de De Papp *et al.* (1999) 23% des chiens avaient reçu des fluides par voie intraveineuse avant la mesure de lactatémie, ce qui diminue la valeur de lactatémie.

Cette étude montre l'importance d'une cinétique de lactatémie qui permet d'appréhender la réponse au traitement et aide au pronostic.

Cette étude a toutefois quelques faiblesses : aucun critère définitif concernant le traitement n'a été choisi et les chiens euthanasiés pour des raisons subjectives ont quand même été inclus dans l'étude.

L'étude est de Green *et al.* (2011), fournit encore des résultats différents.

L'objectif de cette étude était de tester si une valeur de lactatémie initiale supérieure à 6mmol/L était associée à une nécrose gastrique et à une baisse du taux de survie chez les chiens présentés pour SDTE. Cette étude s'est basée sur les résultats de l'étude de De Papp *et al.* (1999).

Il s'agit d'une étude rétrospective de 2003 à 2007 incluant 84 chiens présentés pour SDTE confirmé par radiographie ou par une chirurgie exploratrice. Ils ont tous eu une mesure de la lactatémie préopératoire et ont tous été opérés. Les chiens ont eu un protocole de réanimation identique au moment de l'admission.

La lactatémie moyenne initiale sur l'ensemble des chiens étaient de 4 mmol/L avec 71,4% des chiens avec une lactatémie inférieure à 6 mmol/L. Une nécrose gastrique a été observée sur 13,3% des chiens avec une lactatémie inférieure à 6 mmol/L et sur 33% avec une lactatémie supérieure à 6 mmol/L. Sur les 88% des chiens qui ont survécu, 74,4% avaient une lactatémie inférieure à 6 mmol/L. Dans cette étude la lactatémie moyenne étaient de 3,4 mmol/L pour les survivants contre 6,8 mmol/L pour les non-survivants.

Les auteurs ont montré qu'une lactatémie initiale supérieure à 6 mmol/L n'est pas prédictive d'une nécrose gastrique ni du pronostic chez des chiens atteints de SDTE. Par rapport à l'étude De Papp *et al.* (1999) la population de chiens ayant une lactatémie supérieure à 6 mmol/L et n'ayant pas de nécrose gastrique est plus importante (66% contre 26%). Cela pourrait venir d'autres variables comme le temps qui s'est écoulé entre le début des signes cliniques et la stabilisation médicale, la décompression gastrique et l'intervention chirurgicale. De plus, une thérapie utilisant des cristalloïdes et des colloïdes a été mise en place rapidement chez tous les chiens ; dans l'étude de De Papp *et al.* (1999) nous n'avons pas d'information sur le traitement avant la chirurgie.

La lactatémie a diminué de plus de 50% dans les 12 heures pour 70% des survivants. Les résultats sont concordants avec ceux de l'étude de Zacher *et al.* (2010) qui ont montré qu'une diminution de plus de 42,5% de la lactatémie augmente le taux de survie.

Les limites de cette étude sont le faible nombre de chiens présentant une nécrose gastrique ainsi que le faible nombre de non-survivants. De plus, la nécrose gastrique n'a été observée que par une inspection visuelle et non par une évaluation histopathologique.

Ces 3 études montrent que la mesure de lactatémie est importante en cas de SDTE. Une seule mesure ne peut pas prédire une nécrose gastrique ni donner un pronostic. Des mesures répétées sont alors plus adaptées. Ainsi une diminution de la lactatémie de plus de 50% est un meilleur indicateur pronostic. Il faut donc une mesure initiale préopératoire puis des mesures répétées pendant au moins 12 heures.

### 3. Facteurs en clinique influençant la lactatémie

#### 3.1. *Sang artériel versus sang veineux*

Une étude de Hughes *et al.* (1999) a comparé la lactatémie prélevée à partir de la veine céphalique, la veine jugulaire et l'artère fémorale chez 60 chiens sains. Les analyses ont ensuite été faites dans les mêmes conditions. Cette étude montre que la concentration en lactate est plus élevée dans la veine céphalique que dans l'artère fémorale qui est aussi plus élevée que la concentration dans la veine jugulaire, toutefois cette différence reste minime et non significative. La concentration en lactate artérielle reflète un phénomène systémique car non influencée par les variations locales de lactates contrairement à la concentration veineuse qui reflète plutôt un phénomène local.

Ainsi dans cette étude et d'après d'autres auteurs (Lagutchik *et al.*, 1996 ; Toffatelli, 1996 ; Wiese *et al.*, 1997), il est recommandé de prélever du sang artériel pour mesurer la concentration en lactate. Cependant comme la différence n'a pas de répercussion clinique et vu la difficulté de poser une voie artérielle, en urgences et soins intensifs les prélèvements se font sur sang veineux.

### 3.2. Méthode de prélèvements et conservation des échantillons

D'après l'étude de Wiese *et al.* (1997), la lactatémie mesurée sur tube citraté est plus basse que celle sur tube hépariné ou sur tube EDTA. En fait le citrate est déconseillé car il se lie aux lactates. L'EDTA serait aussi déconseillé car il influencerait la mesure de lactatémie (Toffatelli, 1996). On recommande donc d'utiliser un tube hépariné (Toffatelli, 1996 ; Wiese *et al.*, 1997).

D'après l'étude de Wiese *et al.* (1997), la concentration en lactate est plus élevée si elle est réalisée sur du plasma ou du sérum par rapport au sang total. Cette différence n'a cependant pas d'influence clinique. Les auteurs recommandent donc une mesure sur sang total pour des raisons de praticité et de rapidité.

Dans l'étude de Toffatelli (1996) et celle de Kost *et al.* (2000), il a été montré que comme les hématies sont des cellules productrices de lactates, cette production va continuer après la ponction. Ainsi la concentration en lactate sur du sang total augmenterait de plus de 10% en 15 minutes. Il est donc recommandé de faire la mesure dans les 5 minutes suivant le prélèvement.

### 3.3. Fluidothérapie

La mise en place d'une fluidothérapie est essentielle lors de l'admission d'un animal en état de choc ou en état critique. On peut se demander si la dilution du milieu intravasculaire peut entraîner une baisse de la lactatémie et si l'utilisation d'une solution de Ringer Lactate contenant 28mEq/L de lactates peut augmenter la lactatémie.

L'étude de Jackson *et al.* (1997) en médecine humaine a montré qu'un volume de fluide résiduel dans le cathéter périphérique influence de manière significative la mesure de lactatémie. Ainsi, la présence de solution de Ringer Lactate peut augmenter de manière erronée la lactatémie et au contraire une solution sans lactate peut diminuer la lactatémie par effet de dilution. Il est donc recommandé, par les auteurs, pour un patient sous fluidothérapie auquel on veut mesurer la lactatémie de poser un second cathéter

périphérique ou de prélever à la veine jugulaire. Cependant la différence est si faible et les contraintes si importantes que ceci n'est pas réalisé en pratique.

En conclusion, la lactatémie peut être influencée par de nombreux facteurs extrinsèques.

Il est donc conseillé de suivre les recommandations suivantes :

- Prélèvement de sang total à partir d'une veine jugulaire ou d'une veine périphérique n'ayant pas reçu de fluidothérapie ;
- Analyse dans les cinq minutes ;
- Utilisation d'un tube hépariné.