

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011-2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

François REMINIAC
Né le 06 Juillet 1981 à RENNES (35)

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 16 Mai 2012

TITRE

**Les dosages de lactate veineux central et de lactate
artériel sont-ils interchangeable ?**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Jacques FUSCIARDI
Membres du jury : Monsieur le Professeur Dominique PERROTIN
Monsieur le Professeur Jean-Christophe PAGES
Monsieur le Docteur François LAGARRIGUE
Monsieur le Docteur Thierry BOULAIN

Remerciements :

A Monsieur le professeur Jacques FUSCIARDI,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Merci pour votre enseignement en anesthésie et réanimation mais aussi pour le soutien que vous m'avez apporté pour réaliser mon année de master 2.

A Monsieur le professeur Dominique PERROTIN,

Merci de bien vouloir juger ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre accueil au sein du DESC de réanimation médicale. Je suis impatient de venir prochainement dans votre service et de courir pour la réanimation aux 10 km de Tours (sans faire de malaise !).

A Monsieur le professeur Jean-Christophe PAGES,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci de votre accueil lorsque je suis venu vous le présenter, je suis sûr que votre expertise permettra d'approfondir la réflexion sur ce travail.

Au Docteur François LAGARRIGUE,

Merci de nous faire bénéficier de ton expérience et du fait, qu'avec toi, la médecine paraisse si simple. Merci pour tes jeux de mots, tes cafés et nos discussions qui les accompagnent. Merci de m'avoir montré qu'on peut toujours faire encore plus de gardes...

Au Docteur Thierry BOULAIN,

Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la réanimation. Merci de me pousser à lire (car c'est plus qu'une incitation), de me pousser à toujours vouloir comprendre et à devenir un meilleur médecin.

Merci de m'avoir initié à la recherche avec ce travail, j'espère que d'autres suivront car c'est un réel plaisir de travailler avec vous et j'ai encore beaucoup de choses à apprendre...

Un grand merci à...

A Armelle,

Merci d'être Armelle tout simplement, et de me prêter ton bureau, tes clés et ton ordinateur quand tu fais le jambon... merci surtout d'être là jour et nuit quand je suis de garde pour être mon amie contraphobique...

A Isabelle, A Dalila qui m'a supporté 6 mois sans me mettre sous neuroleptiques...

Merci a Tata Chantal pour son aide logistique, sa gentillesse et ses cafés...

Merci aux infirmières, infirmiers, AS du service de réanimation pour ce semestre hors normes... je ne m'en suis toujours pas remis !!

A mes co-internes qui ont rendu ce semestre Orléanais mythique : Seb, Yvan « molotof », David « super » Marquette et bien sur le magnifique Christophe Saint-Etienne qui a participé à cette étude et m'a initié à l'échographie cardiaque, j'espère qu'on aura d'autres occasions de travailler ensemble. J'y associe Grégoire « le chevelu », mon copain réanimateur même s'il met trop de diurétiques...

A Martine,

pour tout ce que tu m'as appris et pour ce super semestre en réa chir qui s'est terminé sur une visite exceptionnelle... d'ailleurs si tu peux effacer les photos ?

A Anne-Charlotte

Pour ta bonne humeur et surtout pour être devenu une amie. Travailler avec toi c'est le bonheur. J'apprécie tout particulièrement de vous voir en famille avec Thomas mais c'est encore trop rare à mon goût.

A Fabien,

J'adore nos repas du midi au Botanique et j'espère qu'on va réaliser tous nos projets...

A Djilali, Bernard, Agnès (qui me trouve têtu mais qui l'est sans doute plus que moi...) et aux infirmières de réanimation chirurgicale et neurotraumato parce qu'elles aussi ont dû me supporter !

Mention spéciale à Jean-Christophe Mangin, mon coach sportif, j'espère ne pas t'avoir trop déçu mais promis dès que je peux je reviens dans la course...

A mes parents Armel et Françoise,

Je vais faire court : Merci de toujours m'avoir encouragé, d'avoir toujours cru en moi, motivé et soutenu quand j'en avais besoin. Merci de me permettre de réaliser mes rêves ! Papa tu as mis la barre très haut si je veux espérer être un jour un aussi bon père que toi... Maman je te dois le fait d'avoir réussi ma première année et d'être là aujourd'hui car tu as été pour moi un « maître Jedi » avec ton célèbre : « que la force soit avec toi » juste avant de passer les examens... merci ça a marché !! J'espère que vous êtes fier de moi. (Maman ton mouchoir est dans ta manche droite...)

A mon frère Philippe,

C'est top d'avoir un grand frère comme toi... merci de m'avoir aidé quand j'en ai eu besoin. J'espère qu'on va continuer longtemps à naviguer ensemble sur JJ l'amorosso ...

A mon frère Yves,

Même si nos chemins diffèrent parfois, j'espère que nous pourrons naviguer ensemble ...

Aux Docteurs Hélène De Fouchier et Rémy Bonfils,

Merci d'avoir été mes référents dans le monde de la médecine à mes débuts. Hélène, tu m'as offert mon premier livre de médecine qui était le livre de l'interne aux urgences, ça a peut être décidé de ma spécialité en tout cas je l'ai toujours en livre de chevet comme la lettre qui l'accompagnait.

Aux copains par ordre d'ancienneté pour ne pas faire de jaloux...

A Gildas,

Pour toutes ces virées en mer (« Au cap ! »), ces vacances passées ensemble, ces moments inoubliables... nos après-midi et soirées cinéma (vive Chuck Norris et Steven Seagal...) nos goûts musicaux assumés (Michel S ?) et parce que je te dois de pouvoir faire une spécialité que j'aime aujourd'hui. Tu vas faire un super Papa, Lise a bien de la chance...

A Cécile,

Que d'évènements depuis cette soirée où tu as comblé « le blanc » après Gildas... et où tu es venue faire 24h de régata sans dormir, respect. Merci d'être ma partenaire de rock endiablés, ma conseillère conjugale parfois et ma meilleure amie.

A Lise,

T'es trop mignonne, t'as des parents super, tu seras toujours la bienvenue chez tonton Kojak...

A Julien,

Mon alter ego mais en version Neuilly... Merci parce qu'on s'entend et se comprend trop bien. Merci pour m'avoir emmené au Kili c'était une expérience extraordinaire, je suis sûr que pleins d'autres voyages suivront : Aconcagua 2014 ? Je réponds présent si t'as d'autres idées délirantes... (du style faire de l'escalade...). T'es dans mon top 10 toi aussi !

A Audrey,

Merci de me gronder quand je ne suis pas sage !! J'en ai besoin parfois (souvent...?). J'aime la confiance que nous avons l'un envers l'autre, j'ai adoré partager ce voyage avec toi et hâte d'en vivre d'autres.

A Ronan et Clotilde,

Le meilleur économiste d'Orléans (et c'est un économiste qui le dit), et que dire des légendaires clotilderies...

A Youenn et Charlotte,

les copains bretons, vive Proust et le Sh'bam...

A Benjamin

Mon voisin durant tout mon externat, mon partenaire de soirées aussi et surtout un excellent ami.

A Benjamin et Joseph c'est bon de travailler avec vous et j'espère que ça va continuer...

A Yvan, qui me subit depuis le début de l'internat, le meilleur artisan-anesthésiste de France, appel-moi si tu sais pas où aller au prochain stage...

A Maela, notre crêpière officielle en territoire étranger, merci pour ces repas à l'hippopotamus le Lundi et tous ces bons moments passés ensemble

A Simon (aussi bon chanteur qu'embarqueur lors des régates), Marine, David (le N°1 le plus nerveux de l'histoire de la voile), Valérie, Olivier, Yves et Dorothee (merci de votre accueil

toujours très chaleureux et de m'avoir fait découvrir qu'on pouvait cuire la salade...), Cédric, Noémie, Marion, Emmanuelle « groove », Nicolas G (j'ai bon espoir qu'on aille boire un verre un jour...), Anne-Claire, Sabine...

A Delphine,

Pour ton sourire, ta gentillesse, ta présence apaisante pour moi qui suis parfois un peu stressé ; merci également de m'emmener parfois avec toi dans ton monde de princesses (Oui tu es une princesse...). Bref, merci de m'accompagner depuis 6 mois et je serais très heureux de poursuivre la route avec toi... (Bon je sais, j'étais pas obligé de la faire passer par le Népal la route... mais tu vas voir ça va être trop bien !!)

Enfin à Hugo, pour toutes ces ballades à vélo, ces parties de Monopoly interminables, les vacances à Saint-Suliac, les plats de pâtes... et parce que c'est cette histoire qui a fait ma personnalité et le médecin que je suis aujourd'hui.

Table des matières

| | |
|----------------------------|-----------|
| Résumé | 8 |
| Généralités | 9 |
| Introduction | 14 |
| Matériel et méthode | 16 |
| Résultats | 20 |
| Discussion | 27 |
| Conclusion | 31 |
| Bibliographie | 33 |
| Annexe 1 | 37 |
| Annexe 2 | 38 |

Résumé :

Introduction : Chez les patients de réanimation, les concentrations de lactate artériel ($Lact_a$), ainsi que sa clairance ($Lact_aCL$), sont utilisées par les cliniciens pour le diagnostic des états de choc, comme critère pronostic mais aussi comme objectif thérapeutique. Récemment, la saturation veineuse cave supérieure ($ScvO_2$) utilisée comme approximation de la saturation veineuse centrale, mesurée soit par fibre optique ou par prélèvement veineux sur cathéter veineux central, a été utilisée chez les patients en état de choc pour estimer l'adéquation entre les apports et les besoins en oxygène. Lors du prélèvement veineux central pour mesure de la $ScvO_2$, on peut également mesurer la concentration veineuse centrale de lactates ($Lact_{cv}$). Le but de cette étude est d'évaluer la performance du $Lact_{cv}$, ainsi que de sa clairance $Lact_{cv}CL$, pour prédire la valeur du $Lact_a$ et de la clairance $Lact_aCL$ chez les patients de réanimation.

Matériel et méthode : Nous avons identifié de façon rétrospective les paires de $Lact_{cv}$ et de $Lact_a$ réalisées dans un intervalle de 30 minutes chez le même patient de Mars 2007 à Décembre 2009, en utilisant le registre électronique de notre analyseur de gaz du sang. Nous avons évalué la performance du $Lact_{cv}$ pour prédire une valeur de $Lact_a$ au-delà des seuils de 2 et 4 mmol/L en calculant les aires sous la courbe ROC (AUC) pour ces seuils. Nous avons aussi calculé les AUC de la Clairance de $Lact_{cv}$ pour prédire une clairance de $Lact_a < 10\%$ ou $> 10\%$.

Résultats : 673 paires de $Lact_{cv}/Lact_a$ chez 188 patients ont été analysées. Les AUC de $Lact_{cv}$ pour prédire un $Lact_a$ supérieur à 2 et 4 mmol/L étaient respectivement à 0,98 (IC95% :0,97 à 0,99) et 0,98 (IC95% :0,96 à 0,99). Avec la valeur seuil de 2 mmol/L, $Lact_{cv}$ pouvait prédire un $Lact_a$ au-delà de 2 mmol/L avec une sensibilité de plus de 92% et une spécificité de plus de 90%. Les AUC de $Lact_{cv}CL$ pour détecter $Lact_aCL < 10\%$ ou $> 10\%$ étaient respectivement de 0,93 et de 0,94.

Conclusion: $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ prélevés dans un intervalle de 30 minutes chez des patients en état de choc sont interchangeables pour la pratique clinique.

Généralités :

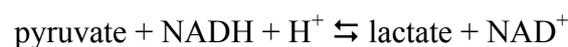
Le lactate est un métabolite ubiquitaire, issu de la glycolyse, impliqué dans les échanges énergétiques inter-organes ou inter-cellulaires chez tous les mammifères. Son élévation est très souvent associée à des situations délétères et il est de ce fait souvent perçu comme un élément intrinsèquement péjoratif. En fait, le lactate n'est qu'un des métabolites majeurs de notre physiologie, situés à un carrefour des grandes voies métaboliques, et indispensable à la vie.

C'est un biomarqueur utilisé depuis longtemps dans les unités de réanimation au cours de différents états pathologiques graves notamment les états de choc et les états septiques graves.

Métabolisme : production et clairance des lactates

Le lactate est le produit final de la glycolyse au niveau des muscles (25%), du cerveau (20%), de l'intestin (10%), de la peau (25%) et des érythrocytes (20%) qui sont dépourvus de mitochondries.

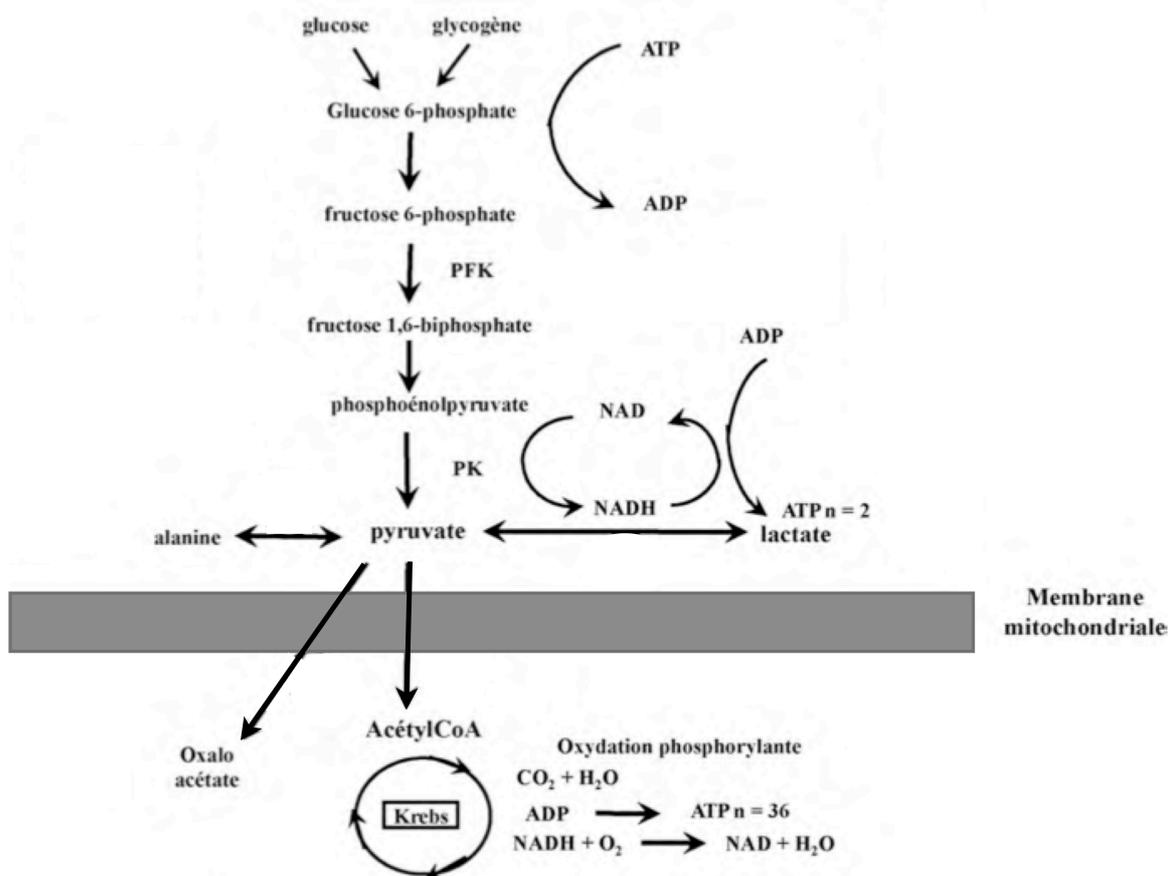
Le lactate est formé dans le cytoplasme sous l'action de la lactico-déshydrogénase (LDH) selon la réaction :



Ainsi, selon la loi d'action de masse, la concentration cellulaire de lactate dépend de celles du pyruvate, des ions H⁺ et du rapport NADH/NAD.

Le pyruvate est essentiellement issu de la glycolyse, par conséquent toute augmentation de la glycolyse, quelle qu'en soit l'origine, peut augmenter la lactatémie. Le pyruvate est ensuite essentiellement métabolisé par la voie de l'oxydation aérobie intramitochondriale via le cycle de Krebs, conduisant à la formation d'ATP en grande quantité (Figure 1).

Figure 1 : La glycolyse et le métabolisme du couple pyruvate-lactate



Ainsi, il est important de noter qu'en l'absence d'oxygène la glycolyse anaérobie est la seule voie pourvoyeuse d'ATP et se fait au prix d'une production d'acide lactique importante.

La glycolyse est stimulée au niveau membranaire et cytoplasmique selon des mécanismes différents et la glycolyse qui subvient aux besoins énergétiques des pompes Na/K ATPase est entièrement confinée à la membrane cellulaire, loin des mitochondries, aboutissant à la formation de lactate. Elle est donc indépendante de la disponibilité en oxygène et son stimulus principal est le niveau d'activité des pompes membranaires, influencé entre autres par les stimulations adrénérgiques et insuliniques^{1,2}.

L'élimination du lactate est un processus très efficace qui aboutit à une demi-vie inférieure à 10 minutes et qui permet un maintien de la lactatémie à un niveau faible (0,5 à 1,5 mmol/L) dans des conditions physiologiques. Elle est assurée pour environ 20% par la néoglucogénèse hépatique au cours du cycle de Cori et par une consommation par oxydation pour les 80%

restant. Au total le foie joue un rôle majeur dans la clairance du lactate mais la baisse du débit hépatique n'altère ses capacités d'épuration qu'en deçà de valeurs de 20 à 25% du débit de base. Par contre, le seuil de saturation des systèmes enzymatiques est très élevé atteignant un plateau à partir d'une lactatémie supérieure à 5 mmol/L.

Une augmentation de la lactatémie témoigne donc toujours d'un déséquilibre entre production et élimination. Ainsi, en pratique, on observe une augmentation du lactate au cours de 2 circonstances principales :

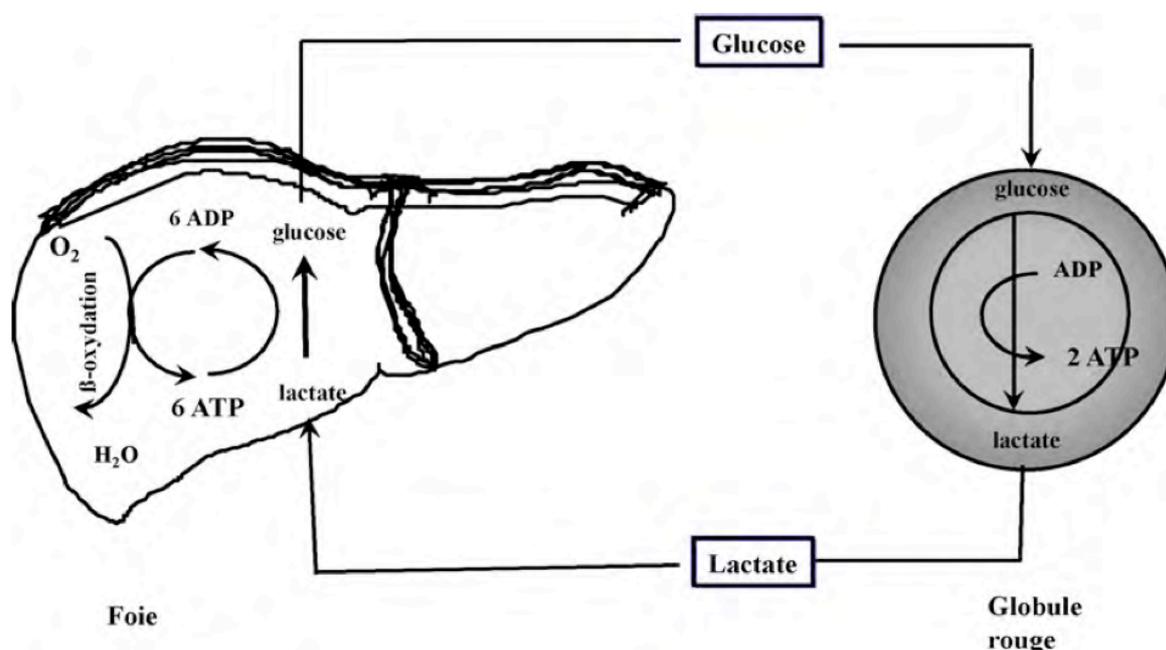
1. En cas d'hypoxie tissulaire puisque le blocage de l'utilisation du pyruvate va aboutir à une augmentation de la production de lactate
2. En cas d'emballement de la glycolyse sans qu'il existe pour autant une hypoxie tissulaire comme notamment au cours du sepsis¹.

Par contre, on peut observer aussi des lactatémies normales alors que le métabolisme du lactate est multiplié par 2 ou 3

Le lactate comme substrat énergétique

Certains organes comme le cerveau en cas d'ischémie, le muscle en cas d'exercice ou le cœur peuvent devenir des organes utilisateurs du lactate. Au sein même d'un organe, certaines zones peuvent produire du lactate, alors que d'autres vont au contraire en consommer. Ceci est possible grâce au recyclage du lactate par les cycles glucose-lactate de Cori (Figure 2).

Figure 2 : Le cycle de Cori Glucose – Lactate



Hyperlactatémie et sepsis

A la phase aiguë du choc septique, Levy et al³ ont retrouvé des rapports lactate/pyruvate élevés confirmant l'origine hypoxique de l'hyperlactatémie. Cependant, au cours du sepsis, l'hyperlactatémie n'est pas le seul fait d'une hypoxie⁴, elle est aussi le résultat de modifications métaboliques résultant à la fois d'une augmentation de sa production et d'une diminution de sa clairance¹.

Le sepsis est caractérisé par de fortes concentrations de catécholamines. Celles-ci jouent un rôle important dans l'accélération de la glycolyse en raison de la stimulation des pompes Na/K ATPase or celles-ci utilisent préférentiellement l'ATP issu de la glycolyse plutôt que celui issu de la phosphorylation oxydative. Ainsi la stimulation adrénérergique provoque une accélération de la glycolyse afin de fournir suffisamment d'ATP. Ce phénomène est responsable d'une hyperproduction de pyruvate et donc de lactate par loi d'action de masse⁵

Enfin, la clairance du lactate semble aussi diminuée dans le sepsis, comme l'ont montré Levraut et al⁶ en 1998.

Interprétation des hyperlactatémies

Le lactate est un métabolite physiologique dénué de toxicité. Sa place dans le métabolisme énergétique est complexe mais il est inexact de confondre hyperlactatémie et hypoxie tissulaire. En effet, couplé au pyruvate, il permet une collaboration énergétique entre les différents organes en apparaissant comme un substrat énergétique transitoire indispensable lors des situations critiques. Ainsi, les modifications des voies métaboliques conduisant à une surproduction de lactate doivent être considérées comme un phénomène d'adaptation métabolique et l'hyperlactatémie doit être perçue comme une réponse métabolique de l'organisme avec hiérarchisation des priorités énergétiques.

Introduction :

La concentration de lactate artériel est considérée comme un reflet des désordres métaboliques chez les patients de réanimation. Il existe un lien statistique entre la concentration de lactate et le développement d'un syndrome de défaillance multiviscérale ou le décès que ce soit chez des patients en choc septique⁷ ou dans le cadre de polytraumatismes⁸. Pour cette raison, les réanimateurs mesurent depuis longtemps les concentrations artérielles de lactate ($Lact_a$) et surveillent son évolution chez les patients en insuffisance circulatoire aiguë. Cette pratique est d'ailleurs maintenant recommandée pour le diagnostic des états de choc⁹, comme évaluation pronostique, mais aussi comme objectif thérapeutique grâce à la mesure de la clairance des lactates^{10,11}.

La concentration du lactate en sang veineux mêlé reflète la balance entre la production du lactate et son élimination. Comme il n'est pas facile, pour des raisons techniques, d'obtenir un prélèvement de sang veineux mêlé, les réanimateurs mesurent le lactate sur un prélèvement artériel comme substitut au prélèvement de sang veineux mêlé. Bien que Weil et al¹² aient montré en 1987 une bonne corrélation entre les concentrations de lactates veineux, qu'ils soient prélevés au niveau de l'artère pulmonaire ou au niveau de la veine cave supérieure, et les concentrations artérielles, d'autres auteurs ont rapportés une production de lactate par les poumons chez des patients septiques¹³ ou atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë¹⁴ à l'origine d'une différence significative entre le $Lact_a$ et le $Lact_{cv}$. De plus, parmi ceux qui ont récemment étudié la corrélation ou l'agrément entre les mesures de $Lact_a$ et la concentration de lactate dans le sang veineux cave supérieur ($Lact_{cv}$)¹⁵⁻¹⁹, aucun n'a étudié la performance du dosage du $Lact_{cv}$ et du calcul de sa clairance ($Lact_{cv}CL$) pour prédire le taux de $Lact_a$ ou sa clairance ($Lact_aCL$).

Au sein de notre unité de réanimation médico-chirurgicale, depuis plusieurs années, nous mesurons la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) en routine au moyen de

prélèvements sanguin au niveau cave supérieur chez nos patients en insuffisance circulatoire aigue et/ou en détresse respiratoire. Comme une grande partie de ces prélèvements veineux centraux sont effectués de manière concomitante avec les prélèvements artériels réalisés pour le dosage du lactate et analyse des gaz du sang, cela nous donne l'opportunité d'évaluer l'interchangeabilité entre les valeurs de $Lact_a$ et de $Lact_{cv}$

Le but de cette étude rétrospective était d'évaluer la performance du $Lact_{cv}$ et de sa clairance $Lact_{cv}CL$ pour prédire le niveau de $Lact_a$ ainsi que sa clairance $Lact_aCL$, respectivement, chez les patients de réanimation.

Matériel et méthode :

Nous avons obtenu l'accord de la commission d'éthique de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) pour la réalisation de cette étude qui ne nécessitait pas l'obtention d'un consentement. Cependant, tous les patients, ainsi que leurs familles, admis au sein de notre unité étaient informés de la réalisation d'études observationnelles utilisant les données relatives à leur hospitalisation et qu'ils avaient le droit de refuser d'y participer.

Patients

Au sein de notre unité de réanimation polyvalente, depuis plusieurs années, nous mesurons la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂) en routine, au moyen de prélèvements sanguin réalisés au niveau cave supérieur, chez nos patients en insuffisance circulatoire aigue et/ou en détresse respiratoire. Ces prélèvements sont analysés au moyen d'un oxymètre/analyseur de gaz du sang Rapidlab 865 (BAYER healthcare diagnostics division, Loos, France) qui affiche le pH, les pressions partielles en oxygène et dioxyde de carbone, la concentration plasmatique de sodium et mesure la saturation en oxygène de l'hémoglobine ainsi que la concentration de lactate. Les valeurs délivrées par l'analyseur pour la mesure du lactate vont de 0 à 30 mmol/L avec une déviation standard de 0,019 à 0,046 et une précision de 98 à 101%. Bien que la concentration de lactate soit automatiquement mesurée lors de l'analyse des gaz du sang réalisés sur sang veineux cave supérieur, jusqu'à maintenant, cette mesure n'était pas prise en considération pour les décisions thérapeutiques. L'appareil d'analyse est situé dans notre unité et quand un prélèvement est effectué, selon le protocole du service, les infirmières réalisent l'analyse sans délais. En utilisant le registre électronique de notre analyseur, nous avons pu identifier rétrospectivement les paires de gaz du sang artériels et veineux centraux effectués dans un intervalle de 30 minutes, pour un patient donné, entre

mars 2007 et décembre 2009. Les données cliniques, démographiques et biologiques des patients ont été récupérées à partir de leur dossier médical.

Recueil des données

Pour chaque patient nous avons recueilli l'âge, le sexe, le motif d'admission, le score IGS2²⁰, la cause de l'état de choc, la présence d'une infection pulmonaire ou d'un sepsis d'autre origine, la présence d'un SDRA²¹ ou d'une défaillance hépatique. Pour chaque paire Lact_a/Lact_{cv}, nous avons recueilli le statut respiratoire (ventilation invasive, non invasive ou spontanée), la température, la fréquence cardiaque et respiratoire, la pression artérielle moyenne ainsi que les pH, pCO₂, pO₂, SO₂, taux de lactate et natrémie artérielles et veineuses. Nous avons exclu les paires Lact_a/Lact_{cv} avec une différence de natrémie de plus de 10% considérant cette différence comme le reflet d'une erreur technique au moment du prélèvement.

Objectif

Le but de l'étude était d'étudier la performance de la mesure du Lact_{cv} pour prédire un taux de Lact_a supérieur à des seuils prédéterminés et la capacité pour sa clairance (Lact_{cv}CL) de détecter une Lact_aCL < 10% ou > 10%. Nous avons choisi les seuils de 2 et 4 mmol/L en raison de leur pertinence clinique. En effet, un taux de Lact_a supérieur à 2 mmol/L est souvent vu comme un marqueur d'hypoperfusion et un taux supérieur à 4 mmol/L est un marqueur de sévérité de l'insuffisance circulatoire^{22,23}.

Analyse des données

Nous avons mesuré la corrélation entre Lact_a et le Lact_{cv} par régression linéaire simple et calculé le biais moyen, les limites d'agrément et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Nous avons aussi évalué la capacité de $Lact_{cv}$ à prédire $Lact_a$ par le calcul des aires sous la courbe ROC (AUC)²⁴. Sensibilité et spécificité ont été calculées pour les meilleurs seuils de $Lact_{cv}$. Nous avons comparés les biais entre le $Lact_a$ et le $Lact_{cv}$ ainsi que les AUCs²⁵ pour certains sous groupes de patients, comme les patients avec ou sans SDRA mais aussi avec ou sans pneumopathie. Pour faire ces analyses statistiques sur l'ensemble des données recueillies en prenant en compte la corrélation intra patient, nous avons calculé le biais moyen, les limites d'agrément ainsi que les AUCs moyennes au moyen d'une technique de ré échantillonnage de type bootstrap²⁶ où l'unité de ré échantillonnage est le patient. Pour chaque analyse 1000 échantillons ont été « *bootstrappés* ». Les IC95% correspondent aux 2,5^{ième} et 97,5^{ième} percentiles des 1000 estimations.

Pour finir, parmi toutes les paires $Lact_a/Lact_{cv}$, nous avons identifié les paires successives mesurées chez un même malade dans un intervalle de 4 à 6 heures, et calculé la $Lact_{cv}CL$ et la $Lact_aCL$ selon les formules reportées dans la littérature^{27,28} ($LactCL = 100\% \times [Lactate\ initial - Lactate\ final] / Lactate\ initial$) pour calculer l'AUC de $Lact_{cv}CL$ pour détecter $Lact_aCL < 10\%$ ou $> 10\%$.

Calcul de l'effectif nécessaire

Nous avons fait l'hypothèse que l'AUC de $Lact_{cv}$ pour prédire un taux prédéfini de $Lact_a$ était entre 0,9 et 1. Pour un rapport de cas négatifs/positifs allant de 1 à 5, nous avons calculé qu'un nombre de 180 patients serait suffisant pour estimer l'AUC avec un intervalle de confiance à +/- 5% si seulement une paire était analysée pour chaque patient. Nous avons également voulu recueillir un nombre suffisant de paires $Lact_{cv}/Lact_a$ chez des patients en SDRA de façon à donner une puissance d'au moins 80% pour détecter une différence de 10% entre les AUCs des patients avec ou sans SDRA. En admettant l'hypothèse que la moitié des patients en SDRA auraient un $Lact_a$ supérieur à 2 mmol/L, nous avons calculé qu'au moins 162 paires $Lact_{cv}/Lact_a$ chez des patients en SDRA étaient nécessaires.

Les analyses des données ont été réalisées en utilisant les logiciels MedCalc® v 10.3.2.0 (Mariakerke, Belgique) et SAS (version 9.2 ; SAS institute Inc, Cary, NC). Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

Résultats :

Parmi les 696 paires $Lact_a/Lact_{cv}$ mesurées dans un intervalle de 30 minutes, 23 présentaient une différence entre la natrémie artérielle et veineuse de plus de 10% et ont été exclues de l'analyse. L'analyse a donc finalement porté sur 673 paires $Lact_a/Lact_{cv}$ mesurées chez 188 patients (Tableaux 1 & 2).

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

| | |
|---|-----------------------|
| Age (années) | 64,7 ± 13,9 |
| Sexe (Homme/Femme) | 128/60 (68%/38%) |
| IGS II | 55,7 ± 18,6 |
| Pas d'état de choc | 41 (22%) |
| Etat de choc septique | 117 (62%) |
| Etat de choc d'autre origine * | 30 (16%) |
| Sepsis sévère ou choc septique | 142 (76%) |
| Infection pulmonaire | 86 (46%) |
| Patient en SDRA | 40 (21%) |
| Insuffisance hépato-cellulaire (Aigue ou décompensation d'une insuffisance chronique) | 34 (18%) |
| Mode ventilatoire lors de la mesure de la première paire $Lact_{cv}/Lact_a$: | |
| Ventilation spontanée | 48 (25%) |
| Ventilation en volumes contrôlés | 133 (71%) |
| Ventilation en pression contrôlée | 7 (3%) |
| Nombres de paires $Lact_{cv}/Lact_a$ mesurées par patient | Médian = 3 (IQR :1-5) |
| Patients décédés en réanimation | 82 (43,4%) |

* : Choc hypovolémique (4), Choc hémorragique (2), Choc cardiogénique (13), Etat de choc post arrêt cardiaque (7), Etat de choc d'origine indéterminée (4).

IGS II : Indice de gravité simplifié ; SDRA :Syndrome de détresse respiratoire aigue

Tableau 2: Caractéristiques des 673 paires $Lact_{cv}/Lact_a$ analysées.

| | |
|--|------------------------|
| pH artériel | 7,32 ± 0,12 |
| pCO ₂ artérielle (mmHg) | 41 ± 13 |
| pO ₂ artérielle (mmHg) | 110 ± 62 |
| Saturation artérielle en O ₂ (%) | 95 ± 7 |
| Lactate artériel (mmol/L) | 3,2 ± 3,1 |
| pH veineux central | 7,28 ± 0,11 |
| pCO ₂ veineuse centrale (mmHg) | 46 ± 13 |
| pO ₂ veineuse centrale (mmHg) | 43 ± 10 |
| Saturation veineuse centrale en O ₂ (%) | 74 ± 11 |
| Lactate veineux central (mmol/L) | 3,2 ± 2,9 |
| Température corporelle (°C) | 36,9 ± 1,4 |
| Fréquence respiratoire (cycles/mn) | 23 ± 6,4 |
| Pression artérielle moyenne (mmHg) | 76 ± 15 |
| Fréquence cardiaque (battements/mn) | 101 ± 23 |
| Temps entre le prélèvement artériel et veineux (min) | -2.0 (IQR :-7,0 à 3.0) |

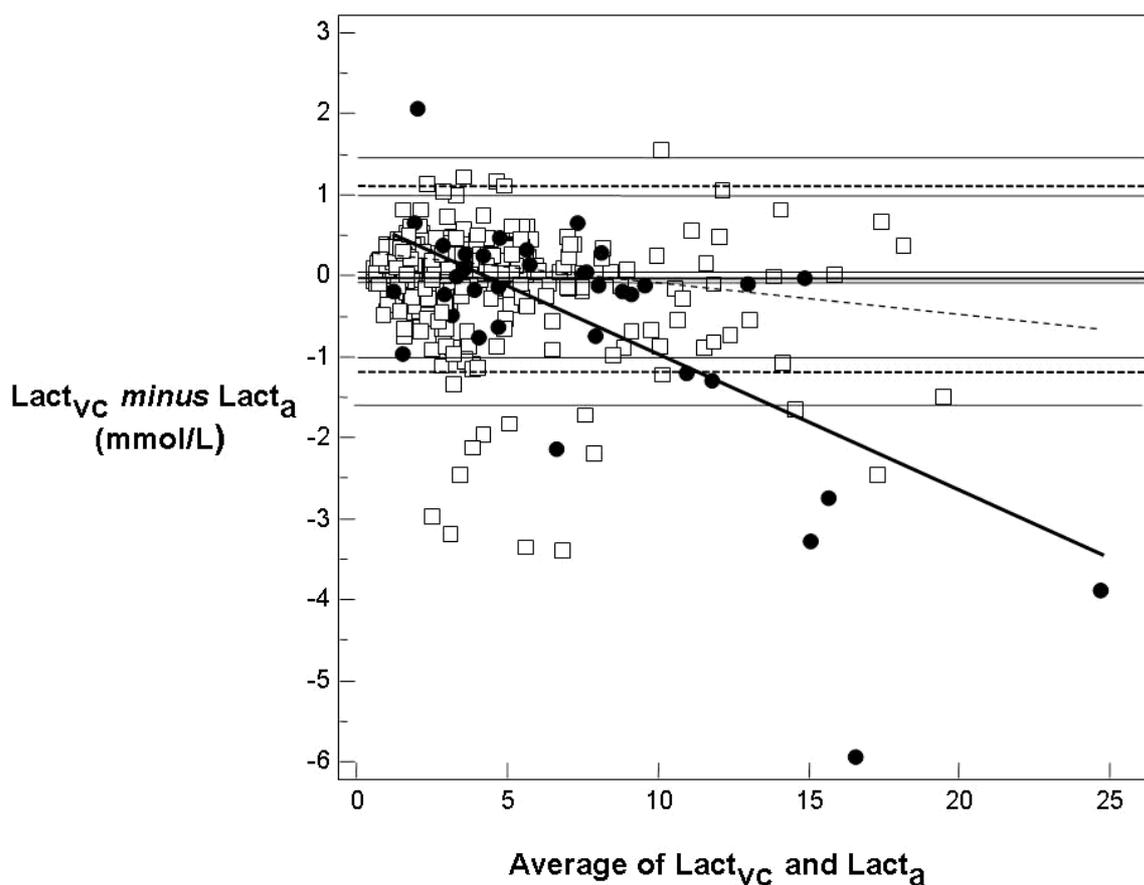
Pour la première paire $Lact_a/Lact_{cv}$ analysée chez chacun des 188 patients, le biais entre $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ était de $-0,07 \text{ mmol/L} \pm 0,68$ et les limites d'agrément de $-1,4$ (IC95% : $-1,6$ à $-1,3$) et $1,3$ (IC95% : $1,1$ à $1,4$). L'AUC de $Lact_{cv}$ pour prédire un $Lact_a$ au dessus de 2 mmol/L était de $0,98$ (IC95% : $0,95$ à $0,99$) avec $2,1 \text{ mmol/L}$ comme meilleure valeur seuil, permettant d'obtenir une sensibilité de 98% (IC95% : 94 à 100%) et une spécificité de 89% (IC95% : 80 à 95%). Pour prédire un $Lact_a$ au dessus de 4 mmol/L , l'AUC était de $0,97$ (IC95% : $0,94$ à $0,99$) avec $3,8 \text{ mmol/L}$ comme meilleure valeur seuil permettant d'obtenir une sensibilité de 90% (IC95% : 80 à 96%) et une spécificité de 98% (IC95% : 93 à 99%).

Pour l'ensemble des paires $Lact_a/Lact_{cv}$ analysées, les valeurs de $Lact_a$ variaient de $0,6$ à $26,6 \text{ mmol/L}$ et celles de $Lact_{cv}$ de $0,6$ à $22,8 \text{ mmol/L}$. Le biais moyen était de $-0,043 \text{ mmol/L}$ (IC95% : $-0,11$ à $0,003$), et les limites d'agrément de $-1,2$ (IC95% : $-1,7$ à $-1,0$) et $1,2$ (IC95% : $0,98$ à $1,5$) (Figure 3). Le biais exprimé en pourcentage de la moyenne de $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ était de $1,5\%$ (IC95% : -29% à 32%). Les 2 AUC de $Lact_{cv}$ pour prédire un $Lact_a$ au dessus de 2 mmol/L et de 4 mmol/L étaient respectivement de $0,98$ (IC95% : $0,97$ à $0,99$) et $0,98$ (IC95% : $0,96$ à $0,99$). La meilleure valeur seuil de $Lact_{cv}$ pour prédire un $Lact_a$ au dessus

de 2 mmol/L était de 2,1 mmol/L, permettant d'obtenir une sensibilité de 95% (IC95% :92 à 97%) et une spécificité de 93% (IC95% :90 à 96%), alors qu'une valeur seuil à 2 mmol/L était associée à une sensibilité de 97% et une spécificité de 90%. Pour prédire le Lact_a au dessus de 4 mmol/L, le meilleur seuil de Lact_{cv} était de 3,9 mmol/L, avec une sensibilité de 92% (IC95% :90 à 95%) et une spécificité de 98% (IC95% :97 à 99%). Avec une valeur seuil de 4 mmol/L, la sensibilité était de 90% et la spécificité de 99%.

On observait une tendance à une augmentation du biais pour les valeurs élevées de Lact_a (Figure 3), cet effet étant surtout dû aux patients présentant une décompensation aiguë d'une insuffisance hépato-cellulaire chronique. Cependant, chez ces patients (116 paires chez 34 patients), la capacité du Lact_{cv} à prédire un Lact_a supérieur aux seuils de 2 et 4 mmol/L était toujours bonne avec, respectivement, des AUCs à 0,97(IC95% :0,92 à 0,99) et 0,99(IC95% : 0,97 à 1).

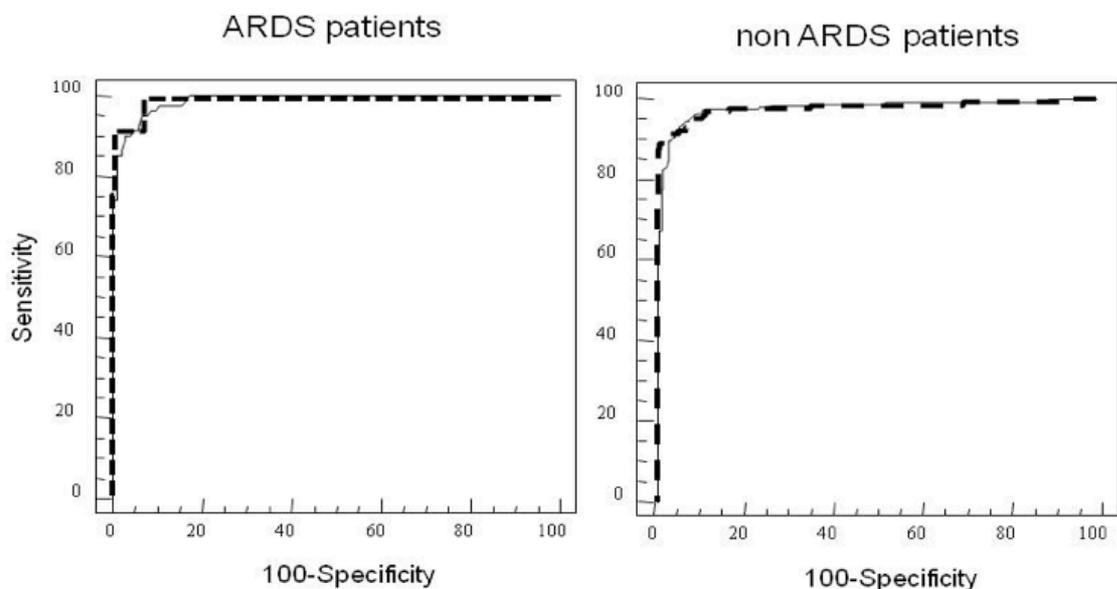
Figure 3 : Agrément entre $Lact_{cv}$ et $Lact_a$



● 86 paires $Lact_{cv}/Lact_a$ mesurées chez 19 patients cirrhotiques avec décompensation aiguë d'insuffisance hépato-cellulaire. La ligne continue représente la droite de régression entre la moyenne et la différence de $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ chez ces patients. □ 576 paires $Lact_{cv}/Lact_a$ mesurées chez 167 patients restant. La ligne discontinue représente la droite de régression entre la moyenne et la différence le $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ chez ces patients.

Le biais ainsi que la performance de $Lact_{cv}$ pour prédire $Lact_a$ étaient très similaires que ce soit chez les patients en SDRA (185 paires) ou non (488 paires). En effet, les biais étaient respectivement de 0,021 et de -0,065 mmol/L chez les patients en SDRA et sans SDRA ($p=0,13$); les AUC de $Lact_{cv}$ pour détecter $Lact_a$ supérieur à 2 mmol/L étaient de 0,99 (IC95%: 0,98 à 1) et 0,98 (IC95%: 0,97 à 0,99) ($p=0,39$), et de 0,99 (IC95%: 0,98 à 1) et 0,98 (IC95%: 0,95 à 0,99) ($p=0,32$) pour détecter $Lact_a$ supérieur à 4mmol/L (Figure 4). Des résultats similaires étaient obtenus en comparant les patients avec ou sans infection pulmonaire.

Figure 4: Courbes ROC de $Lact_{cv}$ pour détecter différents seuils de $Lact_a$ chez les patients avec ou sans SDRA.



Ligne continue: Courbe ROC pour le seuil de 2 mmol/L
Ligne en pointillés: Courbe ROC pour le seuil de 4 mmol/L

Comme nous pouvons le voir sur la droite de régression, la concentration de $Lact_{cv}$ était fortement corrélée au $Lact_a$ ($r^2 = 0,97$; $p < 0,0001$) (Annexe 1) et sa capacité à prédire $Lact_a$ au dessus de seuils autres que 2 et 4 mmol/L est toujours aussi bonne.

Les résultats obtenus ci dessus sont similaires que ce soit quand on examine les patients en choc septique, ou bien les patients en choc cardiogénique, en choc d'autre origine ou sans état de choc (Tableau 3).

Tableau 3: Biais entre $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ ainsi que la capacité de $Lact_{cv}$ à prédire $Lact_a$ au sein de différents sous groupes de patients.

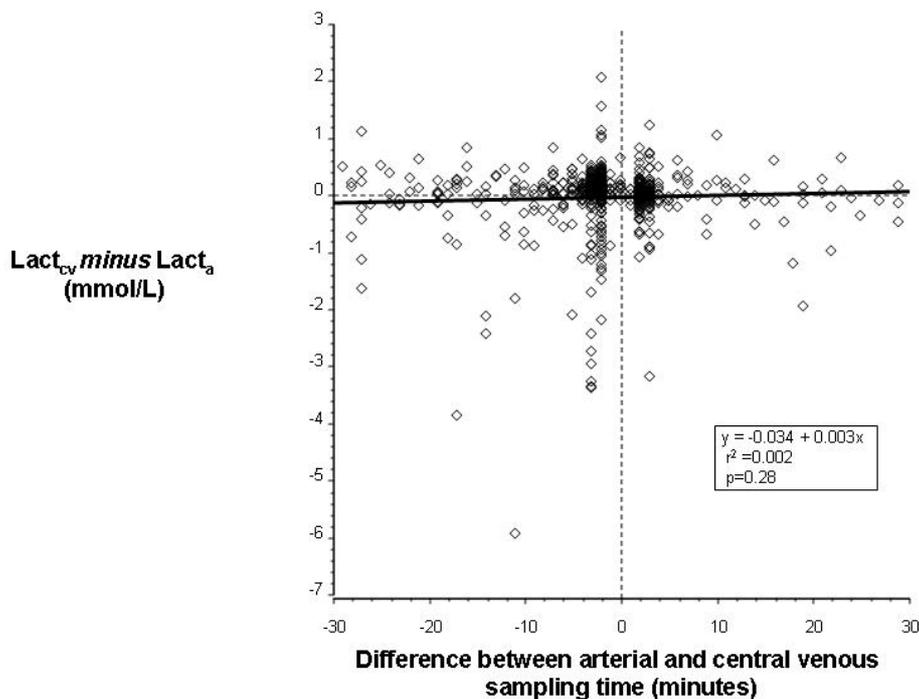
| | Choc Septique | Choc Cardiogénique | Choc d'autre origine | Pas d'état de choc |
|---|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Nombre de patients par groupe | 117 | 13 | 17 | 41 |
| Nombre de paires $Lact_{cv}/Lact_a$ mesurées par groupe | 457 | 34 | 37 | 145 |
| Biais entre $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ (95%CI), $mmol/L$ * | -0.048 (-0.13 to -0.001) | -0.129 (-0.32 to -0.02) | -0.007 (-0.17 to -0.006) | -0.012 (-0.20 to -0.05) |
| Limites inférieures de l'agrément (95%CI), $mmol/L$ | -1.32 (-1.99 to -1.07) | -1.67 (-2.40 to -1.30) | -1.009 (-1.34 to -0.82) | -0.91 (-1.99 to -0,62) |
| Limites supérieures de l'agrément (95%CI), $mmol/L$ | 1.23 (1.04 to 1.71) | 1.41 (1.20 to 1.84) | 0.87 (0.72 to 1.07) | 0.88 (0.65 to 1.63) |
| Performance de $Lact_{cv}$ pour détecter $Lact_a$ supérieur à 2 $mmol/L$: | | | | |
| AUC (95%CI)** | 0.98 (0.96 to 0.99) | 0.98 (0.92 to 1) | 0.99 (0.97 to 1) | 0.99 (0.98 to 0.999) |
| Meilleure valeur seuil de $Lact_{cv}$, $mmol/L$ | 2.15 | 1.93 | 2.37 | 1.99 |
| Sensibilité (95%CI), % | 91 (87 to 95) | 100 (78 to 100) | 93 (76 to 99) | 96 (86 to 99) |
| Spécificité (95%CI), % | 96 (92 to 98) | 89 (67 to 98) | 100 (69 to 100) | 97 (91 to 99) |
| Sensibilité pour $Lact_{cv}=2mmol/L$ (95%CI), % | 96 (93 to 98) | 93 (68 to 99) | 100 (87 to 100) | 94 (83 to 99) |
| Spécificité pour $Lact_{cv}=2mmol/L$ (95%CI), % | 87 (81 to 91) | 89 (69 to 98) | 90 (56 to 98) | 97 (91 to 99) |
| Performance de $Lact_{cv}$ pour détecter $Lact_a$ supérieur à 4 $mmol/L$: | | | | |
| AUC (95%CI) | 0.97 (0.95-0.99) | 1 (1-1) | 0.99 (0.96-1) | 1 (1-1) |
| Meilleure valeur seuil de $Lact_{cv}$, $mmol/L$ | 3.94 | 4 | 2.75 | 4.08 |
| Sensibilité (95%CI), % | 90 (83 to 95) | 100 (63 to 100) | 100 (79 to 100) | 100 (83 to 100) |
| Spécificité (95%CI), % | 98 (96 to 99) | 100 (87 to 100) | 90 (70 to 99) | 100 (97 to 100) |
| Sensibilité pour $Lact_{cv}=4mmol/L$ (95%CI), % | 89 (82 to 94) | 100 (63 to 100) | 88 (62 to 98) | 100 (83 to 100) |
| Spécificité pour $Lact_{cv}=4mmol/L$ (95%CI), % | 98 (96 to 99) | 100 (87 to 100) | 100 (84 to 100) | 100 (97 to 100) |

*: Pas de différence entre les groupes

** : Toutes les comparaisons entre les AUCs sont non significatives ($p>0.3$)

Dans l'intervalle de temps choisi entre le prélèvement veineux central et le prélèvement artériel pour la sélection des patients (délai < 30 minutes), le biais entre $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ n'était pas influencé par le délai entre les 2 prélèvements (Figure 4).

Figure 4: Corrélation entre le biais $Lact_{cv}/Lact_a$ et le délai entre les 2 prélèvements.



Parmi l'ensemble des paires $Lact_a/Lact_{cv}$ analysées, 171 couples de paires mesurées dans un intervalle de 4 à 6 heures chez un même patient ont été identifiées. Les AUC de $Lact_{cv}CL$ pour détecter $Lact_aCL < 10\%$ ou $> 10\%$ étaient respectivement de 0,93 (IC95% : 0,87 à 0,98) et 0,94 (IC95% : 0,89 à 0,98).

Discussion :

Les résultats de cette étude rétrospective sont similaires à ceux de Middleton et al¹⁵ qui ont pour la première fois démontré le bon agrément entre les mesures de lactate prélevés en territoire cave supérieur ou en artériel. Nous avons par ailleurs montré que le Lact_{cv} peut être utilisé à la place de Lact_a pour détecter des concentrations de Lactate supérieures à 2 ou 4 mmol/L, mais aussi que Lact_aCL peut être estimée par la Lact_{cv}CL.

Plusieurs études ont montré que le poumon peut être à l'origine d'une production significative de lactate en cas de SDRA ou de ALI (Acute lung injury)^{13,14} et que le Lact_a peut donc être légèrement différent du taux mesuré en sang veineux mêlé. Cependant, cette différence est souvent trop faible pour influencer la décision clinique. Que l'inflammation pulmonaire ou systémique soit la cause de la production de lactate par le poumon en cas de SDRA, question qui est toujours débattue²⁹, nos résultats montrent qu'en pratique, le biais entre la mesure de lactate effectué sur un prélèvement veineux cave supérieur et un prélèvement d'origine artériel n'est pas influencé par la présence d'un SDRA ou d'une pneumopathie.

Dans notre étude, le biais entre Lact_a et Lact_{cv} est très proche de 0 comme d'autres l'ont rapporté chez l'animal¹⁷ ou chez l'homme^{15,16}. Cependant, il convient de souligner que la méthode de Bland et Altman s'applique en cas de comparaison de différentes méthodes qui mesurent la même variable, ce qui n'était pas le cas dans notre étude. Ainsi, il apparaît clairement que le biais d'1,5% (-29 – 32%) entre Lact_a et Lact_{cv} ne peut être entièrement expliqué par la variabilité intrinsèque de notre analyseur de gaz du sang. Les concentrations Lact_a et Lact_{cv} ne sont en général pas identiques puisqu'elles représentent la balance entre production et clairance des lactates en provenance des différentes régions de l'organisme : Lact_{cv} n'est pas égale à la concentration de lactate au niveau de la veine cave inférieure, pas plus que la concentration de lactate dans l'artère pulmonaire n'est égale au Lactate artériel¹⁹.

A ce sujet, nos résultats montrent que parfois le $Lact_{cv}$ peut sous estimer $Lact_a$ de telle manière qu'il pourrait être perçu comme non pertinent en clinique (Figure 4). Comme nous le montrons sur la figure 3, il s'agit le plus souvent de patients atteints d'une décompensation d'une insuffisance hépato cellulaire avec des taux élevés de lactate. Ceci peut être expliqué soit par une surproduction de lactate par les poumons³⁰, soit par une surproduction d'origine hépato splanchnique se drainant dans la veine cave inférieure et non détectée par les prélèvements de veine cave supérieure. Cependant, nos résultats montrent que cette différence potentielle entre $Lact_a$ et $Lact_{cv}$ chez ces patients ne minimise pas la pertinence des mesures de $Lact_{cv}$ pour estimer $Lact_a$.

Finalement, au vu des très bonnes AUC décrivant la capacité de $Lact_{cv}$ à détecter $Lact_a$ ou $Lact_{aCL}$ au dessus de seuils déterminés, que ce soit sur toutes les paires analysées ou en ne prenant en compte que la première paire par patient, $Lact_{cv}$ et $Lact_a$ peuvent être vus comme interchangeables en pratique clinique.

Limites

Comme il a été montré récemment chez l'animal¹⁷, $Lact_{cv}$ pourrait être un mauvais reflet de $Lact_a$ en cas d'hémorragies incontrôlées. Comme notre population ne comprenait que 4 patients en état de choc hémorragique, ceci n'a pas pu être examiné dans notre étude.

Comme dans les précédentes publications sur le sujet, nous n'avons pas corrigé la mesure du lactate par la température. Cependant, comme nous ne l'avons fait ni pour les prélèvements veineux centraux ni pour les prélèvements artériels, il paraît improbable que cela ait pu biaiser nos résultats.

La limitation majeure de notre étude est son caractère rétrospectif. Cependant, nous pensons peu probable que cela ait pu biaiser de façon importante nos résultats. En effet : 1) Les patients, et leurs prélèvements respectifs, n'ont été sélectionnés que sur le seul critère de la présence d'un prélèvement veineux central et d'un prélèvement artériel dans un délai de 30

minutes ; comme dans notre réanimation les prélèvements centraux sont effectués chez des patients en insuffisance circulatoire aigue, le seul biais de sélection aurait été de sélectionner les patients les plus graves (c'est à dire ceux nécessitant les prélèvements de lactate et de ScvO₂ les plus fréquents) ; 2) Nous avons montré que dans l'intervalle de temps de 30 minutes, le délai entre les 2 prélèvements n'influence pas le biais entre Lact_a et Lact_{cv} ; 3) La bonne performance de Lact_{cv} pour estimer Lact_a est aussi retrouvée lorsqu'on ne sélectionne que la première paire par patient ; 4) Dans les études ayant étudié la corrélation entre les 2 sites de prélèvement, la corrélation était aussi bonne que celle que nous retrouvons¹² ; 5) Les limites d'agrément étaient encore plus étroites dans la seule étude prospective conduite jusqu'à ce jour chez des patients de réanimation¹⁵. Pour toutes ces raisons, cela nous paraît peu probable qu'une étude prospective puisse révéler des résultats différents. De plus, au vu de la très bonne précision de Lact_{cv} pour prédire Lact_a retrouvée dans l'étude prospective de Middleton et al, nous pourrions même nous attendre à une performance encore meilleure de Lact_{cv} pour prédire Lact_a que celle que nous avons trouvé, et qui est déjà suffisante pour la pratique clinique, si nous l'avions évalué de manière prospective.

Les gaz du sang artériels sont les examens de laboratoire les plus fréquemment prescrits en réanimation et peuvent être responsables de près de 40% du volume sanguin prélevé³¹. Dans le but de fournir un accès facile pour la réalisation de ces prélèvements sanguins multiples, les réanimateurs ont pris l'habitude d'insérer un cathéter artériel qui permet également une mesure continue de la pression artérielle³². Cependant, d'une part cela favorise anémie et transfusions sanguines qui sont des facteurs de risque indépendants de mortalité^{33,34} et d'autre part, cette pratique peut mener à de nombreuses complications dont les plus sévères sont rapportées avec une fréquence de près de 1% parmi les 8 millions et 2,5 millions de cathéters artériel placés respectivement dans les réanimations américaines et européennes chaque année³⁵.

La mesure de la ScvO₂ est maintenant reconnue comme utile dans la gestion des patients en insuffisance circulatoire aigue et les recommandations récentes suggèrent que sa mesure peut

se faire soit de façon intermittente soit de façon continue³⁶. Si l'on choisit de mesurer la ScvO₂ de façon intermittente au moyen de prélèvements sanguins, au lieu d'une mesure continue par fibre optique, à des fins de réduction des coûts par exemple, nos résultats additionnés à d'autres suggèrent que l'analyse du sang veineux central pourrait remplacer celle du sang artériel. En effet : 1) Nous avons montré que Lact_{cv} peut remplacer Lact_a en pratique clinique ; 2) Middleton et al ont montré que les valeurs de pH, bicarbonates et *base excess* prélevés en sang veineux central sont des substituts acceptables des valeurs provenant d'un prélèvement artériel ; 3) Le monitoring par oxymétrie pulsée peut être utilisé pour détecter les hypoxémies³⁷ ou pour la gestion de l'oxygénation des patients en SDRA³⁸ ; et 4) Malinoski et al ont montré que la pression partielle en dioxyde de carbone veineuse centrale peut être utilisée pour exclure l'existence d'une acidose respiratoire³⁹.

Enfin, Lakhal et al⁴⁰ ont montré que la mesure non invasive de la pression artérielle fondée sur l'oscillométrie a un bon pouvoir discriminant pour identifier les patients hypotendus et dépister les variations tensionnelles chez les patients de réanimation. Ce pouvoir discriminant pourrait même être encore meilleur à l'avenir grâce aux nouveaux dispositifs non invasifs de mesure continue de la pression artérielle⁴¹. Par conséquent, à partir de tous ces résultats, on pourrait imaginer que beaucoup de patients de réanimation puissent être pris en charge sans cannulation artérielle systématique. Il est pour l'instant prématuré de l'affirmer, mais cela mériterait la réalisation d'essais prospectifs randomisés. En attendant, comme la ScvO₂ et la clairance des lactates sont probablement deux paramètres physiologiques complémentaires pour guider la thérapeutique des patients en état de choc^{42,43}, notre étude montre que ces deux paramètres peuvent être mesurés et suivis par les mêmes prélèvements de sang veineux cave supérieur.

Conclusion:

En conclusion, nos résultats montrent que $Lact_{cv}$, mesuré sur un prélèvement réalisé via un cathéter veineux central, est très proche de $Lact_a$, prélevé dans un intervalle de 30 minutes, et peut donc être utilisé en pratique clinique pour détecter les hyperlactatémies ainsi que pour estimer la clairance des lactates chez les patients de réanimation en insuffisance circulatoire et/ou respiratoire aiguë.

Suite à cette étude, et compte tenu de l'utilité reconnue de la mesure du taux de lactate que ce soit à l'admission ou pour le suivi des états de choc^{42,43}, il serait donc intéressant de confirmer de façon prospective et multicentrique l'interchangeabilité des mesures de lactate veineux central et artériel. A l'occasion d'une étude de cohorte prospective multicentrique non interventionnelle sur l'incidence et l'impact pronostique d'une saturation veineuse cave supérieure basse chez les patients de réanimation en insuffisance circulatoire aiguë, il nous a donné la possibilité de confirmer nos données. Cette étude est en cours depuis le 14 Juin 2011 au sein du réseau CRICS (Clinical research in intensive care and sepsis) et de l'ARCO (association des réanimateurs du centre-ouest) et l'interchangeabilité des lactates constitue une étude ancillaire. Une autre étude ancillaire consiste également à évaluer la capacité d'un prélèvement veineux central à estimer les pressions artérielles partielles en O₂ et CO₂ (P_{vcO_2}) à partir de la saturation pulsée en oxygène et de la pression partielle en CO₂ de l'air expiré ($EtCO_2$). Cette étude devrait permettre de confirmer, chez des patients en insuffisance circulatoire aiguë, les résultats de Malinoski et al³⁹ qui a montré chez des traumatisés ventilés mécaniquement une bonne corrélation ($r=0,88$) entre $PaCO_2$ et P_{vcCO_2} et une aire sous la courbe ROC à 0,95 pour détecter une $PaCO_2$ supérieurs à 50 mmHg avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 84%. De plus, l'aide de l' $EtCO_2$ et de la $ScVO_2$, monitorés lors de l'étude en cours, devrait encore améliorer la capacité de la pression veineuse en CO₂ à prédire la $PaCO_2$. En effet, un des déterminants principal du gradient entre P_{vcCO_2} et $PaCO_2$ étant

le débit cardiaque⁴⁴, la SvcO2 et l'EtCO2 qui sont des reflets indirect du débit cardiaque^{45,46} ne peuvent qu'améliorer cette capacité de prédiction.

Enfin, une fois ces résultats validés de façon prospective, nous pourrons alors réaliser une étude prospective randomisée visant à comparer 2 stratégies de réanimation à la phase initiale des états de choc, avec ou sans cannulation artérielle systématique et ainsi aboutir à une prise en charge moins invasive de nos patients.

Bibliographie :

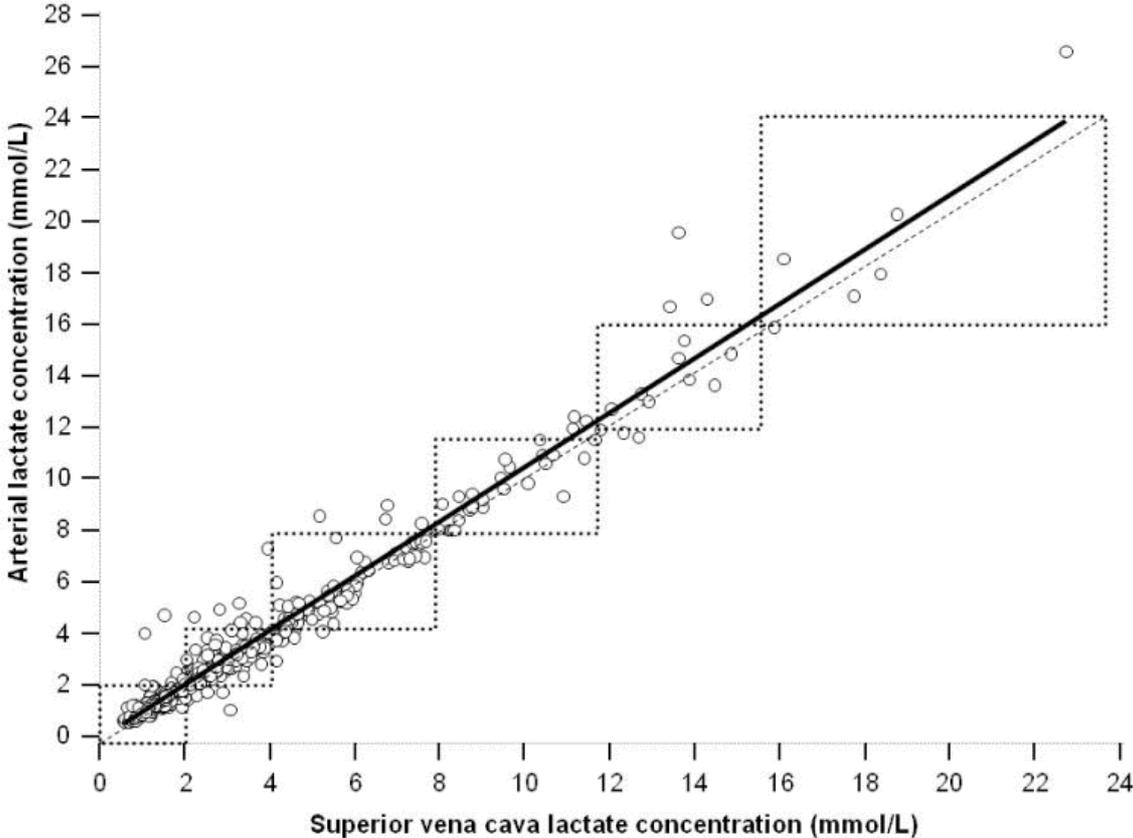
1. James, J. H., Luchette, F. A., McCarter, F. D. & Fischer, J. E. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* **354**, 505–508 (1999).
2. Gladden, L. B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol (Lond)* **558**, 5–30 (2004).
3. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. **28**, 114–119 (2000).
4. Role of tissue hypoxia as the mechanism of lactic acidosis during E. coli endotoxemia. **72**, 1895–1901 (1992).
5. Levy, B., Gibot, S., Franck, P., Cravoisy, A. & Bollaert, P.-E. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* **365**, 871–875 (2005).
6. Levraut, J. *et al.* Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* **157**, 1021–1026 (1998).
7. Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R. J. & Vincent, J. L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* **171**, 221–226 (1996).
8. Manikis, P., Jankowski, S., Zhang, H., Kahn, R. J. & Vincent, J. L. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* **13**, 619–622 (1995).
9. Antonelli, M. *et al.* Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med* **33**, 575–590 (2007).
10. Nguyen, H. B. *et al.* Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. *Crit Care Med* **32**, 1637–1642 (2004).
11. Jansen, T. C. *et al.* Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **182**, 752–761 (2010).
12. Weil, M. H., Michaels, S. & Rackow, E. C. Comparison of blood lactate concentrations in central venous, pulmonary artery, and arterial blood. *Crit Care Med* **15**, 489–490 (1987).
13. Bellomo, R., Kellum, J. A. & Pinsky, M. R. Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia. *Chest* **110**, 198–204 (1996).
14. de Backer, D., CRETEUR, J., Zhang, H., NORRENBERG, M. & Vincent, J.-L. Lactate Production by the Lungs in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 1099–

- 1104 (1997).
15. Middleton, P., Kelly, A.-M., Brown, J. & Robertson, M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emerg Med J* **23**, 622–624 (2006).
 16. Nascente, A. P. M. *et al.* Comparison of lactate values obtained from different sites and their clinical significance in patients with severe sepsis. *Sao Paulo Med J* **129**, 11–16 (2011).
 17. Theusinger, O. M. *et al.* Mismatch of arterial and central venous blood gas analysis during haemorrhage. *Eur J Anaesthesiol* **27**, 890–896 (2010).
 18. Pattharanitima, P. *et al.* Correlation of arterial, central venous and capillary lactate levels in septic shock patients. *J Med Assoc Thai* **94 Suppl 1**, S175–80 (2011).
 19. Kopterides, P. *et al.* Venous oxygen saturation and lactate gradient from superior vena cava to pulmonary artery in patients with septic shock. *Shock* **31**, 561–567 (2009).
 20. Le Gall, J. R., Lemeshow, S. & Saulnier, F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **270**, 2957–2963 (1993).
 21. Bernard, G. R. *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* **149**, 818–824 (1994).
 22. Rivers, E. *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **345**, 1368–1377 (2001).
 23. Mikkelsen, M. E. *et al.* Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock*. *Crit Care Med* **37**, 1670–1677 (2009).
 24. Hanley, J. A. & McNeil, B. J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* **143**, 29–36 (1982).
 25. Hanley, J. A. & McNeil, B. J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* **148**, 839–843 (1983).
 26. Henderson, A. R. The bootstrap: a technique for data-driven statistics. Using computer-intensive analyses to explore experimental data. *Clin. Chim. Acta* **359**, 1–26 (2005).
 27. Nguyen, H. B. *et al.* Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)* **7**, 6 (2010).
 28. Jones, A. E. *et al.* Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* **303**, 739–746 (2010).
 29. Bakker, J. & Jansen, T. C. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med* **33**,

- 1863–1865 (2007).
30. Walsh, T. S. Hyperlactatemia and Pulmonary Lactate Production in Patients With Fulminant Hepatic Failure. *Chest* **116**, 471–476 (1999).
 31. Fowler, R. A. & Berenson, M. Blood conservation in the intensive care unit. *Crit Care Med* **31**, S715–20 (2003).
 32. Pieracci, F. M., Biffi, W. L. & Moore, E. E. Current Concepts in Resuscitation. *Journal of intensive care medicine* (2011).doi:10.1177/0885066610394318
 33. Corwin, H. L. *et al.* The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill- Current clinical practice in the United States *. *Crit Care Med* **32**, 39–52 (2004).
 34. Vincent, J.-L. *et al.* Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* **288**, 1499–1507 (2002).
 35. Scheer, B., Perel, A. & Pfeiffer, U. J. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* **6**, 199–204 (2002).
 36. Jubran, A. Pulse oximetry. *Intensive Care Med* **30**, 2017–2020 (2004).
 37. van de Louw, A. *et al.* Accuracy of pulse oximetry in the intensive care unit. *Intensive Care Med* **27**, 1606–1613 (2001).
 38. Rice, T. W. *et al.* Comparison of the SpO₂/FIO₂ Ratio and the PaO₂/FIO₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest* **132**, 410–417 (2007).
 39. Malinoski, D. J., Todd, S. R., Slone, S., Mullins, R. J. & Schreiber, M. A. Correlation of central venous and arterial blood gas measurements in mechanically ventilated trauma patients. *Arch Surg* **140**, 1122–1125 (2005).
 40. Lakhal, K. *et al.* Tracking hypotension and dynamic changes in arterial blood pressure with brachial cuff measurements. *Anesth Analg* **109**, 494–501 (2009).
 41. Jeleazcov, C. *et al.* Precision and accuracy of a new device (CNAPTM) for continuous non-invasive arterial pressure monitoring: assessment during general anaesthesia. *Br J Anaesth* **105**, 264–272 (2010).
 42. Jones, A. E. Point: Should Lactate Clearance Be Substituted for Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Severe Sepsis and Septic Shock Therapy? Yes. *Chest* **140**, 1406–1408 (2011).
 43. Rivers, E. P., Elkin, R. & Cannon, C. M. Counterpoint: Should Lactate Clearance Be Substituted for Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Severe Sepsis and Septic Shock Therapy? No. *Chest* **140**, 1408–1413 (2011).
 44. Teboul, J.-L., Mercat, A., Lenique, F., Berton, C. & Richard, C. Value of the venous-arterial PCO₂ gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Crit Care Med* **26**, 1007–1010 (1998).

45. Blasco, V. *et al.* [Venous oximetry: physiology and therapeutic implications]. *Ann Fr Anesth Reanim* **27**, 74–82 (2008).
46. Isserles, S. A. & Breen, P. H. Can changes in end-tidal PCO₂ measure changes in cardiac output? *Anesth Analg* **73**, 808–814 (1991).

Annexe 1 : Corrélation entre $Lact_{cv}$ et $Lact_a$.



Annexe 2 : Communications en lien avec cette étude.

1. Poster lors du congrès de la SRLF en 2009

Saint Etienne C, Reminiac F, Benzekri-Lefevre D et al. Lactate veineux central et artériel : interchangeables ? Réanimation 2009 ;18S:S152 [abstract]

2. Article en Anglais « In-Press ». Anesthesia and Analgesia

Accepté pour publication en Avril 2012 :

Abstract :

Background: In critically ill patients, arterial blood lactate concentration ($Lact_a$) and $Lact_a$ clearance are used for the diagnosis of shock, for prognosis assessment, and to guide therapy. In the recent years, central venous oxygen saturation (ScvO₂), a surrogate for mixed venous blood saturation, either measured by fiberoptic catheters or from central venous blood samples, was used in shock to estimate the global balance between oxygen delivery and consumption. When central venous blood is drawn for ScvO₂ measurement, it also could be used to measure central venous lactate concentration ($Lact_{cv}$). The aim of this study was to evaluate the utility of $Lact_{cv}$ and $Lact_{cv}$ clearance as predictors of $Lact_a$ and $Lact_a$ clearance, respectively, in critically ill patients.

Methods: This retrospective study was performed in an intensive care unit of a regional and teaching hospital. Using the electronic registry of our blood gas analyzer from March 2007 to December 2009 we identified patients with circulatory or respiratory failure who had pairs of $Lact_{cv}$ and $Lact_a$ obtained within a 30-minute interval. To assess the utility of $Lact_{cv}$ as a predictor of $Lact_a$ above 2 and 4 mmol/L, we calculated the area under ROC curves (AUC) for these thresholds. We also calculated AUC of $Lact_{cv}$ clearance to detect a $Lact_a$ clearance <10% or >10%.

Results : 673 $Lact_{cv}/Lact_a$ pairs in 188 patients were analyzed. AUC of $Lact_{cv}$ to predict a $Lact_a$ above 2 and 4 mmol/L was 0.98 (95% confidence interval [CI]: 0.97 to 0.99) and 0.98 (95% CI: 0.96 to 0.99), respectively. $Lact_{cv}$ with the cut-off value of 2 mmol/L can predict a $Lact_a$ above 2 mmol/L with sensitivity > 92% and specificity >90%. AUC for $Lact_{cv}$ clearance to detect a $Lact_a$ clearance <10% or >10% was 0.93 or 0.94, respectively.

Conclusion: $Lact_{cv}$ and $Lact_a$ collected within a 30 minutes range are interchangeable for clinical practice.