

II) Métabolisme des lactates

1. Origine de l'acide lactique

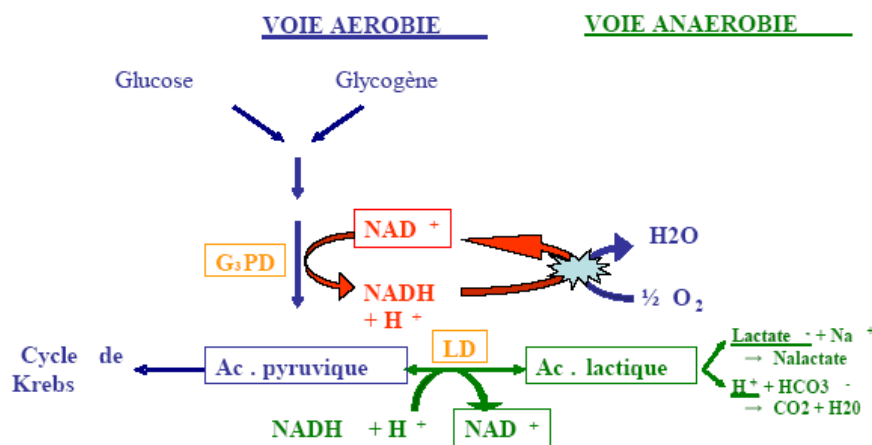
1.1. *La glycolyse anaérobie*

L'acide lactique ou acide 2-hydroxypropanoïque ($\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$) est produit par la dégradation du glucose en milieu anaérobie. Le lactate est la forme ionisée.

Dans le cytosol, la glycolyse anaérobie permet l'obtention de 2 molécules d'acide pyruvique, 2 molécules d'ATP (adénosine triphosphates) et 2 molécules de NADH, H⁺ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) à partir d'une molécule de glucose et 2 molécules de NAD⁺ (figure 1).

Lorsque la cellule est en anaérobiose, l'acide pyruvique ne peut entrer dans le cycle de Krebs et poursuivre les réactions d'oxydation de la chaîne respiratoire. On aura donc une réoxydation du NADH couplée à une réduction du pyruvate en lactate, catalysée par l'enzyme lactate déshydrogénase. Cette régénération du NAD⁺ permet à la glycolyse de se poursuivre même en l'absence d'oxygène.

Figure 1 : Résumé de la glycolyse (Mayes, 1995 ; Muguet-Chanois, 2003)



G₃PD : Glycéraldéhyde 3-Phosphate Déshydrogénase
LD : Lactate Déshydrogénase

1.2. Production de l'acide lactique

Le lactate bien que pouvant être produit par tous les tissus en cas de nécessité est produit majoritairement par les fibres blanches des muscles squelettiques, les muscles lisses, les érythrocytes, le cerveau, le tractus gastro-intestinal, la médullaire rénale, la rétine et la peau. Certains organes ne produisent de lactates que dans des conditions d'hypoxie : le foie, le rein et le cœur.

Les érythrocytes produisent du lactate uniquement à partir de la glycolyse même en conditions d'anaérobiose. En effet, les érythrocytes de mammifères ne contiennent pas de mitochondries nécessaires à l'oxydation du pyruvate en milieu aérobie (Toffatelli, 1996 ; DiBartola, 1992 ; Mayes, 1995 ; Luft, 2001).

1.3. Augmentation de la sécrétion de catécholamines

Lors d'une sécrétion importante de catécholamines, on observe une stimulation très importante de la glycolyse au niveau de la cellule musculaire. On a alors une synthèse excessive de pyruvate provoquant une saturation des enzymes de la chaîne respiratoire. Le pyruvate est alors converti en acide lactique puis en ion lactate, ce qui entraîne une hyperlactatémie.

2. Devenir du lactate

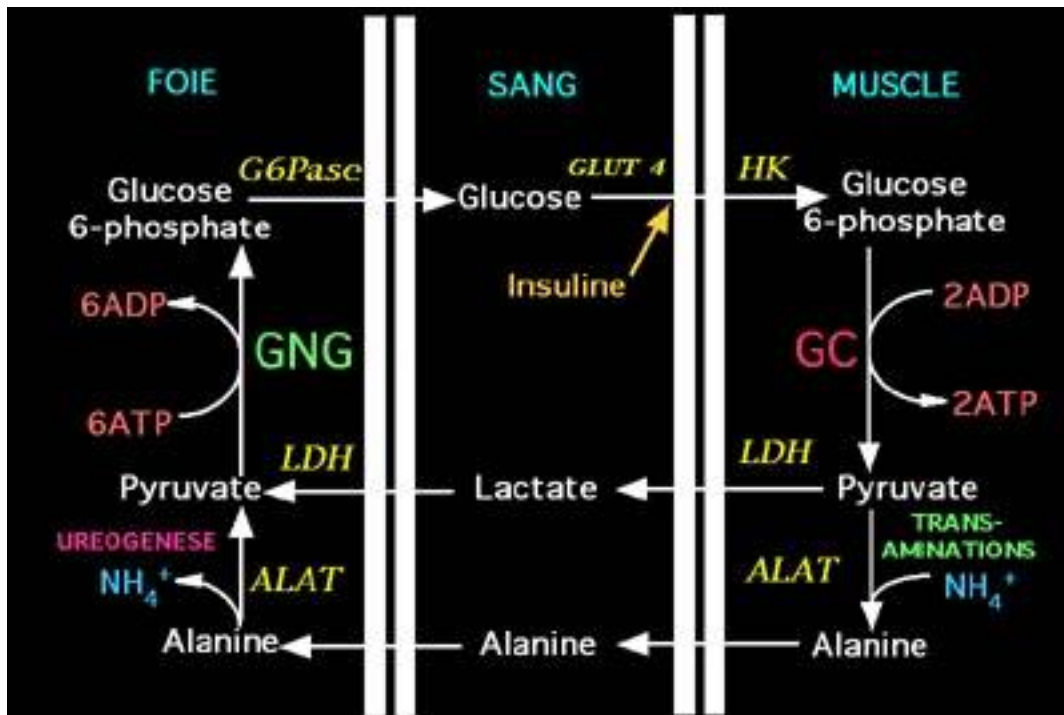
2.1. Transport et métabolisation par le cycle de Cori

Le cycle de Cori du nom de Carl Ferdinand Cori et Gerty Theresa Cori est l'association de la glycolyse anaérobie des muscles et de la gluconéogenèse du foie.

Le lactate produit par la glycolyse anaérobie dans le muscle est transporté sous forme de lactate de sodium par le sang vers majoritairement le foie qui fonctionne toujours en aérobie et vers le rein. Il est alors métabolisé en pyruvate. Ce dernier va permettre de

resynthétiser du glucose par la gluconéogenèse (GNG) en consommant 6 liaisons riches en énergie par molécule de glucose produite. Le foie libère le glucose dans la circulation qui peut être à nouveau oxydé par le muscle (figure 2).

Figure 2 : Cycle de Cori (Raisonnier *et al.*, 2004)



Le foie peut épurer jusqu'à 70% de la production de lactate.

2.2. Consommation directe

Le myocarde, l'encéphale, les reins et les muscles squelettiques peuvent consommer directement l'acide lactique. L'acide lactique peut être transporté dans ces organes pour y être oxydé en acide pyruvique et ainsi intégrer le cycle de Krebs (Daniel *et al.*, 2006).

2.3. *Élimination et métabolisation rénales*

Le rein joue un rôle accessoire car l'élimination urinaire est quasi nulle, le lactate étant pratiquement réabsorbé au niveau tubulaire. Cette réabsorption se fait dans les tubules proximaux du cortex rénal pour être ensuite orienté vers la néoglucogenèse alors que la médullaire qui fonctionne physiologiquement en anaérobiose produit du lactate.

2.4. *Turn-over du lactate*

La production journalière du lactate est due principalement à certains organes travaillant en anaérobiose : érythrocytes, intestin, cerveau, peau et muscle surtout lors de l'exercice physique. Dans les conditions normales, la production est entièrement métabolisée par certains organes : foie, rein, cœur. Ainsi on a une lactatémie stable. La lactatémie peut être normale avec un métabolisme du lactate multiplié par deux. La lactatémie ne reflète pas le métabolisme du lactate. Il faut qu'il y ait un déséquilibre entre production et élimination pour observer une hyperlactatémie.

3. Rôle de navette du lactate

3.1. *Navette cellule à cellule*

Le rôle de lactate comme navette intercellulaire se retrouve par exemple au niveau musculaire. Le muscle au repos va libérer du lactate et lors d'effort intense on aura une production et un relargage d'une grande quantité de lactate. D'autres muscles dont l'activité est faible à modérée vont devenir consommateurs de lactate et on aura compétition du glucose et du lactate comme source d'énergie. Le lactate est ainsi un substrat énergétique qui peut être échangé rapidement entre les différents compartiments tissulaires (Richter *et al.*, 1988).

3.2. *Navette intracellulaire*

Il s'agit d'une hypothèse contestée. Le lactate serait directement transporté dans la matrice mitochondriale où la lactico-deshydrogénase le transformerait en pyruvate qui serait ensuite oxydé en acétyl-coA pour intégrer le cycle de Krebs. La présence de la lactico-deshydrogénase dans les mitochondries est contestée (Brooks, 1998).

4. L'acidose lactique (Hughes, 2005 ; Fulop, 1982)

La production d'acide lactique augmente lors d'hypoxie ou de stress tissulaire (le métabolisme du glucose passant d'un mode aérobie à un mode anaérobie). L'acide lactique produit se dissocie en lactates et ions H⁺. Les systèmes tampon vont réguler les ions H⁺ donc on a d'abord une hyperlactatémie. Si l'hypoxie persiste les systèmes tampons vont se saturer et on aura aussi une acidose. On a donc une acidose lactique que pour des valeurs hautes de lactatémie (5>mmol/L) (Madias, 1986).

L'acidose lactique est divisée en deux catégories :

- l'acidose lactique de type A associée à un contexte d'hypoxie, il y a un défaut de la délivrance de l'oxygène aux tissus ;
- le type B avec des troubles du métabolisme de l'acide lactique sans hypoxie démontrée, soit production excessive d'acide lactique, soit une insuffisance d'utilisation, soit un dysfonctionnement hépatique avec une diminution de la conversion du lactate en molécules de glucose.

4.1. Acidose lactique de type A

Un déficit en oxygène peut avoir plusieurs origines :

- Hypoperfusion systémique : choc hypovolémique, cardiogénique, distributive, obstructive ;
- Hypoperfusion locale : thrombo-embolie aortique, ischémie splanchnique ;
- Hypoxémie avec une $PaO_2 < 30-40$ mmHg, une anémie sévère (hématocrite $< 15\%$), une intoxication au monoxyde de carbone.

Une acidose lactique est suivie au départ d'une acidose métabolique par accumulation d'ions H^+ .

Cette forme d'acidose est plus facilement diagnostiquée compte tenu des signes cliniques liés à l'hypoxie.

4.2. Acidose lactique de type B

Il existe 3 sous types d'acidose lactique de type B :

- Type B1 (affection sous jacente associée) : diabète sucré acido-cétosique, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale (plus rare) et certains processus tumoraux ;
- Type B2 (intoxication par les médicaments et les toxiques) : acétaminophène, cyanide, adrénaline, éthanol, éthylène et propylène glycol, insuline, méthanol, morphine, nitropusside, salicylates, terbutaline...
- Type B3 (déficiences enzymatiques congénitales + déficit en thiamine) : rare en médecine vétérinaire.

L'acidose lactique de type B est plus difficile à diagnostiquer car les signes cliniques sont plus tardifs et plus frustrés.