

Faculté de médecine et médecine dentaire

Les déterminants de l'hyperlactatémie au décours d'une intervention neurochirurgicale électorale nécessitant une admission aux soins intensifs

Auteur: LEQUY Catherine
Promoteur: Docteur Xavier Wittebole
Lecteurs: Professeur Philippe Hantson – Docteur Patrice Finet
Année académique 2019-2020
Master (180) en médecine, à finalité spécialisée

Résumé (FR)

L'hyperlactatémie est une accumulation dans le sang de lactate issu du pyruvate. Cette élévation peut résulter de multiples causes, que ce soit des causes métaboliques (aérobie ou anaérobie), médicamenteuses, toxiques et parfois congénitales.

L'objectif de cette étude sera de comprendre l'origine et la cause d'une élévation de lactate chez des patients hospitalisés aux soins intensifs suite à une chirurgie élective de tumeur cérébrale.

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 200 patients, plus de 18 ans, admis au service des soins intensifs des Cliniques Universitaires Saint-Luc (Bruxelles) suite à une intervention neurochirurgicale élective de tumeurs cérébrales de janvier 2016 jusqu'à juin 2017.

L'analyse portera sur différents déterminants (Propofol, Solumédrol, âge, poids, BMI, HTA, glycémie, Mannitol, temps opératoire). La recherche concernant les données de patients a été réalisée à partir des programmes Médical Explorer et Qcare, à l'aide de leur numéro administratif. Ensuite, ces données ont été encodées de manière anonyme dans un tableau Excel et ont été transformées en format long aux fins d'analyses statistiques.

Dans notre base de données, 200 patients (55% des femmes, 45% des hommes) ont été inclus, 30 présentaient une hyperlactatémie avec une moyenne de 1.73 ± 1.6 . Les analyses statistiques montrent que le Solumédrol (OR ajusté (IC à 95%) : 3,41 (1,56-7,46) ; $p=0,002$) et le temps opératoire (OR ajusté (IC 95%) : 1,003 (1,001-1,009) ; $p=0,016$) sont des facteurs de risque significatifs quant à la majoration du lactate en post- opératoire.

L'étude n'a pas permis de démontrer une corrélation significative entre le Propofol et l'hyperlactatémie.

Bien qu'il n'y ait pas encore de données dans la littérature scientifique quant à l'influence du Solumédrol et du temps opératoire, cette étude a permis d'évaluer avec succès des facteurs de risque influençant le taux de lactate à l'admission des soins intensifs suite à une intervention neurochirurgicale élective de manière rétrospective.

Abstract (EN)

Hyperlactatemia is accumulation in the blood of lactate from pyruvate. This increase can result from multiple causes, i.e. metabolic (aerobic or anaerobic), medicinal, toxic and congenital causes.

The objective of this study is to understand the origin and cause of an elevation of lactate from patients hospitalized in intensive care after an elective brain tumour surgery.

This is a retrospective study including 200 patients, older than 18 years, admitted in the intensive care service of the University Hospital Saint-Luc (Brussels) after an elective neurosurgical intervention of brain tumours from January 2016 to June 2017. The analysis focusses on different determinants, i.e. Propofol, Solumedrol, age, weight, BMI, HTA, blood sugar, Mannitol and operating time. The patients data was obtained from the Medical Explorer and Qcare programs, using their administrative number. This data was then encoded in Excel and transformed into long format for the purpose of statistical analyses.

In the database, 200 patients (55% women, 45% men) were examined where 30 patients had hyperlactatemia with an average value of 1.73 ± 1.6 . The statistical analysis shows that Solumedrol (adjusted OR (95% CI): 3.41 (1.56-7.46); $p = 0.002$) and the operating time (adjusted OR (95% CI): 1.003 (1.001-1.009); $p = 0.016$) are risk factors that significantly affect the variation of lactate significantly. The study did not show a significant correlation between Propofol and hyperlactatemia.

To conclude, there is no data yet in the scientific literature that shows the influence of Solumedrol and the operating time. This study made it possible to successfully assess risk factors that influence the lactate level on D0 at the admission to intensive care following elective neurosurgical intervention retrospectively.

Remerciements

Je tiens à adresser ces quelques lignes aux personnes qui m'ont accompagnée, aidée et soutenue durant ma démarche de Mémoire de Recherche Clinique.

Avant tout, je souhaiterais remercier mon promoteur Dr. Xavier Wittebole, pour sa disponibilité, son encadrement, ses conseils précieux et son accompagnement tout au long de mon parcours.

Je tiens également à remercier toute l'équipe des soins intensifs traumatologiques des Cliniques Universitaires Saint- Luc à Bruxelles pour l'accueil chaleureux et leur disponibilité.

Il me faut également remercier le Dr Diego Castanares Zapatero pour son implication dans le travail d'analyse statistique, ainsi que pour sa disponibilité et sa patience qui m'ont été d'une grande aide.

Toute ma gratitude va également à tous ceux et toutes celles qui ont bien voulu relire ce travail et à mes proches qui m'ont soutenue tout au long de mon cursus universitaire et dans les moments de doute.

Je ne remercierai jamais assez mes parents et mon compagnon d'être le soutien inconditionnel sur lequel j'ai toujours su compter.

Table des Matières

Résumé (FR)	2
Abstract (EN)	4
Remerciements	6
Table des Matières	8
1 Introduction	10
1.1 Présentation du sujet.....	10
2 Matériel et Méthodes	18
2.1 Conception de l'étude.....	18
2.2 Objectif de l'étude	18
2.3 Déroulement de l'étude	18
2.3.1 Critères d'inclusion	18
2.3.2 Critères d'exclusion.....	19
2.3.3 Sélection d'autres déterminants	19
2.3.4 Encodage	19
2.3.5 Gazométrie	19
2.3.6 Propofol.....	20
2.4 Analyse statistique.....	20
3 Résultats	21
3.1 Description des paramètres standards	21
3.2 Synthèse des résultats obtenus	22
3.2.1 Détermination des variables indépendants influençant le taux de lactate	22
3.2.2 Etude de corrélation entre le Propofol et l'hyperlactatémie.....	24
3.2.3 Etude de comparaison du temps opératoire.....	25
3.2.4 Etude de comparaison de la glycémie	25
4 Discussion des résultats	27
4.1 Biais et limites de l'étude	30
5 Conclusion	32
6 Bibliographie	34

1 Introduction

1.1 Présentation du sujet

Le lactate est un sel de l'acide lactique qui est dissocié en pH physiologique, puisque le pKa de l'acide lactique est inférieur à 3. Le lactate est le « cul de sac métabolique », lorsque le pyruvate ne peut plus être oxydé au sein du cycle de Krebs à l'intérieur de la mitochondrie, le pyruvate sera réduit en lactate.

Découvert en 1780, le lactate existe sous deux isomères dans la nature, le lévogyre (L-lactate) et le dextrogyre (D-Lactate). L'isomère L est la seule forme présente dans notre organisme, celui-ci étant le produit de métabolisation de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH). Notons que l'isomère D peut être parfois présent dans notre organisme en cas de pullulation microbienne intestinale pathologique (Ichai C, Quintard H 2011).

Au repos, le lactate peut être produit par de nombreux organes fonctionnant en anaérobie comme le cerveau 20%, la peau 25%, les muscles 25%, les globules rouges 20%.

La clairance du lactate est de 1mmol/min (\pm 1300 – 1500 mEq/24H) avec un $T_{1/2}$ de 10min. (Vincent J-L 2010). La concentration du lactate est stable à 0,7 – 1,3 mEq/L.

Le déséquilibre entre l'élimination et l'excès de production de lactate pourrait aboutir à une accumulation de celui-ci.

En situation physiologique, le rapport lactate/pyruvate (L/P) est de < 10 . Ainsi pour distinguer les mécanismes impliqués dans l'hyperlactatémie, le rapport L/P et la présence ou non d'une acidose métabolique sont importants à considérer. Ce rapport est considéré comme un index fiable de dysoxie chez un patient critique. Désormais, le lactate est un véritable témoin d'une adaptation métabolique (Phypers and Pierce 2006; Rimachi R, Bruzzi de Carvahlo F, Orellano-Jimenez C, Cotton F, Vincent JL 2012).

Cependant, il est important de noter qu'une hyperlactatémie ne conduit pas nécessairement à une acidose lactique.

Tout d'abord, le pyruvate est réduit en lactate et non en acide lactique. Dans les conditions d'aérobiose, les protons produits par l'hydrolyse d'ATP au cours de la glycolyse seront recyclés via le cycle de Krebs pour resynthétiser de l'ATP. Cette resynthèse d'ATP est également importante dans la néoglucogenèse via le cycle de Cori pour produire du glucose.

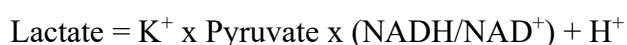
Grâce au recyclage du lactate par le cycle de Cori (lactate - glucose), il joue le rôle de substrat énergétique dans certaines situations physiologiques et pathologiques, et permet également à certains organes de couvrir leurs besoins métaboliques (Ichai 2014).

La métabolisation du lactate se fait principalement dans le foie par la néoglucogenèse (également appelé cycle de Cori), et accessoirement dans la corticale rénale. Ainsi, 60% du lactate sera éliminé par le foie via la néoglucogenèse, 20% par le rein et 10% par le cœur ou encore oxydé pour redonner du pyruvate. La clairance du lactate dépend principalement de la capacité d'extraction par le foie, de sa néoglucogenèse et du pH dépendant de la perfusion hépatique (> 25%) (Ben-Hamouda, Haesler, and Liaudet 2013).

Notons que toute atteinte hépatique ne conduit pas automatiquement à une élévation du lactate, mais c'est bien l'insuffisance circulatoire, la capacité d'épuration hépatique altérée et ses facteurs associés qui conduisent à une hyperlactatémie (> 2.4mmol/l) (Halestrap and Wilson 2012).

Chioléro R. et coll ont démontré qu'après une hépatectomie quasi complète, l'hyperlactatémie ainsi que l'altération de la néoglucogenèse n'ont pas pu être observé. Cela signifie que la variation du lactate ne dépend pas du volume hépatique mais effectivement de sa fonction (Chioléro et al. 1999).

Comme énoncé précédemment, la voie métabolique du lactate se fait dans le cytosol de la cellule. Selon la réaction d'oxydo-réduction, le lactate est produit à partir du pyruvate, régulé par l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) en présence de co-facteur NADH/NAD⁺.



Ainsi l'augmentation de chacun des trois paramètres de l'équation favorise la réduction du pyruvate en lactate. La production de lactate dépend donc principalement de la concentration de pyruvate (Ben-Hamouda, Haesler, and Liaudet 2013).

Le pyruvate est lui-même dépendant du flux glycolytique aérobie au niveau du cytosol qui sera accéléré soit par une hyperglycémie (Novel-chate et al. 2001; Soop et al. 2002), soit par une augmentation de l'expression des transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1) par activation de l'enzyme phosphofructokinase (PFK) (Bakker, Nijsten, and Jansen 2013), soit par effet Warburg dans le cas de cellules tumorales. Cependant le rapport L/P reste inchangé (Vander Heiden, Cantley, and Thompson 2009; Mathupala, Ko, and Pedersen 2009).

Concernant la variation du pyruvate, elle sera également influencée par le catabolisme des protéines, en particulier la transamination de l'alanine intra-cytologique qui sera augmentée en cas de sepsis, de brûlures et de cancers. Dans ce cas, le rapport L/P reste également inchangé (Adeva et al. 2013).

Une autre cause de l'augmentation du pyruvate est l'inhibition de l'enzyme pyruvate déshydrogénase (PDH). Cette inhibition acquise peut être due à un déficit en thiamine (vit B1), par un effet endotoxine et cytokines inflammatoires ou par des défauts enzymatiques congénitaux (Adeva et al. 2013; Michaeli et al. 2012). Le pyruvate sera donc dépendant de l'oxygénation cellulaire et du rapport NADH/NAD^+ . C'est-à-dire, en l'absence d'oxydation phosphorylante par hypoxie ou par des tissus dépourvus de mitochondries, la seule façon de faire durer la glycolyse est la production de deux molécules d'ATP et la réduction du pyruvate en lactate pour régénérer le NAD^+ à partir du NADH

Donc, toute augmentation de la production du pyruvate, que ça soit par accélération de la glycolyse ou par freinage du cycle de Krebs, peut avoir pour conséquence une augmentation de production de lactate. Dès lors, tout excès de production de lactate peut être due soit à une augmentation du pyruvate en aérobie, soit à une inhibition de l'oxydation du pyruvate en anaérobie (Bakker, Nijsten, and Jansen 2013).

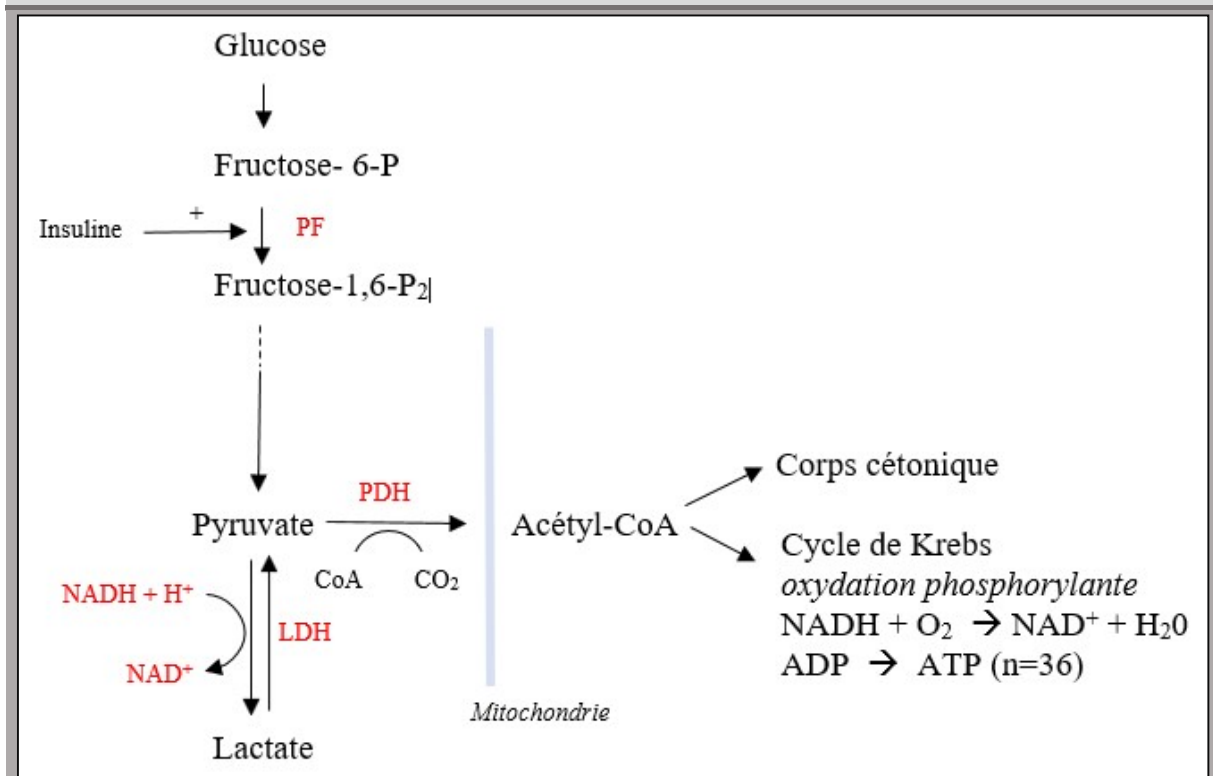
Ainsi le lactate est un produit final métabolique et ne peut être consommé qu'en étant à nouveau oxydé en pyruvate pour être utilisé dans la néoglucogenèse.

Le rapport NADH/NAD^+ de l'équation représente le potentiel rédox intracytosolique. Celui-lui peut être altéré par dysoxie cellulaire par exemple. En cas d'hypoxie cellulaire, le rapport NADH/NAD^+ augmentera et favorisera ainsi la réduction du pyruvate en lactate aboutissant à une hyperlactatémie (rapport L/P > 10) avec une production et accumulation en parallèle de protons H^+ provenant de la glycolyse et influencera le pH (< 7.1) (Ichai 2014).

Physiologiquement, en présence d'oxygène, le NADH issu de la glycolyse est utilisé dans la mitochondrie lors de l'oxydation phosphorylante et la resynthèse de NAD^+ nécessaire au fonctionnement de la glycolyse et permettra la production de 32 molécules d'ATP.

Concernant le proton H^+ , la concentration en H^+ favorise la réduction du pyruvate en lactate par la LDH, et en contrepartie, elle inhibe simultanément l'enzyme PFK qui freinera la glycolyse et donc la production de pyruvate. Mais cette concentration de H^+ ne conduit pas nécessairement à une acidose par le fait que les voies enzymatiques de la mitochondrie ne sont pas altérées (IchaiC, Quintard H 2011).

Figure 1: La glycolyse et la métabolisation pyruvate – lactate



Après avoir passé en revue la physiologie et le métabolisme du lactate, il est intéressant de se focaliser sur les causes multifactorielles d'une hyperlactatémie. Ceci pourrait également nous aider à comprendre l'hyperlactatémie au décours d'une intervention neurochirurgicale de tumeurs cérébrales.

Ainsi énoncé précédemment, l'élévation de lactate peut être d'origine aérobie ou anaérobie.

Une classification a été faite par Woods et Cohen en 1976 avec quelques modifications ajoutées au cours du temps.

Il existe deux types d'hyperlactatémie dans cette classification. D'une part le type A avec présence d'une hypoxie, mais aussi le type B avec absence d'une hypoxie. Le type B est quant à lui divisé en 3 types: le type B1, associé à une dysfonction métabolique et organique ; le type B2, associé aux médicaments et toxines; le type B3, associé à des erreurs innées du métabolisme (déficits enzymatiques).

Tableau 1: Classification selon Woods and Cohen (Cohen and Woods 1976; Vernon and LeTourneau 2010)

Type A : Dysoxie cellulaire	Type B : Dysfonction métabolique
<ul style="list-style-type: none"> • Baisse de transport d'oxygène : bas débit, anémie • Utilisation inefficace d'oxygène : sepsis • Intoxication au monoxyde de carbone • Exercice intense • Convulsions 	<p>B1 désordre métabolique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stimulation de la glycolyse aérobie : sepsis, alcalose, hyperglycémie* (<i>diabète mellitus</i>), tumeurs*, exercice intense • Catabolisme musculaire : augmentation de l'alanine • Insuffisance de la clairance du lactate : hypoperfusion hépatique, insuffisance hépatique, cirrhose, acidose sévère, insuffisance rénale • Human immunodeficiency virus (<i>HIV</i>)* <p>B2 toxiques, médicamenteuses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Béta-adrénergiques : adrénaline*, dobutamine*, salbutamol, terbutaline (<i>stimulation de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase</i>) • Propofol* (<i>inhibition du métabolisme des acides gras et cytochrome oxydase</i>) • Metformines* (<i>inhibition de la néoglucogenèse</i>) • Salicylés • Composés cyanogènes : cyanure, nitroprussiate • Paracétamol • Cocaïne, métamphétamine • Antiviraux : stavudine, didanosine, zidovudine • Alcools éthanol, méthanol, propylène-glycol, éthylène glycol (<i>augmentation du rapport NADH/NAD⁺</i>) • Sucres : sorbitol, xylitol, fructose • Déficience en vitamines : thiamine, biotine <p>B3 déficits enzymatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucose-6-phosphate (maladie de Von Gierke) • Pyruvate désydrégénase • Pyruvate carboxylase • Phosphodéshydrogénase (PDH) • Syndrome MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)
<p>*en lien avec notre étude</p>	

Dans la collecte de données, nous nous sommes focalisés sur quelques déterminants comme le propofol, les corticoïdes, les vasopresseurs, la metformine ainsi que les pathologies associées : diabète, tumeurs, cancer, HIV. Ces données peuvent avoir un effet sur le lactate par différents mécanismes.

Tous les patients dans notre département sont induits par propofol ou anesthésiants volatiles. Une étude rétrospective (Choi et al. 2014) a montré que ce moyen d'induction conduirait à une acidose métabolique suggérant un syndrome d'infusion de propofol (PRIS). Ce syndrome est diagnostiqué non seulement par une hyperlactatémie mais également à l'aide d'autres facteurs comme une défaillance cardiaque ou/et rénale, une rhabdomyolyse, une acidose et une hypertriglycéridémie (Emmet M 2017; Vernon and LeTourneau 2010). Ce syndrome a été décrit pour la première fois chez un enfant ayant reçu des doses importantes de propofol (6-11 mg/kg/h) pendant une longue durée (42-96h). Cependant, d'autres cas de PRIS ont été décrits également chez les adultes (Bakker, Nijsten, and Jansen 2013). Notons que ce syndrome n'est pas retrouvé chez nos patients sélectionnés.

Les patients retenus pour l'étude sont tous atteints d'une tumeur cérébrale. Selon la théorie de Warburg, les cellules tumorales favoriseraient la glycolyse anaérobie pour se développer, même en présence d'oxygène, pour augmenter la synthèse d'énergie et augmenter la consommation de glucose (Allaman, Bélanger, and Magistretti 2011; Razungles et al. 2013; Warburg 1956). Ceci est surtout utilisé par plusieurs types cellulaires afin d'approvisionner en lactate un autre type cellulaire à proximité, c'est le couplage métabolique entre astrocytes et neurones. Cependant, plusieurs travaux ont montré que les mitochondries fonctionnent normalement dans les cellules cancéreuses et que le blocage de la phosphorylation oxydative constitue un événement adaptatif (Dang 2012).

De même, les cellules tumorales produisent des facteurs de croissance favorisant la captation cellulaire du glucose par augmentation du nombre de transporteurs membranaires (GLUT1 et GLUT3) et favorisent donc la glycolyse dite anaérobie (Vander Heiden, Cantley, and Thompson 2009).

L'effet Warburg expliquerait les modifications enzymatiques dans les cellules tumorales par : une surexpression de l'isoforme hexokinase 2 (HK2) dans le glioblastome humain et son insensibilité au rétrocontrôle négatif par le glucose-6-phosphate (Ouard S, Boitier E, Miccoli L, Rousset S, Dutilleul B 1997).

Dans les deux cas, l'augmentation du pyruvate dépassera son élimination par la mitochondrie et ainsi le pyruvate sera réduit en lactate (Fang, Gillies, and Gatenby 2008; Mathupala, Ko, and Pedersen 2009).

A noter que l'hyperlactatémie est plus souvent observée dans les cancers comme la leucémie ou les lymphomes (Sculier, Nicaise, and Klastersky 1983).

En effet, dans le cadre de notre étude, les différents facteurs inclus pourraient potentiellement influencer le taux de lactate observé à l'admission aux soins intensifs en post-neurochirurgie.

2 Matériel et Méthodes

2.1 Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, non interventionnelle, monocentrique se déroulant aux soins intensifs des Cliniques Universitaires St-Luc à Bruxelles de juin 2016 jusqu'à juin 2017.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire des Cliniques Universitaires Saint-Luc (référence du CEHF : 2018/27MAR/135 ; Président : Prof. J.M. Maloteaux) en respectant la déclaration d'Helsinki.

2.2 Objectif de l'étude

L'intérêt de cette étude consiste à comprendre l'origine et la cause d'une élévation de lactate au J0 chez des patients hospitalisés aux soins intensifs suite à une chirurgie élective de tumeurs cérébrales.

2.3 Déroulement de l'étude

Avant de sélectionner les critères d'inclusion et de réaliser une récolte de données, une revue de littérature a été nécessaire pour comprendre davantage le mécanisme de métabolisation du lactate et les causes d'une hyperlactatémie.

Cette recherche a été réalisée sur base de données Pubmed, des articles en langues anglaise, allemande et française, ainsi que sur base de livres de références.

La littérature est assez limitée concernant des études réalisées au sujet des facteurs favorisant une hyperlactatémie en post chirurgie.

2.3.1 Critères d'inclusion

Après la recherche documentaire et la rédaction, les patients ont pu être sélectionnés selon des critères précis. Cette sélection se base sur des critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, admis aux soins intensifs suite à une intervention neurochirurgicale élective pour exérèse d'une tumeur cérébrale.

Ainsi, les patients concernés ont été hospitalisés dans le service des soins intensifs des Cliniques Universitaires Saint-Luc à Bruxelles de janvier 2016 jusqu'à juin 2017. La neurochirurgie élective inclut uniquement les tumeurs cérébrales : méningiome, astrocytome

dont le glioblastome, métastases, hémangiome, cavernome, schwannome, adénome hypophysaire.

2.3.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclu de l'étude les patients de 18 ans et moins en raison d'une physiopathologie différente de l'affection chez ce type de patients. Nous proposons de nous limiter à une pathologie, plus précisément aux tumeurs cérébrales. Cela nous a également permis de sélectionner les critères d'inclusion de façon plus pertinente, sans s'étendre davantage.

2.3.3 Sélection d'autres déterminants

Sur base de la littérature et de la recherche effectuée, d'autres déterminants influents ont été recueillis : la glycémie, l'enzyme Créatinine Phosphokinase (CPK), les gazométries, les comorbidités du patient (Diabète mellitus, Hypertension artérielle, HIV), l'âge, le sexe, le poids (kg) et le BMI, les traitements médicamenteux habituels (une semaine avant), l'administration médicamenteuse pré/peropératoire (mannitol, corticoïdes, vasopresseurs, metformine), dosage et durée d'infusion du Propofol et la température au J1. La durée de l'opération a également été notée, ainsi que la durée moyenne de l'intervention.

2.3.4 Encodage

La recherche concernant les données des patients a été réalisée à partir des programmes Medical Explorer et Qcare, à l'aide de leur numéro administratif.

Ensuite, ces données ont été encodées dans un tableau Excel et ont été transformées en format long à des fins d'analyses statistiques.

Toutes les données concernant le patient ont été encodées de façon anonyme dans la base de données finale sous la forme de numéros de dossiers, afin de garantir la confidentialité du patient et d'être en accord avec la loi belge.

Un consentement libre et éclairé du patient n'a pas été nécessaire vu le caractère rétrospectif de l'étude.

2.3.5 Gazométrie

Concernant les gaz de sang, les gazométries ont été réalisées chez tous les patients sélectionnés. Nous considérons les résultats de l'analyse pré-opératoire comme une référence propre au patient, puis ceux à l'admission (J0) aux soins intensifs et ceux du jour (J1) suivant

l'opération. Les résultats utilisés pour notre étude sont principalement le pH et le lactate à l'admission et au J1.

2.3.6 Propofol

Tous les patients dans notre département sont induits soit par Propofol, soit par anesthésiants volatiles (Sévoflurane). De ce fait, la dose, la durée d'induction et de maintien de l'anesthésie a été revue.

Pour obtenir ces données, une demande auprès du centre informatique Mexys SA (Dedalus Belgium) a été nécessaire. Les valeurs de Propofol étaient introuvables dans tous les programmes informatiques reliés aux Cliniques Universitaires Saint-Luc.

A savoir que les valeurs de Propofol administrées par pousse seringue ou manuellement sont directement reliées au programme informatique Mexys SA.

De ce fait, une liste de numéros administratifs des patients concernés a dû être envoyée sous forme d'un tableau Excel.

2.4 Analyse statistique

Toutes les données cliniques ont été répertoriées dans un tableau utilisant le programme Microsoft Excel.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS 21 (SPSS software (IBM Corp. 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY, USA :IBM Corp)) puis reportées dans un tableau Excel.

3 Résultats

3.1 Description des paramètres standards

Un total de 200 patients a été inclus dans l'étude. Elle est constituée de 55% de femmes et 45% d'hommes avec un âge moyen de 53 ans, ayant comme comorbidités principales, le diabète de type 2, l'HTA, l'hypercholestérolémie et l'hépatopathie.

Les femmes présentent un BMI moyen de 25.86 et les hommes présentent un BMI moyen de 26.30.

Le poids moyen est de 75, 88 kg avec un BMI moyen de 26,19.

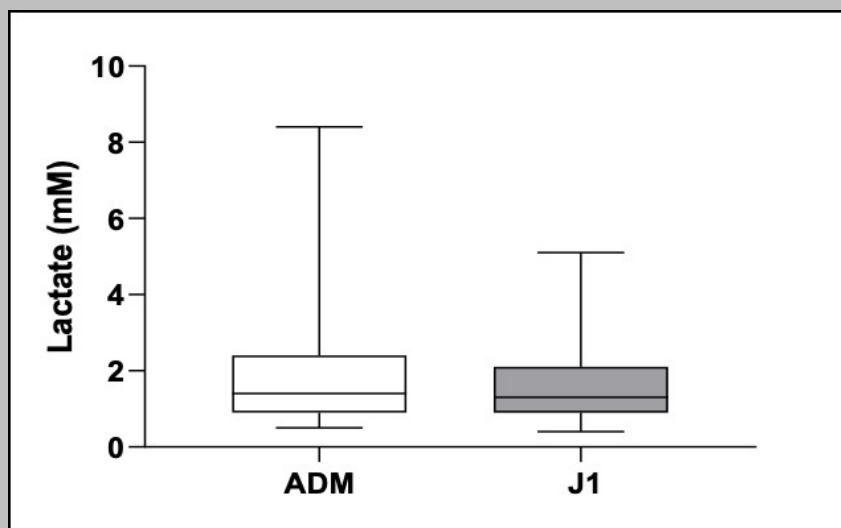
La durée opératoire moyenne est de 328,50 min (± 5 h) pour une exérèse de tumeur cérébrale.

Dans le groupe de l'hyperlactatémie, la durée opératoire moyenne est de 532 min \pm 207.

Concernant le lactate à l'admission, la moyenne est de 1.73 ± 1.16

Au J1, la moyenne du lactate est de 1.61 ± 0.96 .

Figure 2: Box-Plot de la variable Lactate (mM) à l'admission (ADM) et le lendemain de l'admission aux soins intensifs (J1)



A l'admission : moyenne du lactate = 1.73 ± 1.16 , p-value = 0.004.

Au J1 : moyenne du lactate = 1.61 ± 0.96 .

3.2 Synthèse des résultats obtenus

Notre étude consiste à rechercher des facteurs de risque prédisposant à l'hyperlactatémie suite à une intervention neurochirurgicale à l'admission aux soins intensifs.

Nous avons pris en considération le Propofol, le Solumédrol, le sexe, l'âge, le poids, le BMI, l'HTA, la glycémie, le mannitol et le temps opératoire comme variables prédictives, indépendantes.

3.2.1 Détermination des variables indépendants influençant le taux de lactate

Pour déterminer un lien entre les variables prédictives et l'hyperlactatémie, nous avons d'abord procédé à une analyse en une régression logistique univariée en utilisant l'Odd ratio brut, la p-valeur et l'intervalle de confiance IC 95%. Puis toutes les variables univariées ont été entrées dans le modèle multivarié en utilisant une procédure en pas à pas stepwise et backward. Cet ajustement permet d'individualiser l'effet propre de l'hyperlactatémie des effets parasites induits par les autres variables qui pourraient influencer également l'hyperlactatémie. Cet ajustement permet ainsi de contrôler l'effet de possibles facteurs de confusion et d'améliorer la précision de l'estimation.

Seules variables ressortant significatives : le Solumédrol et le temps opératoire.

Tableau 2: Variables explicatives associées à la survenue d'une hyperlactatémie J0 (post-opératoire) : résultats de l'analyse univariée et multivariée par régression logistique

Variable	OR	IC95%	p-valeur	OR ajusté	IC95%	p-valeur
Propofol	1,39	0,67-2,85	0,37			
Propofol (doses élevées)	0,87	0,47-1,62	0,67			
Solumédrol	3,65	1,71-7,8	0,001	3,41	1,56-7,46	0,002
Sexe	0,67	0,36-1,23	0,19			
Age	1,01	0,99-1,03	0,25			
Poids	0,99	0,98-1,01	0,74			
BMI	0,98	0,98-1,05	0,63			
HTA	0,18	0,01-2,17	0,18			
Glycémie	1,01	1-1,02	0,04			
Mannitol	1,002	0,99-1,006	0,22			
Temps opératoire	1,003	1,001-1,005	0,002	1,003	1,001-1,009	0,016

OR: odd ratio brut; IC95%: intervalle de confiance à 95%.

Suite à ce modèle, nous pouvons en déduire que le Solumédrol et le temps opératoire sont deux facteurs propres favorisant une hyperlactatémie à l'admission aux soins intensifs (J0).

Cette hypothèse est d'autant plus vraie par l'ajustement de ces deux variables explicatives sur les autres co-variables (Propofol, Sexe, Age, Poids, BMI, HTA, Glycémie, Mannitol).

- Solumédrol (OR ajusté (IC à 95%) : 3,41 (1,56-7,46) ; p=0,002)
- Le temps opératoire : (OR ajusté (IC 95%) : 1,003 (1,001-1,009) ; p= 0,016)

Nous avons réalisé la même procédure pour le lactate au J1, cependant le modèle nous montre que le Solumédrol a perdu son effet contrairement à l'admission.

L'OR ajusté a perdu sa force d'association (OR ajusté (IC 95%) : 2,17 (1,01-4,64) ; p=0,047)

Tableau 3: Variables explicatives associées à la survenue d'une hyperlactatémie J1: résultats de l'analyse univariée et multivariée par régression logistique

Variable	OR	IC95%	p-valeur	OR ajusté	IC95%	p-valeur
Propofol	1,64	0,75-3,6	0,21	2,17	1,01-4,64	0,047
Propofol (doses élevées)	0,82	0,42-1,58	0,56			
Solumédrol	1,81	0,89-3,71	0,1			
Sexe	0,81	0,42-1,54	0,52			
Age	0,99	0,97-1,02	0,7			
Poids	0,98	0,97-1,01	0,27			
BMI	0,97	0,91-1,04	0,47			
HTA	0,11	0,01-1,32	0,08			
Glycémie	1,01	1,001-1,02	0,035			
Mannitol	1,002	0,99-1,005	0,41			
Temps opératoire	1,002	1-1,003	0,12			

OR: odd ratio brut; IC95%: intervalle de confiance à 95%.

3.2.2 Etude de corrélation entre le Propofol et l'hyperlactatémie

Ensuite, concernant le Propofol, une analyse de corrélation (non paramétrique) entre Propofol et hyperlactatémie (admission et J1) a été réalisée à l'aide du coefficient de corrélation rho de Spearman.

Tableau 4: Analyse de corrélation (non paramétrique) entre Propofol et hyperlactatémie (admission et J1) avec le coefficient de corrélation rho de Spearman.

			lactate-ADM	Lactate-J1	propofol	propofol élevé
Rho de Spearman	lactate-ADM	Coefficient de corrélation	1	0,510**	0,064	-0,031
		Sig. (bilatéral)		0	0,376	0,67
		N	195	192	194	194
	Lactate-J1	Coefficient de corrélation	0,510**	1	0,09	-0,042
		Sig. (bilatéral)	0		0,215	0,56
		N	192	192	191	191
	propofol	Coefficient de corrélation	0,064	0,09	1	0,564**
		Sig. (bilatéral)	0,376	0,215		0
		N	194	191	199	199
	propofol élevé	Coefficient de corrélation	-0,031	-0,042	0,564**	1
		Sig. (bilatéral)	0,67	0,56	0	
		N	194	191	199	199

Coefficient rho de Spearman compris entre -1 (classement inverse) et 1 (classement identique). La valeur zéro n'indique aucune corrélation entre les deux paramètres.

**La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

A partir de cette analyse, nous pouvons observer que l'association entre le Propofol et l'hyperlactatémie est très faible. Il y a une corrélation négative non significative entre le lactate à l'admission et le Propofol élevé, de même que pour le lactate au J1 et le Propofol élevé.

Le coefficient de corrélation est faible, non significatif.

3.2.3 Etude de comparaison du temps opératoire

Tableau 5: Comparaison des temps opératoires selon les groupes avec hyperlactatémie à l'admission

hyperlactatémie ADM	Non	oui	p-valeur
Moyenne	449	532	0,003
SD	136	207	
Médiane	448	500	
P25-P75	337-554	389-612	

Au sein des groupes répartis selon l'hyperlactatémie, on remarque que parmi les sujets présentant une hyperlactatémie, la moyenne du temps opératoire est de 532 min \pm 207. Parmi le groupe présentant une lactatémie dans les normes, le temps opératoire moyen est de 449 min \pm 136.

Nous pouvons observer une différence significative entre les deux groupes avec une p-valeur à 0.003.

3.2.4 Etude de comparaison de la glycémie

Tableau 6: Comparaison des glycémies selon la présence d'une hyperlactatémie (les glycémies des jours correspondants sont utilisées)

hyperlactatémie ADM	non	oui	p- valeur
Moyenne	146	157	0,04
SD	32	33	
Médiane	143	154	
P25-P75	126-164	135-178	
hyperlactatémie J1	non	oui	p- valeur
Moyenne	144	156	0,03
SD	29	36	
Médiane	145	149	
P25-P75	126-162	133-169	

En comparant les deux groupes, la moyenne de la glycémie à l'admission est de 157 min \pm 33 et au J1 de 156 min \pm 36 dans le groupe de l'hyperlactatémie. La moyenne de la glycémie à l'admission est de 156 min \pm 36 et au J1 de 144 min \pm 29 dans le groupe de lactatémie normale.

Nous pouvons observer une différence significative de 0,04 à l'admission et de 0,03 au J1 entre la glycémie et l'hyperlactatémie.

Tableau 7: Comparaison des glycémies (glycémie admission) en fonction de l'utilisation de Solumédrol

Solumédrol	non	oui	p-valeur
Moyenne	140	154	0,004
SD	31	32	
Médiane	135	152	
P25-P75	115-161	134-171	

Dans le groupe de patients ayant reçu du Solumédrol, nous pouvons observer que la moyenne de la glycémie est de 154 g/L \pm 32 .

Dans le groupe de patients qui n'ont pas reçu du Solumédrol , la moyenne de la glycémie est de 140 g/L \pm 31. Nous pouvons observer une différence significative du niveau de la glycémie en fonction de l'utilisation du Solumédrol.

4 Discussion des résultats

L'intérêt de cette étude consiste à déterminer les facteurs de risque influençant potentiellement l'élévation de lactate à l'admission chez des patients hospitalisés aux soins intensifs suite à une chirurgie élective de tumeurs cérébrales.

Suite aux recherches menées dans la littérature scientifique, beaucoup d'études mentionnaient le risque du syndrome d'infusion du Propofol suite à l'administration de grandes doses de Propofol. De même que les vasopresseurs influençaient le taux de lactate par l'augmentation de la glycolyse. Ou encore, d'autres déterminants ont été mis en évidence dans la variation de taux de lactate (*cf. Tableau 1: Classification selon Woods and Cohen (Cohen and Woods 1976; Vernon and LeTourneau 2010)*)

Parmi notre liste de déterminants choisis, nous avons effectué des analyses statistiques pour déterminer davantage de facteurs de risque de la variation de lactate, hormis ceux qui ont été décrits dans la littérature.

Nous avons commencé par assembler les variables explicatives pertinentes pour en déterminer un facteur de risque significatif. Nous avons inclus comme variables : le Solumédrol, le Propofol, le temps opératoire, le poids et le BMI, l'âge, Sexe, HTA, Glycémie, Mannitol.

Le Solumédrol a été administré dans la plupart des interventions (132 sur 200) à une dose moyenne de 125 mg. C'est un déterminant à considérer pour la variation du taux de lactate.

Le Propofol est également pris en considération d'une part pour les résultats exposés dans la littérature concernant le PRIS et d'autre part, pour son administration pendant les interventions chirurgicales.

Le poids, le BMI, l'âge, le sexe ont un effet sur le métabolisme glucidique. Ces variables pourraient également influencer le taux de lactate.

Comme comorbidités, nous nous sommes penchés sur l'HTA et le diabète.

Nous avons commencé nos analyses statistiques par l'analyse en régression logistique univariée, ajustées par la régression logistique multivariée. Ceci nous a permis de mettre en évidence des facteurs de risque favorisant l'augmentation du taux de lactate en post-opératoire à l'admission des soins intensifs.

Parmi les variables indépendantes recherchées, le Solumédrol (ORajusté (95% IC): 3.41 (1.56-7.46); p = 0.002) et le temps opératoire (ORajusté (95% IC): 1.003 (1.001-1.009); p = 0.016) sont des facteurs de risque prédisposant à l'hyperlactatémie.

Cependant, en parcourant la littérature scientifique, nous n'avons pas trouvé d'articles permettant de comparer nos résultats.

Tout d'abord, l'indication de perfusion du Solumédrol en péri-opératoire a comme but premier de rechercher l'effet anti-inflammatoire mais aussi l'effet antidouleur. Des doses moyennes de 125mg ont été injectées en péri-opératoire. Des études montrent que les glucocorticoïdes ont effectivement un effet anti-inflammatoire et antidouleur en post-opératoire (Marret and Bonnet 2013).

Une recherche plus avancée concernant le Solumédrol a désormais été nécessaire.

Le Solumédrol (Méthylprednisolone) est un glucocorticoïde synthétique, formé d'un noyau stérol, issu du cholestérol, utilisé dans diverses pathologies : immunologique, respiratoire, allergique, dermatologique. Sa caractéristique principale est l'effet anti-inflammatoire.

La cortisone a été découverte en 1950 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par Kendall et Hench ayant reçu le Prix Nobel de médecine (Cosío, Torrego, and Adcock 2005).

Les corticoïdes, dont les glucocorticoïdes, présentent deux modes d'action différents : le mode transactivation et le mode transrépression.

Ils possèdent des récepteurs aux corticoïdes en intracellulaire dont la majorité de l'effet est génomique. Le cortisol diffuse sans difficulté à travers la membrane cellulaire. Une fois en intracellulaire, il se fixe sur un récepteur (CGCR = Cytosolic GlucoCorticoid Receptor) associé à une molécule (HSP= protéines de choc thermique), qui se dissocie du complexe lors de la liaison du cortisol. Le CGCR pénètre alors dans le noyau, au niveau duquel il se lie à une séquence consensus

(GRE =Glucocorticoid Response Element) de l'ADN et y joue le rôle de facteur de transcription.

Tout cela entraîne la production de protéines ayant un effet anti-inflammatoire (par exemple annexine 1) = processus de transactivation.

Concernant le mode de transrépression, en cas d'inflammation, la cytokine TNF α se lie à son récepteur membranaire et active NF κ B, un facteur de transcription.

Ensuite, NF κ B va se lier à l'ADN et induire la transcription de protéines pro-inflammatoires, dont des cytokines, des interleukines, etc).

Le CGCR empêche la fixation de NFkB sur son site de reconnaissance de l'ADN = processus de transrépression. (Dejean and Richard 2013)

Par ailleurs, la transactivation est responsable de nombreux effets secondaires, entre autres la néoglucogenèse.

Les Glucocorticoïdes ont donc pour effet de stimuler la néoglucogenèse hépatique en agissant sur les enzymes Glucose 6 Phosphate, Fructose-1.6 Biphosphate et PEP Carboxylase. La captation du glucose en périphérie est également diminuée. Il en résulte une accumulation de glucose avec comme effet secondaire principal une hyperglycémie et une accélération de la glycolyse sans pour autant perturber le rapport Lactate/Pyruvate (Henzen 2003).

Cependant, la néoglucogenèse utilise également le lactate comme substrat énergétique, ce qui mènerait à l'équilibre de la lactatémie. (Orban, Leverve, and Ichai 2010). Ce mécanisme ne peut pas être appliqué à notre étude dont le Solumédrol favorise significativement une hyperlactatémie.

De même, les Glucocorticoïdes sont connus pour déstabiliser la glycémie chez des patients diabétiques connus (Fardet 2013). Mais cela est surtout le cas dans des traitements de longue durée (> 5-10 jours) de corticoïdes. Il est démontré que son effet peut induire un diabète sucré et une insulino-résistance.

Dans notre étude, l'analyse de comparaison (*cf. tableau 7*) montre que les deux groupes, Solumédrol (Moyenne (P25-P75) : 154 ±32 (134-171) et non-Solumédrol (Mean (P25-P75) : 140 ±31 (115-161)) présentent une hyperglycémie moyenne différente indépendante d'un diabète sous-jacent connu, contrairement ce que nous pouvons trouver dans la littérature.

En comparant la glycémie en fonction de l'utilisation du Solumédrol, nous pouvons conclure à une différence significative.

Nous avons également comparé la glycémie selon la présence de l'hyperlactatémie à l'admission et au J1 (*cf. Tableau 6*). Notre étude a mis en évidence qu'une hyperglycémie était présente dans les deux groupes (lactatémie normale: Moyenne (P25-P75): 146 ±32 (126-164) et hyperlactatémie: Moyenne (P25-P75): 157 ±33 (135-178)).

La comparaison entre la glycémie par rapport à l'hyperlactatémie est significative.

D'autre part, l'analyse en régression logistique univariée, ajustée par la régression logistique multivariée statistique, montre que la durée opératoire est un autre facteur de risque à considérer dans l'hyperlactatémie (*cf. Tableau 2,3*). En effet, au plus la chirurgie est longue,

au plus il y a des risques de provoquer une hyperlactatémie. Cependant aucune étude n'a été écrite à ce sujet.

Le temps opératoire moyen dans le groupe présentant une hyperlactatémie à l'admission est de 532 min \pm 207min. La comparaison du temps opératoire selon les groupes avec hyperlactatémie est significative, puisque la p-valeur est de 0,003 (*cfr. Tableau 5*).

Ceci démontre l'importance du temps opératoire à prendre en considération dans la variation de la lactatémie suite à une opération neurochirurgicale, entre autres parmi les déterminants désormais connus.

L'analyse sur le Propofol a montré que la corrélation entre le Propofol et l'hyperlactatémie à l'admission et au J1 est faible avec un coefficient de corrélation négatif non-signifiant de $> 0,01$ (*cfr. Tableau 4*).

Ceci démontre que le risque de provoquer une hyperlactatémie est faible.

Le syndrome d'infusion au Propofol n'est pas à considérer dans ce cas, vu la durée de l'intervention (durée moyenne de 532 min) et les faibles doses de Propofol.

4.1 Biais et limites de l'étude

Cependant, il existe quelques limites et biais à notre étude. Du fait que ce soit une étude rétrospective, l'évaluation des effets du Propofol et des autres déterminants influents nécessite des essais contrôlés prospectifs pour évaluer la cause de l'augmentation des taux de lactate.

De même que certaines comorbidités et certains antécédents ont probablement été sous-estimés car les données ont été relevées à partir de lettres d'hospitalisation à l'USI et du cahier d'admission. Cependant, nous estimons que la plupart des données ont été remplies de manière fiable et complète rendant ce biais faible.

D'autre part, nous avons éprouvé certaines difficultés à recueillir des informations précises, comme les données de Propofol. Celles-ci n'étaient pas présentes dans les dossiers des patients ni trouvables dans le système Mexys SA. Le centre informatique Mexys SA ignorait où recueillir les valeurs exactes. Cela a pris quelques mois de recherche.

Ensuite, les données nous ont été envoyées par un tableau Excel avec des doses qui n'ont pas pu être retracées et vérifiées.

Nous nous sommes également limités aux tumeurs cérébrales pour restreindre notre étude. De ce fait, toutes autres pathologies neurochirurgicales ont été exclues de l'étude. Ainsi, d'autres pathologies pourraient également favoriser une hyperlactatémie.

De plus, l'état général initial du patient n'a pas été pris en compte par manque d'informations et du fait du caractère rétrospectif.

Finalement, nous avons tenté de comparer nos résultats avec la littérature et d'autres études, cependant la littérature scientifique ne contenait que très peu d'articles et publications à ce sujet.

5 Conclusion

Bien qu'il n'y ait pas encore de données dans la littérature scientifique quant à l'influence du Solumédrol et du temps opératoire sur la lactatémie, cette étude a permis d'évaluer avec succès différents facteurs de risque influençant le taux de lactate à l'admission des soins intensifs suite à une intervention neurochirurgicale élective de manière rétrospective. Grâce aux analyses statistiques, notre étude montre clairement l'impact de ces deux facteurs favorisants sur la variation du lactate. Par contre, aucune corrélation significative n'a été démontrée entre le Propofol et le lactate.

Nous avons sélectionné différentes variables qui nous semblaient importantes pour la réalisation de notre étude, cependant il serait intéressant d'étudier davantage d'autres variables qui pourraient avoir un effet sur la variation de la lactatémie.

Nous avons également apporté de nouveaux éléments par rapport à la littérature qui pourraient faciliter la compréhension sur le questionnement de la variation de lactatémie à l'admission aux soins intensif suite à une intervention neurochirurgicale.

Pour conclure concernant le lactate, il est souvent considéré comme un métabolite totalement toxique pour l'organisme. Certes, le lactate est un facteur de mauvais pronostic, mais c'est aussi un phénomène d'adaptation à une réponse de redistribution et un déficit métabolique énergétique entre les organes. De ce fait, il peut également servir de vraie source d'énergie sous forme d'hydrates de carbone permettant d'économiser d'autres réserves énergétiques

6 Bibliographie

- Adeva, M., M. González-Lucán, M. Seco, and C. Donapetry. 2013. “Enzymes Involved in L-Lactate Metabolism in Humans.” *Mitochondrion* 13(6): 615–29.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2013.08.011>.
- Allaman, Igor, Mireille Bélanger, and Pierre J. Magistretti. 2011. “Astrocyte-Neuron Metabolic Relationships: For Better and for Worse.” *Trends in Neurosciences* 34(2): 76–87.
- De Backer, Daniel. 2003. “Lactic Acidosis.” *Intensive Care Medicine* 29(5): 699–702.
- Bakker, Jan, Maarten W.N. Nijsten, and Tim C. Jansen. 2013. “Clinical Use of Lactate Monitoring in Critically Ill Patients.” *Annals of Intensive Care* 3(1): 1–8.
- Ben-Hamouda, Nawfel, Laurence Haesler, and Lucas Liaudet. 2013. “Hyperlactatémie et Acidose Lactique Chez Le Patient Critique.” *Revue Médicale Suisse* 9(410): 2335–40.
- Burow, Bethanie K., Michael E. Johnson, and Douglas L. Packer. 2004. “Metabolic Acidosis Associated with Propofol in the Absence of Other Causative Factors.” *Anesthesiology* 101(1): 239–41.
- Chioléro, R et al. 1999. “Effect of Major Hepatectomy on Glucose and Lactate Metabolism.” *Annals of surgery* 229(4): 505–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10203083>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1191736>.
- Choi, Yoon Ji et al. 2014. “Propofol Infusion Associated Metabolic Acidosis in Patients Undergoing Neurosurgical Anesthesia: A Retrospective Study.” *Journal of Korean Neurosurgical Society* 56(2): 135–40.
- Cosío, B G, A Torrego, and I M Adcock. 2005. “Molecular Mechanisms of Glucocorticoids.” *Archivos de Bronchoneumologia* 41(1): 34–41.
- Dang, Chi V. 2012. “Links between Metabolism and Cancer.” *Genes and Development* 26(9): 877–90.
- Dejean, C., and D. Richard. 2013. “Mécanismes d’action Des Glucocorticoïdes.” *Revue de Médecine Interne* 34(5): 264–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.021>.
- Emmet M, Szerlip H. 2017. “Causes of Lactic Acidosis.” *uptodate*.
https://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?search=hyperlactatémie&source=search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=default&display_rank=1.
- Fang, Jennifer S., Robert D. Gillies, and Robert A. Gatenby. 2008. “Adaptation to Hypoxia

- and Acidosis in Carcinogenesis and Tumor Progression.” *Seminars in Cancer Biology* 18(5): 330–37.
- Fardet, L. 2013. “Effets Indésirables Métaboliques et Cardiovasculaires Des Corticothérapies Systémiques Metabolic and Cardiovascular Adverse Events of Systemic Glucocorticoid Therapy.” *La revue de médecine interne* 34(5): 303–9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.12.005>.
- Guinat M. et Vincent J.-L. 2010. “L ’ Hyperlactatémie : Pas Seulement Utile En Cas de Choc Circulatoire Hyperlactataemia : Not Only Useful in Circulatory Shock.” *Revue Médicale De Bruxelles* 31: 451–57.
- Halestrap, Andrew P., and Marieangela C. Wilson. 2012. “The Monocarboxylate Transporter Family-Role and Regulation.” *IUBMB Life* 64(2): 109–19.
- Vander Heiden, Matthew, Lewis Cantley, and Craig Thompson. 2009. “Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation.” *Science* 324(5930): 1029–33.
- Henzen, Christoph. 2003. “Traitement Aux Glucocorticoïdes : Risques et Effets Secondaires.” : 442–46.
- Ichai, C. 2014. “La Lactatémie.” In *Le Congrès Médecins*,
https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/La_lactatemie.pdf.
- Ichai C, Quintard H, Orban JC. 2011. *Métabolisme Énergétique : De l’organisme à La Cellule*. Springer. ed. Orban JC Ichai C, Quintard H. Paris.
- James, J Howard, Fred A Luchette, Freda D Mccarter, and Josef E Fischer. 2001. “S e p s i S.” *Critical Care Medicine* 27: 2001–2001.
- Marret, Emmanuel, and Francis Bonnet. 2013. “Corticoïdes En Anesthésie.” In , 1–17.
- Mathupala, Saroj P., Young H. Ko, and Peter L. Pedersen. 2009. “Hexokinase-2 Bound to Mitochondria: Cancer’s Stygian Link to the ‘Warburg Effect’ and a Pivotal Target for Effective Therapy.” *Seminars in Cancer Biology* 19(1): 17–24.
- Michaeli, Burkhard et al. 2012. “Effects of Endotoxin on Lactate Metabolism in Humans.” *Critical Care* 16(4): R139. <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11444>.
- Novel-chate, R I E et al. 2001. “Role of Na + -K + -ATPase in Insulin-Induced Lactate Release by Skeletal Muscle.” *American Journal Of Physiology* 280: 296–300.
- Orban, J, X Leverve, and C Ichai. 2010. “Lactate : Le Substrat Énergétique de Demain Lactate : The Energy Substrate of the Future.” : 384–92.
- Ouard S, Boitier E, Miccoli L, Rousset S, Dutrilaux B, Poupon MF. 1997. “Gliomas Are Driven by Glycolysis: Putative Roles of Hexokinase, Oxidative Phosphorylation and

- Mitochondrial Ultrastructure.” *Anticancer Research* 17(3C): 1903–11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9216643>.
- Petersen, Craig. 2005. “D -Lactic Acidosis.” *Nutrition in Clinical Practice* 20(6): 634–45.
- Phypers, Barrie, and J. M. Tom Pierce. 2006. “Lactate Physiology in Health and Disease.”
Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain 6(3): 128–32.
- Razungles, Julie, Vincent Cavallès, Stéphan Jalaguier, and Catherine Teyssier. 2013. “L’effet Warburg: De La Théorie Du Cancer Aux Applications Thérapeutiques En Cancérologie.” *Medecine/Sciences* 29(11): 1026–33.
- Rimachi R, Bruzzi de Carvahlo F, Orellano-Jimenez C, Cotton F, Vincent JL, De Backer D. 2012. “Lactate/Pyruvate Ratio as a Marker of Tissue Hypoxia in Circulatory and Septic Shock.” *Anesthesia and Intensive Care* 40(4): 427–32.
- Sculier, J.P., C. Nicaise, and J. Klastersky. 1983. “Lactic Acidosis: A Metabolic Complication of Extensive Metastatic Cancer.” *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 19(5): 597–601. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0277537983901748> (August 15, 2018).
- Soop, Mattias et al. 2002. “Euglycemic Hyperinsulinemia Augments the Cytokine and Endocrine Responses to Endotoxin in Humans.” *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 282(6): E1276-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006357>.
- Vernon, Christopher, and Jennifer L. LeTourneau. 2010. “Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated Prognosis.” *Critical Care Clinics* 26(2): 255–83.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2009.12.007>.
- Warburg, Otto. 1956. “On the Origin of Cancer Cells On the Origin of Cance.” *Source: Science, New Series* 123(123): 309–14.
<http://www.jstor.org/stable/1750066>
http://www.jstor.org/stable/1750066?seq=1&cid=pdf-reference#references_tab_contents
<http://about.jstor.org/terms>.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/mede