

le point sur...

Collection dirigée par  
JL. Vincent et C. Martin

— Carole Ichai, Hervé Quintard, Jean-Christophe Orban

— Désordres métaboliques  
— et réanimation :  
de la physiopathologie au traitement

# Désordres métaboliques et réanimation

<http://coursdemedecine.blogspot.com>

<http://coursdemedecine.blogspot.com>

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

Carole Ichai  
Hervé Quintard  
Jean-Christophe Orban

# **Désordres métaboliques et réanimation :**

## **de la physiopathologie au traitement**

**Carole Ichai**

Service de réanimation médico-chirurgicale  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

**Hervé Quintard**

Service de réanimation médico-chirurgicale  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

**Jean-Christophe Orban**

Service de réanimation médico-chirurgicale  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

ISBN-13 : 978-2-287-99026-7 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, 2011

Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc., même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun. La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

*Maquette de couverture* : Nadia Ouddane

*Mise en page* : S-PAO Service, Caroline Trabouyer – Saint-Galmier (42)

# Liste des auteurs

## **Karim Asehnoune**

Service d'anesthésie réanimation  
CHU de Nantes  
Hôpital Hôtel-Dieu  
1, place Alexis-Ricordeau  
44093 Nantes Cedex 1

## **Emmanuel Barbier**

Inserm, U836, 38043 Grenoble  
Université Joseph Fourier  
Grenoble  
Institut des Neurosciences  
UMR-S 836, 38043 Grenoble

## **Aurélien Bataille**

Département d'anesthésie-réanimation  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude-Vellefaux  
75015 Paris

## **Valéry Blasco**

Service d'anesthésie et de réanimation,  
Hôpital Nord  
AP-HM, Université de la Méditerranée  
Chemin des Bourrelly  
13915 Marseille Cedex 20

## **Pierre Bouzat**

Pôle anesthésie-réanimation  
Hôpital Michallon  
38043 Grenoble  
Inserm, U836, 38043 Grenoble  
Université Joseph Fourier  
Grenoble  
Institut des Neurosciences  
UMR-S 836, 38043 Grenobl

## **Nicolas Bruder**

Pole d'anesthésie-réanimation  
CHU Timone  
264, rue Saint-Pierre  
13385 Marseille Cedex

## **Emmanuel Cantais**

Pole d'anesthésie-réanimation  
CHU Timone  
264, rue Saint-Pierre  
13385 Marseille Cedex

## **Alain Cariou**

Service de réanimation médicale  
Hôpital Cochin (AP-HP)  
27, rue du Faubourg Saint-Jacques  
75679 Paris Cedex 14  
Université Paris Descartes

## **Pascal Chiari**

U886 Université Claude-Bernard Lyon 1  
Service d'anesthésie-réanimation  
Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils  
de Lyon  
69395 Bron

## **Vibol Chhor**

Service d'anesthésie-réanimation  
Hôpital Européen George Pompidou  
20, rue Leblanc  
75015 Paris

## **Daniel De Backer**

Service des soins intensifs  
médico-chirurgicaux  
Hôpital universitaire Érasme  
808, route de Lennik  
1070 Bruxelles, Belgique

## **François Durand**

Pôle des maladies de l'appareil digestif  
Service d'hépatologie  
Unité de réanimation hépato-digestive  
Hôpital Beaujon  
100, boulevard du Général-Leclerc  
92110 Clichy

**Raphaël Favory**

Service des soins intensifs  
médico-chirurgicaux  
Hôpital universitaire Érasme  
808, route de Lennik  
1070 Bruxelles, Belgique

**Guillaume Favre**

Unité INSERM U907  
Service de néphrologie  
Hôpital Pasteur  
CHU de Nice  
30, voie Romaine  
06006 Nice Cedex 1

**Eric Fontaine**

Inserm U1055  
Université Joseph Fourier  
38043 Grenoble

**Gilles Francony**

Pôle anesthésie-réanimation  
Hôpital Michallon  
38043 Grenoble  
Inserm, U836, 38043 Grenoble  
Université Joseph Fourier  
Grenoble  
Institut des Neurosciences  
UMR-S 836, 38043 Grenoble

**Claire Francoz**

Pôle des maladies de l'appareil digestif  
Service d'hépatologie  
Unité de réanimation hépato-digestive  
Hôpital Beaujon  
100, boulevard du Général-Leclerc  
92110 Clichy

**Dominique Grimaud**

Service de réanimation  
médico-chirurgicale  
CHU de Nice  
Hôpital Saint-Roch  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

**Xavier Hébuterne**

Unité de support nutritionnel  
Pôle digestif  
CHU Hôpital de l'Archet  
BP 3079  
06202 Nice Cedex 3

**Carole Ichai**

Service de réanimation  
médico-chirurgicale  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

**Laurent Jacob**

Département d'anesthésie-réanimation  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude-Vellefaux  
75015 Paris

**Didier Journois**

Service d'anesthésie-réanimation  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
20, rue Leblanc  
75015 Paris

**Diane Lena**

Service de réanimation  
médico-chirurgicale  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

**Marc Leone**

Service d'anesthésie et de réanimation  
Hôpital Nord – AP-HM  
Chemin des Bourrelly  
13915 Marseille Cedex 20

**Xavier Leverve†**

Laboratoire de Bioénergétique  
Fondamentale et Appliquée – Inserm U1055  
Université Joseph Fourier  
2280, rue de la Piscine  
BP 53X, 38041 Grenoble

**Christian Malherbe**

Service de diététique  
Centre Hospitalier Universitaire  
de Liège  
Domaine Universitaire de Sart Tilman  
4000 Liège  
Belgique

**Claude Martin**

Service d'anesthésie et de réanimation,  
Hôpital Nord – AP-HM  
Chemin des Bourrely  
13915 Marseille Cedex 20

**Jean-Christophe Orban**

Service de réanimation  
médico-chirurgicale  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

**Catherine Paugam-Burtz**

Service d'anesthésie réanimation  
chirurgicale – AP-HP  
Hôpital Beaujon,  
100, boulevard du Général-Leclerc  
92110 Clichy

**Jean-François Payen**

Pôle anesthésie-réanimation  
Hôpital Michallon  
38043 Grenoble  
Inserm, U836  
38043 Grenoble  
Université Joseph Fourier Grenoble  
Institut des Neurosciences  
UMR-S 836  
38043 Grenoble

**Lionel Pellegrini**

Pole d'anesthésie-réanimation  
CHU Timone  
264, rue Saint-Pierre  
13385 Marseille Cedex

**Vincent Piriou**

U886 Université Claude Bernard Lyon 1  
Service d'anesthésie-réanimation  
Centre hospitalier Lyon Sud  
Hospices Civils de Lyon  
69495 Pierre-Bénite

**Jean-Charles Preisser**

Service de Soins Intensifs  
médico-chirurgicaux  
Hôpital universitaire Erasme  
808 route de Lennik  
1070 Bruxelles, Belgique

**Hervé Quintard**

Service de réanimation  
médico-chirurgicale  
Hôpital Saint-Roch  
Faculté de médecine  
CHU de Nice  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

**Antoine Roquilly**

Service d'anesthésie réanimation  
CHU de Nantes  
Hôpital Hôtel-Dieu  
1, place Alexis-Ricordeau  
44093 Nantes Cedex 1

**Stéphane M. Schneider**

Unité de support nutritionnel  
Pôle digestif  
CHU Hôpital de l'Archet  
BP 3079  
06202 Nice Cedex 3

**Jean-François Soubirou**

Service de réanimation médicale –  
AP-HP  
Hôpital Cochin  
27, rue du Faubourg Saint-Jacques  
75679 Paris Cedex 14

**Julie Sumian**

Service de réanimation médico-  
chirurgicale  
Hôpital Saint-Roch  
CHU de Nice  
5, rue Pierre-Dévoluy  
06006 Nice Cedex 1

**Lionel Velly**

Pôle d'anesthésie-réanimation  
CHU Timone  
264, rue Saint-Pierre  
13385 Marseille Cedex

**Gilbert Zeanandin**

Unité de support nutritionnel  
Pôle digestif  
CHU Hôpital de l'Archet  
BP 3079  
06202 Nice Cedex 3



# Sommaire

|                                                                                                           |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Préface<br><i>C. Martin</i> .....                                                                         | XIII |
| <b>TROUBLES HYDROÉLECTROLYTIQUES</b>                                                                      |      |
| Balance hydrique et sodée<br><i>J. Sumian et D. Grimaud</i> .....                                         | 3    |
| Dysnatrémies<br><i>J.-C. Orban et C. Ichai</i> .....                                                      | 27   |
| Dyskaliémies<br><i>D. Lena, G. Favre et C. Ichai</i> .....                                                | 55   |
| Dysphosphorémies<br><i>C. Ichai</i> .....                                                                 | 79   |
| <b>TROUBLES ACIDOBASIQUES</b>                                                                             |      |
| Interprétation d'un trouble acidobasique<br><i>H. Quintard, J.-C. Orban et C. Ichai</i> .....             | 107  |
| Acidoses : diagnostic et traitement<br><i>H. Quintard, C. Ichai</i> .....                                 | 133  |
| Alcaloses : diagnostic et traitement<br><i>J.-C. Orban et C. Ichai</i> .....                              | 161  |
| Lactate : métabolisme et physiopathologie<br><i>J.-C. Orban, X. Leverve<sup>*</sup> et C. Ichai</i> ..... | 181  |
| <b>RÉANIMATION MÉTABOLIQUE RÉNALE</b>                                                                     |      |
| Métabolisme et fonctions rénales<br><i>A. Bataille et L. Jacob</i> .....                                  | 201  |
| Techniques de suppléance de l'insuffisance rénale aiguë<br><i>V. Chhor et D. Journois</i> .....           | 215  |
| Stratégies de prévention de l'insuffisance rénale aiguë<br><i>V. Blasco, C. Martin et M. Leone</i> .....  | 239  |
| <b>RÉANIMATION MÉTABOLIQUE HÉPATIQUE</b>                                                                  |      |
| Réanimation métabolique de l'insuffisance hépatique aiguë<br><i>C. Paugam-Burtz</i> .....                 | 259  |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| Systèmes d'assistance hépatique      |     |
| <i>C. Francoz et F. Durand</i> ..... | 271 |

## RÉANIMATION MÉTABOLIQUE CÉRÉBRALE

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| Métabolisme et fonctions cérébrales                                   |     |
| <i>N. Bruder, L. Velly et E. Cantais</i> .....                        | 287 |
| Ischémie cérébrale : physiopathologie, diagnostic et traitement       |     |
| <i>L. Velly, L. Pellegrini et N. Bruder</i> .....                     | 305 |
| Évaluation du métabolisme et du débit sanguin cérébral en réanimation |     |
| <i>G. Francony, E. Barbier, P. Bouzat et J.-F. Payen</i> .....        | 333 |

## DÉSORDRES ENDOCRINIENS EN RÉANIMATION

|                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|
| Complications métaboliques aiguës du diabète                 |     |
| <i>J.-C. Orban et C. Ichai</i> .....                         | 347 |
| Anomalies endocriniennes en réanimation                      |     |
| <i>A. Roquilly et K. Asehnoune</i> .....                     | 361 |
| Hyperglycémie en réanimation                                 |     |
| <i>J.-C. Orban, D. Lena, J.-C. Preiser et C. Ichai</i> ..... | 377 |

## MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE, NUTRITION

|                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Besoins nutritionnels en réanimation                                                          |     |
| <i>S.M. Schneider, G. Zeanandin et X. Hébuterne</i> .....                                     | 397 |
| Pharmaconutriments et immunonutrition                                                         |     |
| <i>J.-C. Preiser et C. Malherbe</i> .....                                                     | 413 |
| Oxygène, stress oxydant                                                                       |     |
| <i>J.-C. Orban</i> .....                                                                      | 427 |
| Métabolisme énergétique : de l'organisme à la cellule                                         |     |
| <i>H. Quintard, E. Fontaine, C. Ichai et X. Leverve<sup>t</sup></i> .....                     | 439 |
| Ischémie-reperfusion, notions de préconditionnement<br>et de post-conditionnement du myocarde |     |
| <i>P. Chiari et V. Piriou</i> .....                                                           | 453 |
| Régulation thermique : implications cliniques et thérapeutiques                               |     |
| <i>H. Quintard, J.-F. Soubirou et A. Cariou</i> .....                                         | 467 |
| Dysfonctions métaboliques et sepsis                                                           |     |
| <i>R. Favory et D. De Backer</i> .....                                                        | 489 |
| Abréviations .....                                                                            | 505 |

*Je dédicace cet ouvrage à mon ami Xavier Leverve*

*Nous avons travaillé ensemble plus de 20 ans, ce qui peut paraître long, mais qui est pour moi beaucoup trop court. Notre complicité scientifique et notre amitié se sont malheureusement arrêtées brutalement, alors que nous avions tant de choses encore à faire. Ton immense curiosité et ta vision futuriste, ont toujours été un exemple pour moi. En travaillant de façon acharnée mais passionnée pendant toute ta carrière sur les problèmes métaboliques rencontrés par les patients, tu es devenu le référent international dans ce domaine. Tu t'es battu tout au long de ta carrière pour détrôner des concepts inculqués souvent sans grandes preuves scientifiques. On peut citer parmi ceux-ci l'impact de l'acidose, le rôle du lactate, etc.*

*C'est ton amour des gens, du partage, de la discussion, de la compréhension et de l'apprentissage aux autres qui t'a permis de transmettre un peu de ton savoir et de ta passion à certains d'entre-nous. Tu étais un homme exceptionnel, courageux, doué d'une intelligence et d'une honnêteté intellectuelle rares, tout en restant humble, simple, modeste et convivial.*

*Xavier, tu nous laisses un grand vide qui est malgré tout rempli par ta mémoire et tout ce tu nous as enseigné. Je te dédie ce livre qui n'aurait jamais vu le jour sans toi et j'espère qu'il nous permettra de te garder longtemps dans nos mémoires.*

*Nice le 31 janvier 2011  
Pr Carole Ichai*

# Préface

L'ouvrage que vous vous apprêtez à lire s'intéresse à des aspects très importants de la pratique de la réanimation. Pourtant une approche rapide pourrait laisser penser que les désordres métaboliques ne sont plus une priorité pour les réanimateurs.

Historiquement, assurer la normalité du « milieu intérieur » était d'une importance capitale chez les patients en situation critique. D'ailleurs, pour une grande part, les premiers réanimateurs faisaient porter tous leurs efforts pour corriger les anomalies métaboliques. Le développement vertigineux des techniques de réanimation, du cathétérisme de l'artère pulmonaire à l'assistance circulatoire extra-corporelle pourrait faire croire que les désordres métaboliques passent au second plan, voire ne méritent qu'une attention limitée.

Le professeur Carole Ichai et ses collaborateurs remettent les choses en place. Les désordres métaboliques existent toujours. Ils mettent toujours en péril la vie des patients, ils doivent être pris en compte et traités. Cet ouvrage a le mérite d'apporter aux lecteurs la totalité des éléments nécessaires pour la connaissance de ce domaine de la réanimation. Il utilise également la démarche fondatrice de la pratique de la réanimation : aller de la physiologie au traitement en passant par la physiopathologie et les désordres des systèmes et organes. Une solide connaissance des malades fait le lit des bons traitements et ce n'est pas le moindre, donne aux patients les meilleures chances de survie.

Cet ouvrage sera un outil fiable et complet donnant tous les éléments pour la prise en charge des désordres métaboliques. Les auteurs méritent tous nos remerciements pour le travail effectué et la mise à disposition d'une référence d'excellente qualité qui, nul doute, supportera longtemps l'épreuve du temps.

Claude Martin

# **TROUBLES HYDROÉLECTROLYTIQUES**

<http://coursdemedecine.com>

# Balance hydrique et sodée

## Bilan de l'eau et du sodium

J. Sumian et D. Grimaud

### Introduction

L'eau est l'unique solvant des électrolytes de notre organisme. Elle est ubiquitaire et représente les deux tiers de notre masse corporelle. Deux solutés sont remarquables par le rôle qu'ils jouent dans les deux principaux compartiments :

- le sodium, principal ion du secteur extracellulaire ;
- le potassium, principal ion du secteur intracellulaire.

### Définitions (1, 2)

#### Osmose, pression osmotique et osmoles (3)

L'osmose est le principe de diffusion d'un solvant entre deux compartiments de concentrations différentes à travers une membrane.

#### Osmolarité, osmolalité et tonicité plasmatiques

##### *Osmolarité plasmatique*

L'osmolarité plasmatique représente le nombre d'osmoles d'une solution par litre exprimé en milli-osmoles par litre. L'osmolarité plasmatique calculée

(OsmPc) est égale à la somme de toutes les substances osmotiques plasmatiques (actives et inactives) dosées sur l'ionogramme sanguin, soit :

$$\begin{aligned}\text{OsmPc} &= 2 \times \text{Na} + \text{glycémie} \\ &+ \text{urée (en mOsm/L de plasma)}, \\ \text{normales} &= 280\text{-}295 \text{ mOsm/L}\end{aligned}$$

L'osmolarité plasmatique mesurée (OsmPm) est la concentration en mOsm/L du compartiment plasmatique. Elle se mesure à partir de l'abaissement du point cryoscopique. Elle mesure toutes les substances osmotiques actives et inactives présentes dans le plasma. Elle est toujours supérieure à l'osmolarité plasmatique calculée. La différence entre OsmPc et OsmPm représente le trou osmotique (TO) :

$$\text{TO} = \text{OsmPm} - \text{OsmPc} \text{ (en mOsm/L)}.$$

La valeur normale du trou osmotique est inférieure à 10 mOsm/L. Lorsque le trou osmotique est anormalement élevé, cela signifie qu'il existe en grande quantité des osmoles non dosées par l'ionogramme sanguin comme le méthanol, l'éthanol, l'éthylène-glycol et d'autres.

### ***Osmolalité plasmatique***

L'osmolalité plasmatique est la concentration en milli-osmoles par kilo d'eau du compartiment plasmatique. Elle permet de s'affranchir des variations de volume liées aux protéines et aux lipides. Sa valeur normale est comprise entre 280 et 295 mOsm/kg d'eau.

### ***Tonicité plasmatique***

C'est la force qui détermine le mouvement net d'eau à travers les membranes. Elle correspond à la somme des substances osmotiquement actives d'une solution (en mOsm/L). Toute variation de tonicité dans un compartiment entraîne donc des variations de volume du compartiment concerné. La tonicité plasmatique représente la somme de toutes les substances plasmatiques osmotiques actives dosées par l'ionogramme sanguin :

$$\begin{aligned}\text{tonicité plasmatique} &= 2 \times \text{Na} + \text{glycémie} \\ \text{valeurs normales} &= 275\text{-}290 \text{ mOsm/L de plasma}.\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Osmolarité calculée} &= 2 \times \text{Na} + \text{glycémie} + \text{urée (mOsm/L)} \\ \text{Osmolarité mesurée} &= \text{somme de toutes les osmoles plasmatiques} \\ &\text{mesurées par abaissement du point cryoscopique.} \\ \text{Tonicité} &= 2 \times \text{Na} + \text{glycémie}\end{aligned}$$

## Principes physiques

### *Équilibre de Gibbs-Donnan et pression oncotique*

À cause de l'existence d'ions non diffusibles dans un compartiment aux côtés d'ions diffusibles, il existe un gradient de pression osmotique transmembranaire. C'est ce que l'on appelle la pression colloïdo-osmotique ou pression oncotique. En physiologie humaine, la loi de Donnan se retrouve au niveau des capillaires sanguins où les protéines sont des anions non diffusibles responsables d'une pression oncotique retenant l'eau dans le capillaire. De plus, la loi de Donnan rend la distribution des ions entre cellule et interstitium inégale, assurant ainsi une différence de potentiel transmembranaire.

### *Principe de filtration*

Soit deux compartiments liquidiens contenant une même concentration de soluté et séparés par une membrane perméable à l'eau. Si on exerce une pression hydrostatique sur un compartiment, un flux de solvant et de soluté se produit du compartiment comprimé sans changement de concentration du soluté. Dans les systèmes biologiques, les membranes sont le plus souvent dites semi-perméables, c'est-à-dire imperméables aux macromolécules. Ainsi, il existe une séparation solvant-soluté et une augmentation de la concentration des substances non filtrées dans le compartiment où la pression hydrostatique est la plus élevée.

### *Ultrafiltration*

Lorsqu'il existe une membrane perméable à l'eau et imperméable aux solutés, la différence de pression hydrostatique entre les deux compartiments entraîne uniquement un flux d'eau transmembranaire. C'est un ultrafiltrat. Parfois, on a tendance à extrapoler cette définition à des systèmes complexes qui utilisent une membrane perméable à certains solutés, semi-perméable à d'autres et totalement perméable aux macromolécules.

**Le principe de filtration est le principe d'échange utilisé au cours de l'épuration extrarénale, appelé hémofiltration.**

## Compartiments de l'organisme (2)

L'eau corporelle se distribue en deux compartiments principaux : intracellulaire et extracellulaire, ce dernier étant lui-même composé des secteurs intravasculaire, interstitiel et transcellulaire.



## Compartiments extracellulaires (20 % de la masse corporelle)

### *Compartiment sanguin (ou volume sanguin)*

Le secteur intravasculaire correspond au plasma et représente de 30 à 35 mL/kg de poids, soit 25 % du liquide extracellulaire ou encore 5 % du poids du corps. L'eau représente 93 % du volume plasmatique des vaisseaux et des cavités cardiaques. Les substances dissoutes dans l'eau plasmatique sont ionisées (cations et anions) et non ionisées (urée: 5 mmol/L, glucose: 0,8 g/L). Le principal cation du plasma est le sodium (natrémie: 142 mmol/L). C'est le principal déterminant de la pression osmotique plasmatique à l'état normal. Le plasma contient des macromolécules (albumine: 40 g/L, globuline: 30 g/L) qui représentent 7 % du volume plasmatique. Il contient des éléments figurés: les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

**Le volume sanguin est composé en majorité d'eau, de substances dissoutes et ionisées et non ionisées et de macromolécules.**

**Le sodium est le cation le plus important du compartiment sanguin.  
Sa quantité en détermine le volume.**

### *Compartiment interstitiel*

Il se compose des espaces entourant les cellules, la lymphe et les tissus conjonctifs. La masse d'eau interstitielle représente environ 15 % de la masse corporelle; ainsi, ce secteur représente 150 mL d'eau par kilo de poids. Ce compartiment est un ultrafiltrat du plasma. La concentration en protéines est donc très faible. La concentration des électrolytes dans le secteur interstitiel est pratiquement égale à celle du plasma.

## Compartiment intracellulaire

Il représente environ 40 % de la masse corporelle totale. La teneur en eau est plus importante dans le tissu maigre que dans le tissu gras. Il faut donc déterminer la masse grasseuse de l'organisme pour apprécier la teneur en eau du tissu maigre. Le potassium est le cation prédominant (120 mmol/L). Ce compartiment contient aussi de nombreuses protéines générant une certaine pression oncotique.

## Échanges intercompartimentaux

### Échanges entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire

Le sodium est le principal ion extracellulaire osmotiquement actif et il détermine ainsi le volume des liquides extracellulaires. En effet, il peut diffuser passivement à travers les membranes cellulaires mais il est maintenu de manière active hors de la cellule par la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase (échange de 2  $\text{Na}^+$  contre 3  $\text{K}^+$  générant le potentiel de membrane). D'autres transporteurs membranaires du sodium existent : le symport glucose- $\text{Na}^+$ , l'antiport  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+$  (rôle dans la contraction cellulaire) et l'antiport  $\text{H}^+\text{-Na}^+$  (rôle dans la régulation du pH intracellulaire). Ainsi, chacun des compartiments a un ion prépondérant déterminant la pression osmotique (donc le volume) compartimentale. Il s'agit du sodium pour le plasma et du potassium pour les cellules. Dans tous les cas, l'osmolarité doit rester identique des deux côtés de la membrane cellulaire. S'il se produit une variation d'osmolarité, elle sera corrigée par un mouvement d'eau. Une augmentation de la natrémie entraînera donc une sortie d'eau de la cellule vers le plasma.

**Les mouvements d'eau à travers la membrane cellulaire dépendent de la tonicité de chacun des compartiments. À l'état physiologique, la tonicité intracellulaire est déterminée par le potassium et la tonicité extracellulaire par le sodium.**

### Échanges entre le plasma et l'interstitium

Les échanges entre le plasma et l'interstitium se font à travers la membrane capillaire qui est perméable à l'eau et aux substances dissoutes mais, normalement, imperméable aux protéines. Une partie de ces échanges se fait grâce à la loi de Starling : la pression donnant le sens du flux d'eau ( $P$  filtration) est la résultante des pressions hydrostatiques et oncotiques qui s'opposent :

$$P_{\text{filtration}} = (P_c - P_i) - (\pi_p - \pi_i)$$

où  $P_c$  et  $P_i$  sont les pressions hydrostatiques capillaire et interstitielle, et où  $\pi_p$  et  $\pi_i$  sont les pressions oncotiques plasmatique et interstitielle ( $\pi_i$  est négligeable) :

- au niveau capillaire artériel,  $P_c > P_i + \pi_p$  (environ 10 mmHg) : il existe un mouvement d'eau du secteur intravasculaire vers l'interstitium ;
- au niveau capillaire veineux la pression hydrostatique vasculaire diminue :  $P_c < P_i + \pi_p$ , ce qui crée un mouvement d'eau en sens inverse, de l'interstitium vers le secteur intravasculaire.

Le bilan de ces mouvements d'eau et de substances osmotiques est positif en faveur du milieu interstitiel, ce qui aboutit à la formation de la lymphe.

**La formation des œdèmes correspond à une sortie d'eau du capillaire vers l'interstitium.**

**Deux situations peuvent se présenter :**

- **augmentation  $P_c$  veineuse : phlébites et insuffisance cardiaque droite ;**
- **diminution  $\pi_c$  par hypoprotidémie : syndrome néphrotique et dénutrition.**

## Balance hydrique

### Entrées et sorties

Les entrées sont principalement alimentaires. Elles représentent en moyenne 2 L/j. Le métabolisme cellulaire participe aussi en apportant entre 150 et 400 mL/j. Les besoins dépendent du métabolisme. Ils sont en moyenne de 1 mL/kcal. Les pertes insensibles correspondent aux pertes cutanées et respiratoires. Elles sont par définition difficilement quantifiables et varient avec l'âge (très élevées chez le nouveau-né) mais aussi avec l'exercice physique et la température. En moyenne, elles sont approximativement de 0,5 mL/kg/j (soit de 800 à 1 000 mL pour un adulte de 70 kg). Les pertes sensibles sont les pertes mesurables urinaires et fécales. Les pertes fécales sont très variables et sont de l'ordre de 100 mL/j chez l'adulte. Les pertes sensibles sont donc principalement urinaires et varient entre 0,5 et 1 mL/kg/h. C'est à ce niveau que va s'effectuer la régulation fine des pertes hydriques.

### Hydratation intracellulaire et natrémie (fig. 1)

**La répartition de l'eau à travers les différents compartiments de l'organisme est déterminée par la concentration des solutés de ces compartiments.**

**Le potassium est le principal cation responsable du volume intracellulaire.**

**Le sodium est le principal cation responsable du volume extracellulaire.**

**La pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase maintient chacun de ces deux ions d'un côté de la membrane cellulaire (osmoles actives).**

Toute variation extracellulaire de la concentration en sodium ( $\text{Na}$ ) entraîne des mouvements transmembranaires d'eau par variation de tonicité. Ainsi, la natrémie (déterminant la tonicité plasmatique) est le reflet de l'état d'hydratation intracellulaire (3) :

- baisse  $\text{Na}$  → baisse tonicité → hyperhydratation intracellulaire ;
- augmentation  $\text{Na}$  → augmentation tonicité → déshydratation intracellulaire.

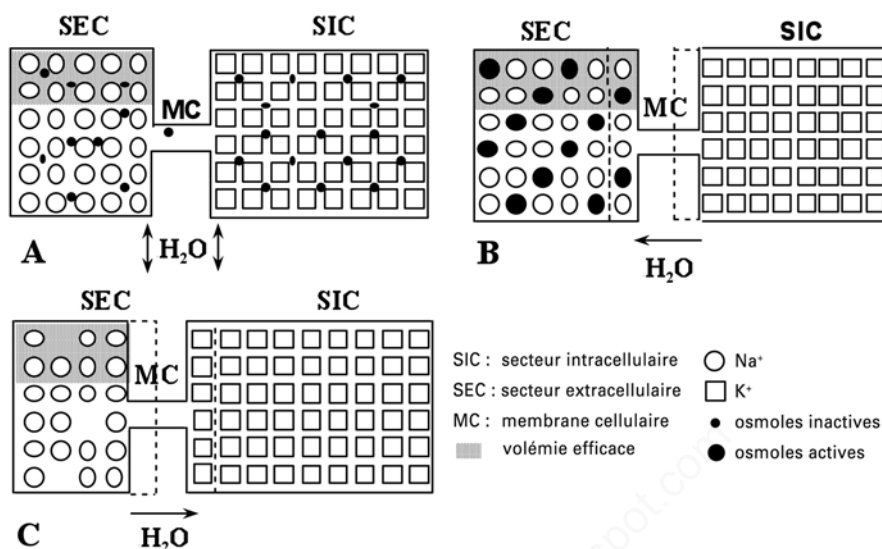


**Fig. 1** – Mouvements d'eau transmembranaires. Figure tirée de l'ouvrage coordonné par Kamran Samii, *Anesthésie Réanimation Chirurgicale*, Ed. Flammarion médecine sciences, 1990, 1<sup>re</sup> édition.

**A:** la répartition égale des osmoles inactives entre les secteurs extra- et intracellulaire n'entraîne pas de mouvement d'eau transmembranaire.

**B:** l'accumulation d'osmoles actives dans le secteur extra-cellulaire entraîne un mouvement d'eau de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule donc une déshydratation intracellulaire.

**C:** la diminution d'osmoles actives dans le secteur extra-cellulaire entraîne un mouvement d'eau de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule donc une hyperhydratation intracellulaire.

#### Pièges (4)

**Si une hypernatrémie est toujours associée à une hypertonicité, une hyponatrémie ne signe pas toujours une hypotonicité:**

- en cas d'hyperprotidémie ou d'hyperlipidémie, la natrémie est abaissée (par augmentation du volume plasmatique), c'est une pseudo-hyponatrémie isotonique avec un volume intracellulaire normal;
- en cas d'hyperglycémie sévère, la natrémie est abaissée mais la tonicité plasmatique est augmentée, c'est une fausse hyponatrémie avec une déshydratation intracellulaire.

De même, une variation d'eau plasmatique entraîne une variation de pression osmotique qui entraîne un flux d'eau entre les secteurs intracellulaire et extracellulaire:

- ↗ eau plasmatique → baisse de la tonicité extracellulaire → hausse du volume intracellulaire
- ↘ eau plasmatique → hausse de la tonicité extracellulaire → baisse du volume intracellulaire donc déshydratation intracellulaire.

## Applications cliniques (5)

Elles sont synthétisées dans les tableaux I et II qui représentent les perturbations élémentaires de l'hydratation intra- et extracellulaire.

**Tableau I** – Perturbations élémentaires : les déshydratations extracellulaire et intracellulaire.

| Clinique                                                                                                                                                                                                                                                                        | Biologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Étiologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Traitement                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Déshydratation extracellulaire</b>                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Pli cutané</b></li> <li>– Hypotonie oculaire</li> <li>– Hypovolémie efficace :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension artérielle</li> <li>• Baisse de la PVC</li> <li>• Oligurie</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>Sang :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Hémoconcentration</b></li> <li>– (↑ hémocrite et protidémie)</li> <li>– Natrémie et chlorémie normales</li> <li>– Hyperazotémie</li> <li>– ↑ Créatininémie</li> </ul> <p><b>Urines :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– (Na U)/(Na plasm) &lt; 1</li> <li>– (urée U)/(urée plasm) &gt; 10</li> <li>– NaU/Ku &lt; 1</li> </ul> | <p><b>Pertes iso-osmotiques d'eau et de NaCl</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>pertes digestives :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vomissements, diarrhée, fistules, aspirations gastroduodénales</li> </ul> </li> <li>– <b>pertes rénales :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuff. rénale chronique</li> <li>• polyuries osmotiques</li> <li>• salidiurétiques</li> <li>• insuff. surénale</li> <li>• tubulopathie avec perte de sel</li> </ul> </li> <li>– <b>pertes cutanées :</b> brûlures, dermatoses suintantes, muco-viscidose, coup de chaleur</li> </ul> | <p><b>Apports iso-osmotiques d'eau et de NaCl</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– jamais d'eau sans NaCl</li> <li>• voie orale si possible et/ou parentérale</li> <li>– <b>toujours réexpansion plasmatique si hypovolémie efficace</b></li> <li>– traitement étiologique</li> </ul> |
| <b>Déshydratation intracellulaire</b>                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Soif</b></li> <li>– <b>Troubles neurologiques :</b> agitation → coma</li> <li>– Sécheresse muqueuses (langue, sillon gingivo-jugal)</li> <li>– Perte de poids</li> <li>– Fièvre, dyspnée</li> <li>– Pas de pli cutané</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Hypertonie plasm.</b></li> <li>– <b>Hypernatrémie</b></li> <li>– Hyperchlorémie</li> <li>– Protidémie et hémocrite normaux</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            | <p><b>Pertes d'eau &gt; pertes de NaCl</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>causes rénales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diabète insipide</li> <li>• (central, néphrogénique)</li> <li>• polyuries osmotiques</li> <li>• (hyperglycémie, mannitol)</li> </ul> </li> <li>– <b>causes extrarénales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cutanées : brûlures, hyperthermie</li> <li>• respiratoires : polypnée</li> <li>• digestives : vomissements, diarrhées, mannitol <i>per os</i></li> </ul> </li> </ul>                                                               | <p><b>Apports de solutés hypotoniques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Per os</i> si possible</li> <li>– intraveineux : G 2,5 % ou 5 %, NaCl 0,45 %</li> <li>– Volumes liquidiens nécessaires parfois considérables</li> <li>– Traitement étiologique</li> </ul>               |

**Tableau II** – Perturbations élémentaires : les hyperhydratations extracellulaire et intracellulaire.

| Clinique                                                                                                                                                                       | Biologie                                                                                                                                                                                                                      | Étiologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Traitement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hyperhydratation extracellulaire</b>                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– perte de poids</li> <li>– œdèmes cutanéomuqueux</li> <li>– épanchement des séreuses, œdème pulmonaire</li> </ul>                      | <p><b>Sang :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– hémodilution (↓ hématoците et protidémie)</li> <li>– Natrémie et chlorémie normales</li> </ul> <p><b>Urines :</b></p> <p>Ionogramme fonction de l'étiologie</p> | <p><b>Rétention iso-osmotique d'eau et de NaCl</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>primitives :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuff. rénale, oligoanurique</li> </ul> </li> <li>– <b>secondaires :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>= hyperaldostéronismes secondaires :</li> <li>• insuff. cardiaque congestive</li> <li>• insuff. hépatocellulaire</li> <li>• œdémato-ascitique</li> <li>• syndrome néphrotique</li> <li>• syndrome de fuite capillaire</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– toujours restriction hydrique (500 mL/j) et sodée</li> <li>– éventuellement soustraction liquidienne par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• salidiurétiques</li> <li>• hémodialyse ou hémofiltration</li> </ul> </li> <li>– <b>réexpansion plasmatique si hypovolémie efficace</b></li> <li>– traitement étiologique</li> </ul> |
| <b>Hyperhydratation intracellulaire</b>                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– dégoût de l'eau</li> <li>– troubles neurologiques : agitation, crampes, céphalées, convulsion, coma</li> <li>– Soif de sel</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– hypotonicité plasm.</li> <li>– hyponatrémie vraie</li> <li>– hypochlorémie</li> <li>– protidémie et hématoците normaux</li> </ul>                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– apports d'eau &gt; apports de NaCl et/ou déficit en NaCl</li> <li>– <b>Causes iatrogènes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• perfusions hypotoniques sans NaCl trop abondantes</li> <li>• apport d'eau inadapté chez l'insuffisant cardiaque, rénal, hépatique</li> </ul> </li> <li>– <b>Syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH (SIADH)</b></li> </ul>                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– toujours restriction hydrique</li> <li>– éventuellement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• apport de NaCl (15 à 50 g/j)</li> <li>• salidiurétiques</li> <li>• hémofiltration</li> <li>• ultrafiltration</li> </ul> </li> <li>– traitement étiologique</li> </ul>                                                                |

### Applications thérapeutiques

L'apport de *solutés hypotoniques* entraîne un gonflement cellulaire par entrée d'eau intracellulaire. Au contraire, les *solutés hypertoniques* entraînent une sortie d'eau de la cellule, d'où leur indication lors d'une réexpansion volémique au cours d'un choc hémorragique (sérum salé hypertonique) ou pour traiter une poussée d'hypertension intracrânienne.

Les mouvements d'eau entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire dépendent de la tonicité d'un compartiment par rapport à l'autre.

La natrémie est le déterminant principal de la tonicité extracellulaire.

La natrémie détermine donc les mouvements d'eau entre les secteurs intracellulaire et extracellulaire.

La natrémie est ainsi le reflet de l'hydratation intracellulaire en dehors de toute pathologie.

**Tableau III** – Perturbations globales (déshydratation et hyperhydratation intra- et extracellulaires) et perturbations complexes (déshydratation extracellulaire et hyperhydratation intracellulaire, hyperhydratation extracellulaire et déshydratation intracellulaire).

| Clinique                                                                                                                                                                                                                                          | Biologie                                                                                                                            | Étiologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Traitement                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PERTURBATIONS GLOBALES</b>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Déshydratation intra- et extracellulaire</b>                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– soif</li> <li>– pli cutané</li> <li>– sécheresse muqueuse</li> <li>– troubles neurologiques</li> <li>– hypotension artérielle</li> <li>– oligurie</li> <li>– perte de poids</li> <li>– fièvre</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– hémococoncentration</li> <li>– hypertonicité plasm.</li> <li>– hypernatrémie</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– acidocétose diabétique</li> <li>– coma hyperosmolaire</li> <li>– diarrhée aiguë massive</li> <li>– hyperthermie</li> <li>– polyuries osmotiques</li> <li>– médicamenteuses ou non</li> <li>– déshydratation du</li> <li>– nourrisson et du vieillard</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– apports de solutés hypotoniques</li> <li>– réexpansion plasm. si hypovolémie efficace par macromolécules</li> </ul>                                                                   |
| <b>Hyperhydratation intra- et extracellulaire</b>                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– œdèmes</li> <li>– prise de poids</li> <li>– dégoût de l'eau</li> <li>– troubles neurologiques</li> <li>– nausées, vomissements</li> </ul>                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– hémodilution</li> <li>– hypotonicité plasmatique</li> <li>– hyponatrémie</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– causes iatrogènes : apport d'eau et de NaCl excessifs</li> <li>– SIADH chronique</li> <li>– diurétiques thiazidiques au long cours</li> </ul>                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– restriction hydrique stricte et sodée</li> <li>– réexpansion plasm. si hypovolémie efficace par macromolécules</li> <li>– soustraction liquidienne : épuration extrarénale</li> </ul> |
| <b>PERTURBATIONS COMPLEXES</b>                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Déshydratation extracellulaire et hyperhydratation intracellulaire</b>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– troubles neurologiques</li> <li>– pli cutané</li> <li>– hypotonie oculaire</li> <li>– oligurie, PVC</li> <li>– hypotension artérielle</li> <li>– dégoût de l'eau</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– hémococoncentration</li> <li>– hypotonicité plasmatique</li> <li>– hyponatrémie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– pertes hydrosodées surcompensées en eau</li> <li>– erreurs diététiques ou thérapeutiques</li> </ul>                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>– apports de NaCl puis secondairement d'eau</li> </ul>                                                                                                                                  |
| <b>Hyperhydratation extracellulaire et deshydratation intracellulaire</b>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– œdèmes</li> <li>– épanchement des séreuses</li> <li>– soif</li> <li>– sécheresse des muqueuses</li> <li>– fièvre</li> <li>– troubles neurologiques</li> </ul>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– hémodilution</li> <li>– hypertonicité plasmatique</li> <li>– hypernatrémie</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– rétention hydrosodée prédominante sur le NaCl</li> <li>– iatrogènes (apport de NaCl chez les œdémateux)</li> </ul>                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– apport d'eau et suppression de NaCl</li> </ul>                                                                                                                                        |

## Mécanismes de régulation

Les entrées et surtout les sorties d'eau sont régulées finement et dans d'étroites limites. Cette régulation dépend essentiellement de deux mécanismes : l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine (AVP), qui régule les sorties d'eau au niveau rénal, et la soif, qui régule les entrées d'eau. Le but est de maintenir une osmolalité plasmatique entre 280 et 295 mOsm/kg d'eau plasmatique pour maintenir un volume cellulaire normal.

**La régulation de la balance hydrique permet la régulation du volume intracellulaire.**

**La régulation de l'osmolalité des liquides extracellulaires dépend des apports liquidiens sous l'effet de la soif et de la sécrétion d'ADH.**

### *Hormone antidiurétique ou arginine vasopressine (5)*

L'ADH ou AVP est un nonapeptide cyclique synthétisé et libéré par les neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. La libération hormonale est secondaire à un influx. Elle répond à deux sortes de stimuli.

#### *Stimuli osmotiques (6, 7)*

Les osmorécepteurs sont localisés au niveau des noyaux hypothalamiques. Une hypertonicité augmente la synthèse et l'excrétion de l'ADH. Une hypotonie plasmatique inhibe les sécrétions. Ces osmorécepteurs sont sensibles à des variations de 1 à 2 % de la tonicité plasmatique et les convertissent en un influx nerveux. Les variations d'osmoles inactives n'entraînent pas de modification d'excrétion de l'ADH. Pour une tonicité plasmatique entre 280 et 295 mOsm/L, la quantité d'ADH augmente de façon linéaire à la tonicité. Pour une tonicité plasmatique supérieure à 295 mOsm/L, c'est le mécanisme de la soif qui entre en jeu (fig. 2).

#### *Stimuli non osmotiques (6)*

Les barorécepteurs et volorécepteurs se situent au niveau de l'oreillette gauche. Lorsqu'ils sont activés par une baisse du volume extracellulaire (d'au moins 10 %) ou de la pression artérielle, ils stimulent (*via* les nerfs IX et X) la posthypophyse qui libère de l'ADH. Il existe d'autres stimuli non osmotiques (fig. 1) : les nausées, la douleur, l'hypoxie et la morphine. Ces facteurs sont souvent associés lors de la période postopératoire. L'alcool est un inhibiteur puissant de la sécrétion d'ADH. Il existerait une plus grande sensibilité de réponse d'ADH à une variation d'osmolarité chez l'homme que chez la femme (7).



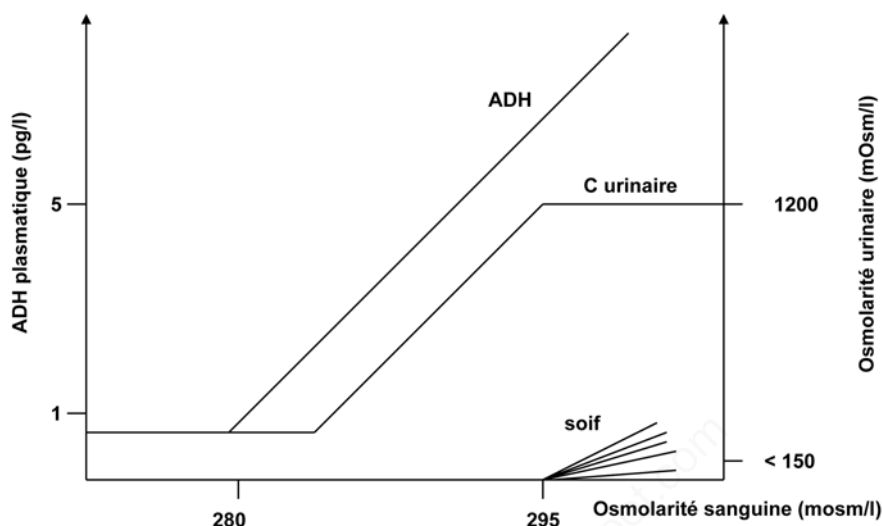


Fig. 2 – Seuils de stimulation de sécrétion de l'ADH et de la soif.

Le mode d'action de l'ADH est de favoriser la réabsorption rénale d'eau. Au niveau tubulaire proximal, l'eau est réabsorbée de manière passive. En revanche, au niveau tubulaire distal la membrane cellulaire devient imperméable à l'eau alors qu'il persiste une réabsorption de sodium. C'est en présence d'ADH que les tubules distaux deviennent perméables à l'eau. La fixation d'ADH sur son récepteur V2 entraîne l'ouverture du canal aqueux membranaire (aquaporine 2) permettant la réabsorption d'eau vers le secteur vasculaire. Ainsi, la perméabilité du tube collecteur varie en fonction de la concentration d'ADH. Si l'ADH est basse, l'urine sera très diluée. Si la sécrétion d'ADH est élevée, la concentration des urines s'élève grâce à une forte réabsorption d'eau libre. Le rein peut ainsi s'adapter à des apports d'eau compris entre 1 et 1,5 litres. L'osmolalité des urines peut donc varier en fonction des besoins ou des apports de 50 à 500 mOsm/L. L'urée, les sulfates, le phosphore et les autres produits des déchets du métabolisme cellulaire atteignent 600 mOsm/j, ce qui requiert une perte obligatoire minimale d'eau égale à 0,444 L/j ( $600 - 1\ 400$  mOsm/L).

**La sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) est l'étiologie la plus fréquente d'hyponatémie hypotonique à volume extracellulaire normal.**

La découverte des aquaporines par Agre a permis de mieux comprendre la physiologie et la physiopathologie de la balance hydrique (8-11). Les aquaporines sont les récepteurs cellulaires de l'ADH responsables de la réabsorption d'eau (12). Il existe 11 isoformes d'aquaporines dont 6 sont exprimées au niveau rénal sur des sites différents (13). L'aquaporine 2 est responsable de la réabsorption

d'eau régulée par l'ADH au niveau du tube collecteur. Les aquaporines de type 3 et 4 sont localisées dans les tubes collecteurs au niveau des faces basolatérales. L'aquaporine 6 est intracellulaire et se trouve au niveau des cellules intercalaires du tube collecteur (14). L'osmolalité paraît être un facteur régulateur de l'ARNm et de la synthèse protéique de l'aquaporine 2 (15).

**L'aquaporine 2 aurait un rôle dans la physiopathologie du diabète insipide néphrogénique ou central alors que, dans l'insuffisance rénale, l'expression des aquaporines 2 serait diminuée (16).**

### ***Antagonistes des récepteurs à la vasopressine ou aquarétiques***

(17)

Des antagonistes non peptidiques de l'AVP commencent à être commercialisés pour traiter les hyponatrémies normo- et hypervolémiques (9, 10, 11, 18). Ces molécules forment le groupe des « vaptans ». Leur administration dépend de leur degré de sélectivité sur les récepteurs à l'AVP. Les antagonistes V1aR induisent une vasodilatation, ceux des V2R appelés « aquarétiques » entraînent une diurèse avec des urines diluées aboutissant finalement à une augmentation de la natrémie. Plusieurs études ont montré l'efficacité des antagonistes V2R pour corriger l'hyponatrémie des patients avec SIADH en toute sécurité. Leur administration aboutit à un accroissement de la diurèse associé à une baisse de l'osmolalité urinaire. Ces aquarétiques ont été récemment étudiés chez des patients présentant une hyponatrémie secondaire à un SIADH, une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou une cirrhose.

Ainsi, les dernières recommandations américaines de la FDA ont accepté l'utilisation préférentielle d'antagonistes combinés V1R/V2R (conivaptan) pour traiter les hyponatrémies normo- (SIADH) et hypervolémiques (ICC) (18). Leur utilisation au cours de l'ICC permet d'éviter les effets délétères des diurétiques qui entraînent des pertes électrolytiques et aggravent les stimulations neurohormonales sympathiques et du système rénine-angiotensine. Ainsi, dans les ICC chroniques, les aquarétiques pourraient apporter un réel bénéfice par rapport aux classiques diurétiques. Les antagonistes sélectifs V2R (tolvaptan) semblent plutôt être destinés à l'avenir à des traitements chroniques *per os* et aux hyponatrémies des cirrhotiques (19, 20).

**Les aquarétiques sont des médicaments antagonistes des récepteurs de la vasopressine (21) qui agissent par inhibition compétitive de l'ADH au niveau de certaines aquaporines. Ils représentent une possibilité pour traiter les patients atteints du syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH et les hyponatrémies à volume extracellulaire augmenté (cirrhose, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale).**

**Soif** (7, 22, 23)

La soif permet d'augmenter les apports d'eau en cas de besoin. Elle est stimulée au niveau des neurorécepteurs hypothalamiques (très proches des osmorécepteurs contrôlant l'ADH) lorsque l'osmolalité plasmatique est supérieure à 295 mOsm/kg d'eau. À partir de ce niveau d'osmolalité, la soif augmente proportionnellement à l'osmolalité. La différence entre ADH et soif est donc leur seuil d'osmolalité de stimulation : 280 mOsm/kg pour l'ADH et 295 mOsm/kg pour la soif. Ainsi, la soif participe à l'osmorégulation quand l'ADH fonctionne au maximum de ses capacités de conservation de l'eau (fig. 1). En dehors des osmorécepteurs, elle paraît être stimulée par des facteurs communs à l'ADH comme l'hypovolémie et/ou l'hypotension. Une hypovolémie expérimentale associée à une hyponatrémie et une hypotonicité déclenche le phénomène de la soif (7, 24).

**La régulation de la balance hydrique est assurée par l'ADH et le mécanisme de la soif qui la relaye, mais celui-ci ne peut se concrétiser que chez le sujet conscient. La sécrétion d'ADH dépend de facteurs osmotiques et non osmotiques. L'ADH est responsable de la réabsorption rénale active de l'eau.**

**Osmorégulation cérébrale** (25)

La boîte crânienne étant indéformable, toute augmentation de volume cérébral génère une hausse de pression intracrânienne. L'osmorégulation cérébrale permet de limiter les mouvements d'eau entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire cérébraux lors des modifications d'osmolarité plasmatique. Cette osmorégulation met en jeu des mouvements d'osmoles actives à travers la membrane cellulaire, ce qui limite alors les flux d'eau. Elle se fait en deux temps : une adaptation immédiate et une adaptation à long terme. Ainsi, la vitesse d'installation d'une variation de tonicité plasmatique conditionne les conséquences cliniques :

- installation rapide (< 48 h), les osmoles inorganiques (électrolytes et essentiellement la concentration cytoplasmatique en potassium) interviennent immédiatement ;
- installation lente (> 48 h), les osmoles organiques ou idiogéniques – de nombreux acides aminés (glutamine et glutamate surtout), des méthylamines (phosphocréatine, glycérophosphocholine et bétaine), de la taurine et du myo-inositol – vont entrer en jeu.

Les aquaporines 1 et 4 sont exprimées de manière abondante dans le cerveau (26). L'aquaporine 4 aurait un rôle dans la formation de l'œdème cérébral, ce qui pourrait être une voie de recherche du traitement de cette affection (27).

**Il existe une osmorégulation très fine au niveau cérébral qui amortit les variations d'osmolarité plasmatique. Elle fait intervenir des mouvements d'osmoles inorganiques (mouvements rapides) ou organiques (mouvements lents). La correction de troubles osmolaires chroniques (> 48 h) doit être lente pour permettre un retour lent à la normale des osmoles organiques.**

## Balance sodée

**Le sodium est un cation monovalent et une base forte.  
La natrémie normale est comprise entre 138 et 142 mmol/L.  
Son poids moléculaire est de 23 et il y a 17 mmol de sodium dans 1 g de sel.**

### Entrées et sorties

Les apports sont toujours supérieurs aux besoins de l'organisme dans les conditions physiologiques. Ils dépendent en fait des habitudes alimentaires. Les besoins correspondent aux pertes obligatoires (pertes cutanées et digestives) qui représentent environ 10 mmol/j. L'élimination est principalement rénale et digestive.

### Élimination rénale

C'est là que se règle finement la balance sodée. Le sodium est librement filtré au niveau du glomérule (24 mol/j, soit 1,4 kg) et activement réabsorbé mais non sécrété par les tubules. Ainsi, la quantité de sodium excrétée dans l'urine finale est la résultante de la filtration glomérulaire soustraite de la réabsorption tubulaire :

$$\text{Na}^+ \text{ excrété} = \text{Na}^+ \text{ filtré} - \text{Na}^+ \text{ réabsorbé}$$

La réabsorption tubulaire rénale de sodium est l'élément essentiel régulé. Les deux tiers du sodium filtré sont réabsorbés dans le tube proximal de manière passive, environ 30 % le sont de façon active dans la portion large ascendante de l'anse de Henle et 10 % au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur. En fonction des besoins, le rein peut excréter très peu ou beaucoup de sodium (de 1 mmol/L de sodium urinaire jusqu'à plusieurs centaines de millimoles par litre) en modulant la réabsorption.

### Élimination digestive

D'énormes quantités de sodium sont sécrétées chaque jour au niveau du tube digestif et réabsorbées en quasi-totalité. Ainsi, la bile, le suc pancréatique et le suc intestinal contiennent environ 140 mmol/L de sodium.

## Autres pertes

Les pertes sudorales sont très variables et leur concentration en sodium dépend du débit de sueur (de 10 à 80 mmol/L).

## Hydratation extracellulaire et pool sodé

L'organisme possède 60 mmol de sodium par kilo de poids. Quarante pour cent du sodium est localisé dans les os. La concentration de sodium par litre d'eau plasmatique est de 152 mmol/L (si on enlève le volume occupé par les protéines et les lipides) et, cet ion franchissant librement la barrière capillaire, les concentrations de sodium intravasculaire et interstitielle sont très proches: 142 mmol/L dans le plasma contre 144 mmol/L dans l'interstitium. La concentration de sodium à l'intérieur des cellules est très variable selon les tissus (20 mmol/L pour les érythrocytes et 11 mmol/L pour les cellules du tube contourné distal).

Les variations de la quantité de sodium dans un compartiment entraînent une variation du volume du compartiment dans le même sens. Ainsi, une augmentation du pool sodé (défaut d'excrétion rénale...) entraîne une augmentation de la volémie et du secteur interstitiel (œdèmes, œdème aigu du poumon, etc.). À l'inverse, une déplétion sodée (diurétiques...) génère une hypovolémie avec un retentissement clinique plus ou moins marqué (hypotension orthostatique, etc.).

**Le pool sodé est le composant principal de la volémie.**

**Une déplétion sodée entraîne une hypovolémie avec hypotension orthostatique.**

**Une augmentation excessive du pool génère une inflation du secteur extracellulaire avec des œdèmes.**

## Mécanismes de régulation (fig. 3)

Toute augmentation du pool sodé engendre une augmentation de la volémie (et inversement) stimulant des mécanorécepteurs (fig. 4). Cette stimulation entraîne la sécrétion de différents médiateurs régulant finement la balance sodée. Il existe des interrelations entre ces différents facteurs régulateurs. Dans tous les cas, l'effecteur est le rein, principalement par des mécanismes tubulaires (réabsorption du sodium) mais aussi par modification du débit de filtration glomérulaire (vasomotricité des artérioles afférentes et efférentes modifiant la pression de filtration).

Les différents récepteurs se répartissent en trois catégories :

- les récepteurs du système de basse pression (oreillettes) modulent l'activité sympathique et la sécrétion d'ADH (*via* les nerfs IX et X), ainsi que la synthèse auriculaire du facteur natriurétique atrial ;

- les récepteurs du système artériel (aorte, sinus carotidien et artériole rénale afférente) ont une action sur l'activité sympathique et sur la sécrétion de rénine par les cellules épithélioïdes de l'artériole afférente ;
- les récepteurs du système porte ont une action sur la stimulation sympathique.

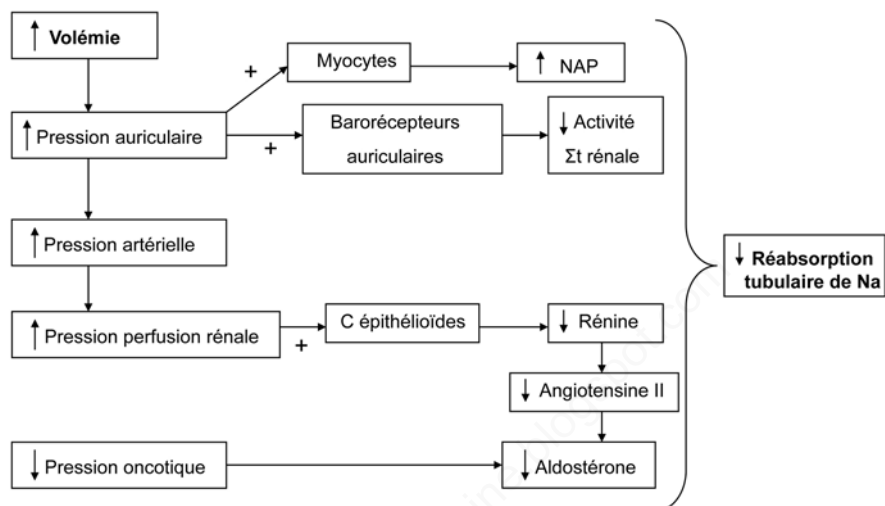


**Fig. 3** – Régulation de la balance sodée. Les principaux facteurs et mécanismes responsables de la régulation de la balance sodée modulent la réabsorption tubulaire du sodium.

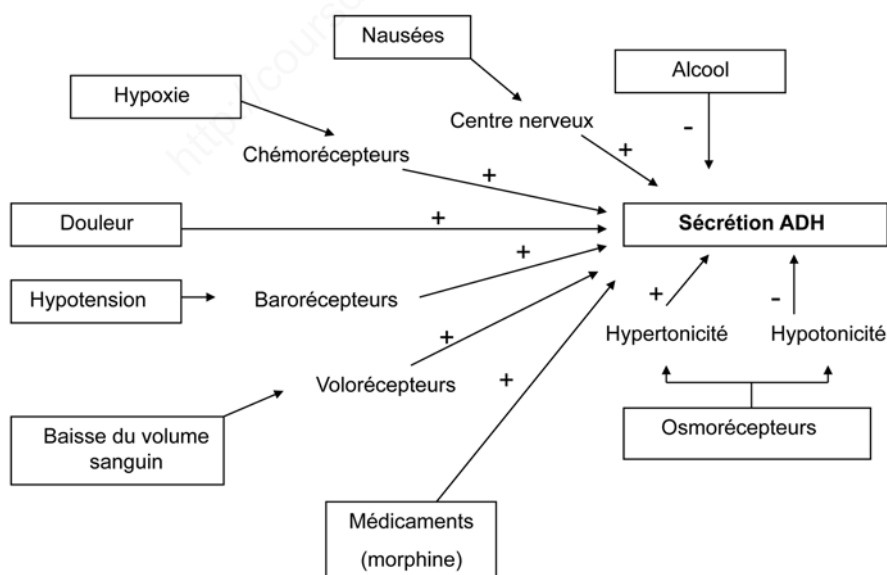


**Fig. 4** – Facteurs influençant la sécrétion d'ADH

## Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (fig. 5)

Le SRAA est au centre du système de régulation (28).

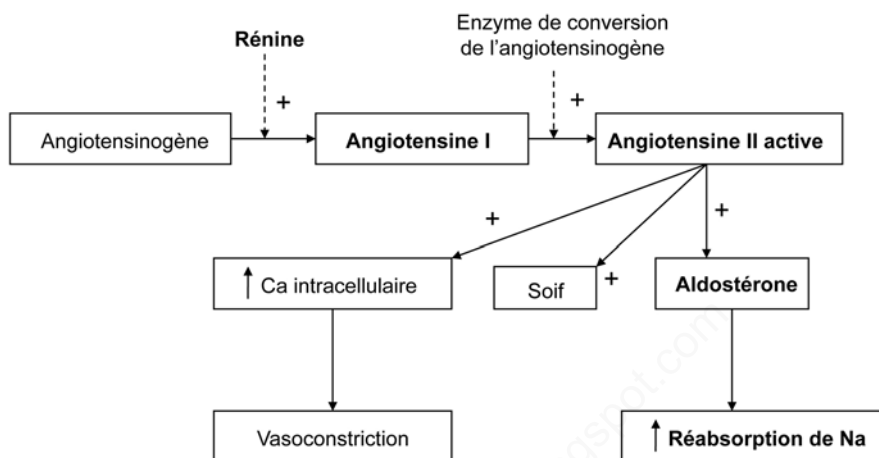


**Fig. 5** – Cascade du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Cette cascade est responsable in fine d'une augmentation de la réabsorption du sodium et d'une vasoconstriction.

### Cascade du SRAA ou boucle réno-rénale

La rénine, sécrétée par les cellules épithélioïdes de l'artériole afférente glomérulaire (composant de l'appareil juxtaglomérulaire) clive l'angiotensinogène synthétisé par le foie. L'angiotensine I ainsi produite va à son tour être clivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène en angiotensine II (fig. 3). Celle-ci a plusieurs actions : augmentation de la réabsorption tubulaire proximale de sodium (action paracrine), pic de calcium intracellulaire responsable d'une vasoconstriction puissante, stimulation de la soif et libération d'aldostérone entraînant aussi une forte réabsorption du sodium (tube contourné distal). Il est à noter que l'aldostérone n'agit pas seulement au niveau rénal, mais elle stimule aussi le transport de sodium dans les cellules épithéliales des glandes sudoripares, salivaires et intestinales.

### Régulation du SRAA

L'augmentation de la pression de perfusion rénale, par l'intermédiaire de la stimulation de barorécepteurs de l'appareil juxtaglomérulaire (artériole afférente), entraîne une diminution de la sécrétion de rénine. Cette baisse de rénine entraîne une baisse de l'angiotensine et, donc, diminue la réabsorption tubulaire proximale de  $\text{Na}^+$ . Il s'y associe une baisse de la sécrétion d'aldostérone qui diminue la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal. À l'inverse, la diminution de la pression de perfusion rénale entraîne une augmentation

de la sécrétion de rénine et active la cascade de SRAA, augmentant ainsi la réabsorption tubulaire sodée. Le système nerveux adrénergique participe aussi à la régulation du SRAA : la stimulation nerveuse rénale augmente la sécrétion de rénine (stimulation de type  $\beta^+$ ) mais, dans certaines circonstances, le système  $\alpha$ -adrénergique inhibe la sécrétion de rénine. De même, le rôle des prostaglandines ne semble pas clair à ce niveau puisqu'elles stimulent la sécrétion de rénine tout en inhibant la sécrétion d'angiotensinogène. Dans tous les cas, l'angiotensine II joue un rôle de rétrocontrôle en inhibant la sécrétion de rénine. Enfin, les cellules de la *macula densa* (cellules tubulaires et distales de l'appareil juxtaglomérulaire) exercent aussi un rétrocontrôle négatif en diminuant la sécrétion de rénine lorsque la concentration de sodium du liquide urinaire augmente.

#### Actions cellulaires de l'aldostérone (29) (fig. 6)

L'aldostérone enfin activée entraîne, au niveau des cellules de la partie distale du tube contourné distal et du tube collecteur cortical, une augmentation de la réabsorption distale du sodium. Son délai d'action est de 30 à 60 minutes. C'est par l'intermédiaire des canaux épithéliaux à sodium (ENaC) que le sodium est réabsorbé. Ils jouent un rôle essentiel dans le contrôle du flux de sodium dans les cellules épithéliales rénales. Par ailleurs, la glucocorticoïde kinase et la protéine G K-Ras 2 ont un rôle régulateur important dans l'action de l'aldostérone. Elles ralentiraient l'action de celle-ci au niveau distal du néphron (30). L'aldostérone régule la balance sodée, le volume sanguin et la pression artérielle. Une étude récente de Summa a montré que la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase, qui expulse du sodium à travers du sodium à travers la membrane basolatérale, est régulée par l'aldostérone (31). Ainsi, l'aldostérone stimule directement la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase, ce qui entraîne la sécrétion rénale de potassium. L'entrée de sodium à l'intérieur de la cellule tubulaire stimule elle aussi la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase. Enfin, l'aldostérone a plusieurs rôles rénaux sur différents ions : réabsorption du sodium, sécrétion du potassium et sécrétion de protons.

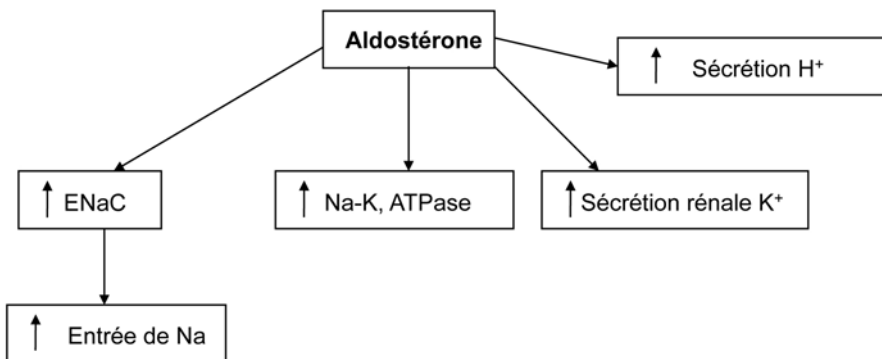


**Fig. 6** – Effets de l'aldostérone sur les cellules du tube collecteur rénal. L'aldostérone a différents sites d'action au niveau du tube collecteur rénal. Elle agit ainsi sur le sodium, le potassium et le proton.



### **Antihypertenseurs**

**Les diurétiques anti-aldostérone (spironolactones) favorisent l'excrétion sodée et diminuent donc la volémie mais ils épargnent le pool potassique.**

**Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) bloquent la cascade du SRAA : ils diminuent donc la vasoconstriction artériolaire induite par l'angiotensine, limitent la sécrétion d'aldostérone (augmentation de la natriurèse) et lèvent l'inhibition des systèmes vasodilatateurs (bradykinine). La vasodilatation induite est responsable des effets hypotenseurs mais augmente aussi le débit cardiaque (baisse de la postcharge).**

### ***Peptide natriurétique auriculaire***

Le peptide natriurétique auriculaire (ANP) est sécrété par les myocytes auriculaires droits et gauches lorsque la volémie augmente. Sa demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 minutes. Il augmente l'excrétion rénale de sodium par plusieurs mécanismes :

- accroissement de la fraction de filtration glomérulaire (augmentation du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire et de la pression capillaire glomérulaire par vasodilatation des artéioles afférentes) ;
- diminution de la réabsorption tubulaire (blocage des canaux transmembranaires des tubes collecteurs, inhibition d'un antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  du tube contourné proximal, redistribution du flux sanguin rénal vers la médulla, inhibition de la synthèse de l'aldostérone).

Ainsi, l'augmentation de la volémie entraîne une augmentation de l'excrétion rénale de sodium afin de la ramener à la normale. À l'inverse, une diminution de la volémie entraîne une baisse de la sécrétion d'ANP. Il existe donc un rétrocontrôle de la sécrétion d'ANP :

- baisse de la volémie → baisse du facteur atrial natriurétique → baisse de l'excrétion rénale de sodium ;
- augmentation de la volémie → augmentation du facteur atrial natriurétique → augmentation de l'excrétion rénale de sodium.

Il existe des interactions entre l'ANP et les autres systèmes hormonaux qui jouent un rôle dans la régulation de la balance hydrosodée. L'élévation de l'ANP entraîne une baisse de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone. Par ailleurs, cette élévation entraîne une augmentation de la sécrétion des catécholamines alors qu'à fortes doses, l'effet est inverse (29).

### ***Autres peptides natriurétiques***

D'autres peptides proches de l'ANP ont été isolés : l'uradilantin, localisé seulement dans l'urine, le peptide natriurétique de type C (CNP), localisé dans le cerveau et dans le rein, et le peptide natriurétique de type B (BNP), qui est une neuro-hormone sécrétée par les myocytes ventriculaires en réponse à une

augmentation de la volémie ou de la pression artérielle (33). Le BNP comme l'ANP inhibe la production de rénine et d'aldostérone. Le taux plasmatique de BNP varie en fonction de l'âge et du sexe.

## ***Autres systèmes rénaux autorégulateurs***

### *Système kinine-kallicréine*

La kallicréine clive le kininogène en bradykinine qui va alors inhiber la réabsorption sodée du tube collecteur. C'est un système symétrique au SRAA. Les deux systèmes se contrôlent mutuellement. L'angiotensine II active la kallicréine et l'enzyme de conversion détruit les kinines.

### *Prostaglandines*

Les prostaglandines, comme la  $PGR_2$ , bloquent l'action de la rénine et favorisent ainsi l'excrétion urinaire du sodium.

### *Système sympathique rénal*

Le système sympathique rénal (34) permet le contrôle du débit de filtration glomérulaire du sodium. En effet, la baisse de la pression artérielle va stimuler les nerfs sympathiques rénaux qui vont entraîner une vasoconstriction artériolaire rénale responsable d'une baisse de la pression capillaire glomérulaire et donc une baisse du débit de filtration glomérulaire et de l'excrétion de sodium. L'effet inverse est vrai. L'augmentation de la volémie diminue l'activité sympathique rénale, ce qui entraîne une diminution de la réabsorption du sodium, soit une augmentation de la natriurèse, ainsi qu'une diminution de la sécrétion de rénine.

### *Pression oncotique*

La baisse de la pression oncotique plasmatique augmente l'excrétion hydrosodée par diminution de la réabsorption tubulaire.

**La régulation de la balance sodée dépend de l'excrétion sodée.**

**La volémie et la pression artérielle sont les éléments principaux régulant l'excrétion sodée.**

**Le SRAA, l'ANP et le sympathique rénal sont les trois principaux systèmes impliqués.**

**Les différents systèmes sont tous intriqués et se régulent les uns les autres.**

## Conclusion

L'eau et le sel sont deux éléments indissociables. Les mouvements physiologiques d'eau dans l'organisme sont dépendants des variations sodées. Le pool sodé détermine le volume du secteur extracellulaire et la natrémie reflète (le plus souvent) l'hydratation intracellulaire. Les balances hydrique et sodée sont au centre de l'homéostasie hydroélectrolytique qui repose sur un organe essentiel : le rein.

Finalement, l'eau est indispensable à la vie, le sel l'est au maintien de l'eau dans l'organisme (et le potassium l'est à l'influx nerveux)...

## Références

1. Carroll HJ (1989) Water, electrolyte, and acid-base metabolism: diagnosis and management. Philadelphia, Lippincott
2. Fanestill DD (1987) Compartmentation of body water. Dans Narins RG, ed. Maxell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York, McGraw Hill, Inc. 1-14
3. Sterns RH, Ocdol H, Schrier RW, Narins RG (1994) Hyponatremia: pathophysiology, diagnosis, and therapy. Dans Narins RG, ed. Maxell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York, McGraw Hill, Inc. 583-615
4. Ichai C, Theissen A, Giunti C (2002) Hyponatrémies en réanimation. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation: 36-860-A-05.
5. Humes HD (1986) Disorders of water metabolism. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. Fluids and electrolytes. Philadelphia, Saunders: 118-28
6. Zerbe RL, Robertson GL (1987) Osmotic and nonosmotic regulation of thirst and vasopressin secretion. Dans Narins RG, ed. Maxell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York, McGraw Hill, Inc. 61-78
7. Fitzsimons JT (1979) The physiology of thirst and sodium appetite. *Monogr Physiol Soc* 35: 1-572
8. Baillet J, Nortier E (1987) Homéostasie circulatoire à long terme. In: Baillet J, Nortier E, eds. *Précis de physiologie humaine*. Tome 1. Paris, Ellipses: 507-13
9. Stachenfeld NS, Splenser AE, Calzone WL, Taylor MP, Keefe DL (2001) Sex differences in osmotic regulation of AVP and renal sodium handling. *J Appl Physiol* 91: 1893-901
10. Sheikh-Hamad D, Marples D, Nielsen S (2002) Cell biology of vasopressin and aquaporins. In: Dubose TD, Hamm LL, eds. *Acid-base and electrolyte disorders: a companion to Brenner's and Rector's the kidney*. Philadelphia, Saunders: 217-28
11. Walz T, Hirai T, Murata K *et al.* (1997) The three-dimensional structure of aquaporin-1. *Nature* 387: 624-7
12. Engel A, Fujipsho Y, Agre P (2000) The importance of aquaporin water channel protein. *EMBO J* 19: 800-6
13. Smith BL, Agre P (1991) Erythrocyte Mr 28,000 transmembrane protein exists as a multisubunit oligomer similar to channel proteins. *J Biol Chem* 266: 6407-15
14. Kwon TH, Hager H, Nejsun LN, Andersen ML, Frokiaer J, Nielsen S (2001) Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Semin Nephrol* 21: 231-8
15. Matsuzaki T, Tajika Y, Tserentsoodol N *et al.* (2002) Aquaporins: a water channel family. *Anat Sci Int* 77: 85-93
16. Jung JS, Preston GM, Smith BL, Guggino WB, Agre P (1994) Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The Hourglass model. *J. Biol Chem* 269: 14648-54

17. Orban JC, Ichai C (2008) Dysnatrémies : « Les essentiels ». Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation. Paris, Elsevier: 431-50
18. Goldsmith SR (2006) Is there a cardiovascular rationale for the use of combined vasopressin V10/V2 receptor antagonists? *Am J Med* 119: 593-6
19. Gerbes AL, Gülberg V, Gines P and the VPA study group (2003) Therapy of hyponatremia in acidosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 124: 933-9
20. Konstam MA, Georgiade M, Burnett JC (2007) Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial. *JAMA* 297: 1319-31
21. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA (2002) Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82: 205-44
22. Yasui M, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Agre P (1999) Aquaporin-6: an intracellular vesicle water channel protein in the renal epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 5808-13
23. Storm R, Klusmann E, Geelhaar A, Rosenthal W, Maric K (2003) Osmolality and solute composition are strong regulators of AQP2 expression in renal principal cells. *Am J Physiol* 284: F189-98
24. Kwon TH, Nielsen J, Masilamani S *et al.* (2002) Regulation of collecting duct AQP3 expression: response to mineralocorticoid. *Am J Physiol Renal Physiol* 283: F1403-21
25. Ichai C, Fenouil E, Grimaud D (1994) Osmolalité et cerveau. *Ann Fr Anesth Réanim* 13: 68-79
26. Vajda Z, Nielsen S, Sulyok E, Doczi T (2001) Aquaporins in cerebral volume regulation and edema formation. *Orv Hetil* 142: 223-5
27. Badaut J, Lesbennes F, Magistretti PJ, Regli L (2002) Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 367-78
28. Blantz RC, Gabbai FB (2002) Renin-angiotensin-aldosterone system. In: DuBose TD, Hamm LL, eds. *Acid-base and electrolyte disorders: a companion to Brenner's and Rector's the kidney*. Philadelphia, Saunders: 271-85
29. Loffing J, Zecevic M, Féraille E *et al.* (2001) Aldosterone induces rapid apical translocation of ENaC in early portion of renal collecting system: possible role of SGK. *Am J Physiol* 280: F675-82
30. Eaton DC, Malik B, Saxena NC, Al-Khalili OK, Ye G (2001) Mechanism of aldosterone's action on epithelial Na<sup>+</sup> transport. *J Membrane Biol* 184: 313-9
31. Summa V, Mordasini D, Roger F *et al.* (2001) Short term effect of aldosterone on Na, K-ATPase cell surface expression in kidney collecting duct cells. *J Biol Chem* 276: 47087-93
32. Mebazaa A, Payen D (1990) Le facteur atrial natriurétique. *Ann Fr Anesth Réanim* 9: 153-68
33. Azzazy HM, Christenson RH (2003) B-type natriuretic peptide physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev* 8: 315-20
34. Vander J (1989) Régulation de l'équilibre du sodium, du chlorure et de l'eau. In: Vander AJ, ed. *Physiologie humaine*. New York, McGraw Hill Inc. 416-41

# Dysnatrémies

J.-C. Orban et C. Ichai

## Introduction

Les dysnatrémies représentent les troubles hydroélectrolytiques les plus fréquemment rencontrés en périopératoire et chez les patients de réanimation. Dans un premier chapitre, quelques rappels physiopathologiques sur les mécanismes de l'hydratation intracellulaire et de la régulation de la balance hydrique seront brièvement abordés. Connaître l'impact des modifications de la natrémie sur le volume cérébral est indispensable pour comprendre la symptomatologie et le traitement des dysnatrémies. Les deux derniers chapitres seront consacrés aux hyponatrémies et hypernatrémies en développant pour chacune d'elles la démarche diagnostique et thérapeutique.

## Rappels physiologiques – Définitions

Ce paragraphe est volontairement résumé car il est largement détaillé dans un autre chapitre de ce livre (cf. « Balance hydrique et sodée »).

## Compartiments hydriques de l'organisme

L'eau totale de l'organisme représente 50 à 70 % du poids corporel chez l'adulte. Elle se répartit pour deux tiers en volume intracellulaire (VIC) et un tiers en volume extracellulaire (VEC) (1-4). Ce dernier comprend un secteur plasmatique riche en protéines (volémie circulante) et un secteur interstitiel caractérisé par sa pauvreté en protéines. Comme la membrane cellulaire est semi-perméable, les mouvements d'eau entre VEC et VIC dépendent du gradient osmotique transmembranaire. Le passage d'eau entre secteur plasmatique et interstitiel à travers la paroi capillaire dépend du gradient de pression transmurale.

## Osmolarité et tonicité plasmatiques

L'osmolarité plasmatique (OsmP) se définit comme la concentration de particules osmotiques (osmoles) contenues dans un litre de plasma (mOsm/L). L'osmolalité plasmatique est la concentration de substances osmotiques par kilogramme d'eau plasmatique (mOsm/kg). En pratique, ces deux termes sont généralement confondus car peu différents. Les mouvements d'eau transmembranaires sont passifs obéissant aux lois de l'osmose, donc du gradient osmotique. Les substances osmotiques inertes telles que l'urée, le méthanol, l'éthanol et l'éthylène-glycol, se répartissent en concentration égale entre secteurs extra- et intracellulaire. De fait, elles n'entraînent pas de gradient osmotique transmembranaire, donc pas de mouvement d'eau entre ces deux secteurs. Les osmoles actives font appel à un transfert transmembranaire cellulaire qui nécessite de l'énergie. C'est de cette façon que le sodium reste préférentiellement dans le secteur extracellulaire et le potassium dans le secteur intracellulaire. Le glucose, le mannitol et le glycérol sont aussi des osmoles actives extracellulaires. L'accumulation de l'une de ces osmoles dans un des deux secteurs engendre un gradient osmotique transmembranaire, donc un mouvement d'eau à travers la membrane cellulaire du compartiment le plus dilué vers le plus concentré (fig. 1).

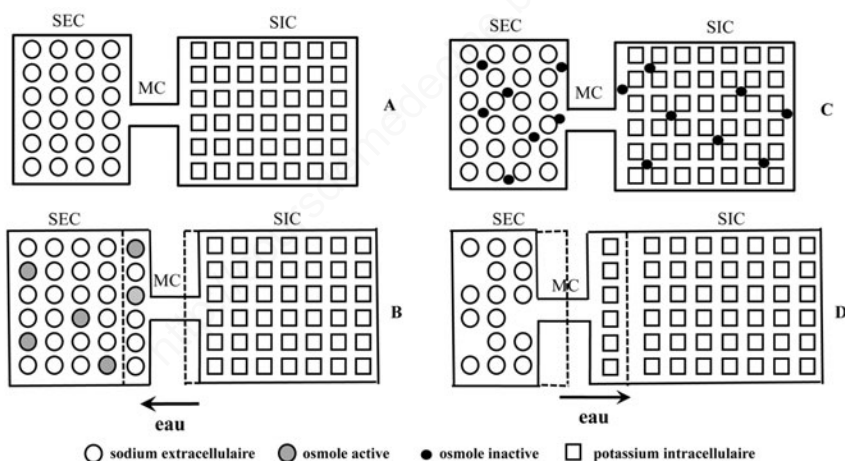


**Fig. 1** – Mouvements d'eau entre secteur extracellulaire (SEC) et secteur intracellulaire (SIC) à travers la membrane cellulaire (MC).

**A:** Hydratation intra- et extracellulaire normale. Le sodium (rond creux), principale osmole active du SEC et le potassium (carré creux), principale osmole active du SIC s'équilibrent de sorte qu'il existe un équilibre de pression osmotique entre ces deux secteurs.

**B:** Déshydratation intracellulaire. L'accumulation d'osmoles actives (rond gris) (sodium, glucose) dans le SEC induit un gradient osmotique transmembranaire; l'eau va passer du SIC vers le SEC à travers la MC pour équilibrer les forces osmotiques, d'où la déshydratation intracellulaire.

**C:** Hydratation intracellulaire normale. Les osmoles inertes (rond noir) (urée, éthylèneglycol) s'accumulent à part égale dans le SEC et le SIC ce qui n'engendre aucun gradient osmotique transmembranaire; il n'y a donc aucun mouvement d'eau et l'hydratation intracellulaire reste normale; en revanche il existe une hyperosmolarité du SEC et du SIC.

**D:** Hyperhydratation intracellulaire. La baisse de concentration en osmoles actives (sodium, glucose) dans le SEC induit un gradient osmotique transmembranaire; l'eau va passer du SEC vers le SIC à travers la MC pour équilibrer les forces osmotiques, d'où l'hyperhydratation intracellulaire.

Selon les osmoles considérées, il existe plusieurs osmolarités plasmatiques (1-5). L'OsmP calculée est la somme de toutes les osmoles plasmatiques actives et inactives dosées en routine par l'ionogramme sanguin. Elle est calculée par la formule:  $\text{OsmPc} = [\text{natrémie} \times 2] + \text{glycémie} + \text{urée}$  (mmol/L) = 280-295 mOsm/L. La tonicité plasmatique est la somme des seules osmoles actives dosées par l'ionogramme sanguin. Elle est donc calculée sans tenir compte de l'urée, par la formule:  $\text{tonicité plasmatique} = [\text{natrémie} \times 2] + \text{glycémie}$  (mmol/L) = 275-290 mOsm/L. C'est elle seule qui détermine l'état d'hydratation intracellulaire. L'OsmP mesurée (OsmPm) est déterminée par le delta cryoscopique. Elle mesure toutes les substances osmotiques actives et inactives présentes dans le plasma, y compris celles qui ne sont pas dosées par l'ionogramme sanguin. Elle est donc toujours supérieure à l'OsmPc. Cette différence entre OsmPm et OsmPc s'appelle trou osmotique (TO) (normale < 10 mOsm/L).

## Régulation de la balance hydrique

En situation physiologique, le maintien d'une balance hydrique équilibrée permet d'éviter toute variation de tonicité plasmatique. La régulation de cette balance est donc le moyen de contrôle du volume intracellulaire de l'organisme. Il faut la distinguer de la régulation de la balance sodée qui contrôle le pool sodé total de l'organisme, donc le volume extracellulaire. La régulation de la balance hydrique est assurée essentiellement par l'hormone antidiurétique et la soif (1-5).

L'hormone antidiurétique (ADH) ou arginine vasopressine (AVP) est stockée et libérée sous forme active dans l'hypophyse postérieure. Elle active différents types de récepteurs dont les sites sont variables. Au niveau rénal, elle active les récepteurs V2 (V2R) localisés au niveau de la membrane basolatérale des cellules du tube collecteur permettant l'insertion des canaux à eau aquaporine (AQP) (6). L'activation de V2R au niveau basal induit la formation d'AMPc et l'insertion des AQP3 au niveau luminal des cellules. L'effet rénal terminal principal de l'ADH est d'augmenter la perméabilité à l'eau au niveau du tube collecteur, donc de diminuer les pertes hydriques en concentrant les urines, conduisant à une négativation de la clairance rénale de l'eau libre. L'AVP stimule également les récepteurs V1a localisés principalement sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux et dont l'activation aboutit à une vasoconstriction. Les récepteurs V1b (V3) de l'hypophyse antérieure activent la sécrétion d'ACTH. La sécrétion d'AVP est induite par un stimulus osmotique puissant et sensible, *via* les osmorécepteurs. Toute hypotonie plasmatique inhibe la sécrétion d'ADH et toute hypertonie plasmatique la stimule. Pour une tonicité plasmatique entre 280-295 mOsm/L, la quantité d'ADH libérée est linéairement corrélée à l'élévation de la tonicité plasmatique. Au-delà de 295 mOsm/L, malgré l'augmentation d'ADH, les capacités de rétention d'eau par le rein ont atteint leur maximum (1 200 mOsm/L). L'AVP peut être sécrétée sous l'effet de stimuli non osmotiques: hypovolémie efficace et hypotension artérielle par l'intermédiaire

de volo- et barorécepteurs qui sont moins sensibles que les osmorécepteurs, nausées-vomissements, douleur, hypoxie, stress et morphiniques.

La soif contrôle la balance hydrique par les apports exogènes d'eau (1, 2, 7). Il s'agit d'une sensation déclenchée par mécanisme réflexe: hypertonie plasmatique et hypovolémie efficace et hypotension artérielle. Contrairement à l'ADH, la sensation de soif n'a pas de seuil maximum de stimulation, mais elle apparaît à partir d'un seuil d'OsmP d'environ 290-295 mOsm/L.

## Régulation du volume cellulaire ou osmorégulation cérébrale

Les variations de tonicité plasmatique sont particulièrement préoccupantes au niveau cérébral dont les modifications brutales de volume sont mal tolérées. En cas d'hypotonie plasmatique, l'œdème cérébral conduit à une hypertension intracrânienne. En cas d'hypertonie plasmatique, il existe une déshydratation intracérébrale avec risque d'hémorragie intracérébrale. Ces modifications de volume intracérébral sont responsables des manifestations cliniques neurologiques et de la menace vitale. Mais le cerveau possède un moyen de lutte actif appelé « osmorégulation cérébrale » ou régulation du volume cellulaire cérébral, qui lui permet de minimiser ces variations de volume (1-3, 8, 9) (fig. 2). Ce processus fait appel à une modulation du contenu intracérébral en substances osmotiques actives ou molécules osmoprotectrices et qui sont de deux types :

- inorganiques : ce sont des électrolytes (Na, K, Cl) ;
- organiques : ce sont les osmoles idiogéniques ou osmolytes qui appartiennent à trois grandes familles actuellement identifiées, les acides aminés, les polyols et les triéthylamines.

En situation d'hypotonie plasmatique, le contenu intracérébral en osmoles protectrices diminue, de sorte que le gradient osmotique transmembranaire et donc l'œdème cérébral diminuent (1-3, 8, 9). L'efficacité de ce mécanisme dépend surtout de la rapidité d'installation et de la durée de l'hypotonie plasmatique. Durant les premières heures, l'osmorégulation cérébrale se fait par diminution du contenu intracérébral en électrolytes, mais l'adaptation de volume reste incomplète. Ainsi l'œdème cérébral apparaît, mais il est moins important que si l'osmorégulation n'existait pas. Face à une hypotonie plasmatique qui s'installe lentement, l'osmorégulation se fait principalement par diminution du contenu intracérébral en osmoles idiogéniques. Ce mécanisme d'osmorégulation est plus lent mais plus complet que le précédent, de sorte que l'œdème cérébral est quasi inexistant. La normalisation de la tonicité cérébrale, c'est-à-dire du contenu intracérébral en osmoles protectrices, est toujours retardée par rapport à la normalisation par traitement actif de la tonicité plasmatique. En cas d'hypertonie plasmatique, l'osmorégulation cérébrale fonctionne sur le même modèle mais en sens inverse (enrichissement cérébral en osmoles actives). L'efficacité de l'osmorégulation cérébrale est affectée par certains facteurs tels



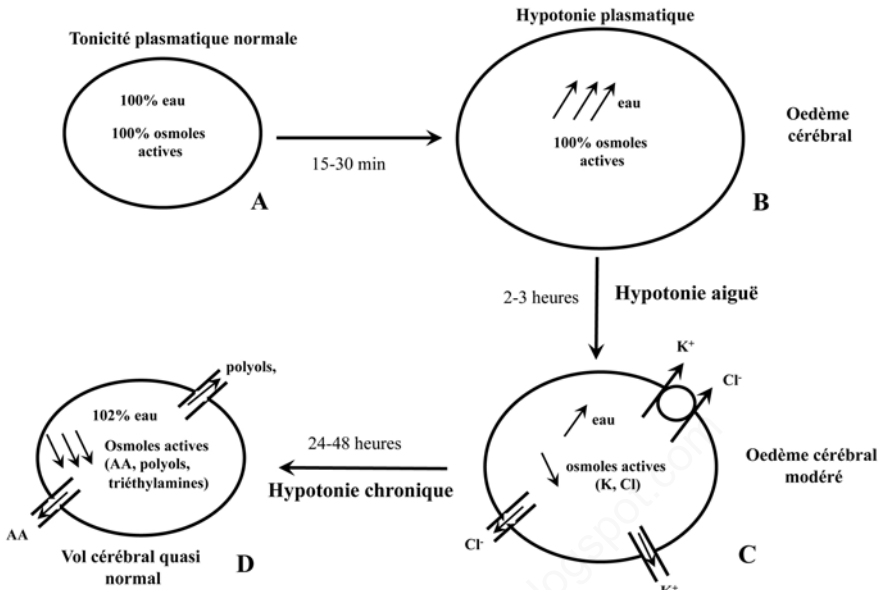


**Fig. 2** – Régulation du volume cérébral.

**A:** Volume cérébral normal (contenu en eau et en osmoles actives à 100 %).

**B:** L'hypotonie plasmatique engendre le passage d'eau vers les cellules cérébrales car le contenu en osmoles actives cérébrales n'a pas encore eu le temps de s'adapter. Le gradient osmotique transmembranaire va donc conduire à un œdème cérébral.

**C:** Après 2-3 heures d'hypotonie plasmatique (hypotonie aiguë), les cellules cérébrales atténuent le gradient osmotique transmembranaire en diminuant leur contenu en osmoles actives. Dans ces délais, ce sont essentiellement le potassium et le chlore qui sont éliminés de la cellule. Le faible gradient osmotique résiduel n'induit qu'un œdème cérébral modéré.

**D:** Après plus de 24 heures d'hypotonie plasmatique (hypotonie chronique), les cellules cérébrales effacent quasi totalement le gradient osmotique transmembranaire en extrudant des osmoles actives organiques appelées osmolytes. Dans ces délais, la baisse du contenu intracellulaire en osmolytes contrebalance l'hypotonie plasmatique, ce qui permet de maintenir le volume cérébral.

que l'hypoxie, l'hypoperfusion cérébrale et aussi le sexe féminin en période d'activité génitale (3, 10).

Des données physiopathologiques récentes permettent de préciser les mécanismes de régulation du volume cellulaire (6, 8, 9). Celle-ci se fait en quatre étapes qui se succèdent. La première repose sur la détection de variation de volume cellulaire par un capteur transmembranaire. La nature précise de ces « osmorécepteurs » et leur mécanisme d'activation restent encore mal connus. Les données expérimentales supportent le rôle de trois candidats potentiels que sont les récepteurs thyrosine kinase, récepteurs canal transitoire et l'intégrine. La deuxième étape consiste à transmettre l'information par une cascade de signalisation appelée « osmotransduction ». Ces voies de signalisation sont en cours d'identification. Elles pourraient faire intervenir l'activation du calcium intracellulaire, des protéines thyrosines kinases, des MAP-kinases, des phospholipases et des radicaux libres. L'osmotransduction doit aboutir à la troisième étape qui régit les mouvements d'osmolytes entre l'intérieur et

l'extérieur de la cellule. En cas d'hypotonicité plasmatique, il s'agira d'une extrusion d'osmolytes de la cellule. Les deux électrolytes concernés par ce phénomène sont le potassium et le chlore. Ces flux transmembranaires de K et Cl induits par des variations de tonicité se font par de canaux spécifiques et distincts. Un seul type de canal Cl serait impliqué, alors que différents canaux K participeraient à la régulation du volume cellulaire. L'extrusion plus tardive d'osmolytes organiques pourrait faire appel à ces mêmes canaux. Parmi eux, des études récentes supportent le rôle prévalent du myoinositol au niveau du cerveau humain (9). Enfin, la cellule doit retrouver son volume initial et arrêter ces échanges grâce à une mémorisation de ce volume.

## Hyponatrémies

### Épidémiologie – Pronostic

L'hyponatrémie est le trouble hydroélectrolytique le plus fréquent, survenant chez 2 à 30 % des patients hospitalisés (3, 11-15). Hoorn *et al.* (15) ont montré que 30 % des patients tout venant hospitalisés présentaient au moins un épisode d'hyponatrémie, dont 3 % étaient sévères ( $< 125$  mmol/L). Les facteurs en cause les plus souvent rencontrés sont : l'administration de thiazidiques, d'analogues de l'AVP, la chirurgie, et la perfusion de solutés hypotoniques. Au sein des hyponatrémies sévères, 36 % étaient symptomatiques et seuls 20 % d'entre eux survivaient. En réanimation 30 à 42 % des patients présentent une hyponatrémie soit à l'admission, soit lors de leur séjour en réanimation. Ces hyponatrémies sont sévères dans 6,2 % des cas. De nombreuses études rapportent un lien entre hyponatrémie et augmentation de la morbi-mortalité (13, 16, 17). En réanimation, une hyponatrémie  $< 125$  mmol/L est un facteur indépendant de morbi-mortalité (16-18).

### Diagnostic positif

L'hyponatrémie se définit par une valeur  $< 136$  mmol/L. Elle n'est pas forcément le reflet d'une hypoosmolarité ou d'une hypotonie plasmatique, donc d'une hyperhydratation intracellulaire. Elle peut s'associer à une OsmP normale, élevée ou basse (fig. 3) (1, 3-5, 19).

Les *hyponatrémies iso-osmolaires ou pseudo-hyponatrémies* sont dues à la présence dans le plasma de quantités anormalement élevées de lipides ou protides et sont donc iso-osmotiques et isotoniques. En pratique, elles sont peu sévères et ne s'observent que pour des hyperlipidémies ou des hyperprotidémies sévères. Dans ce cas, il n'existe aucun trouble de l'hydratation intracellulaire.

Les *hyponatrémies hyperosmolaires ou fausses hyponatrémies* sont dues à l'accumulation dans le secteur plasmatique de substances osmotiques autres que le sodium. S'il s'agit d'osmoles actives telles que glucose, mannitol ou

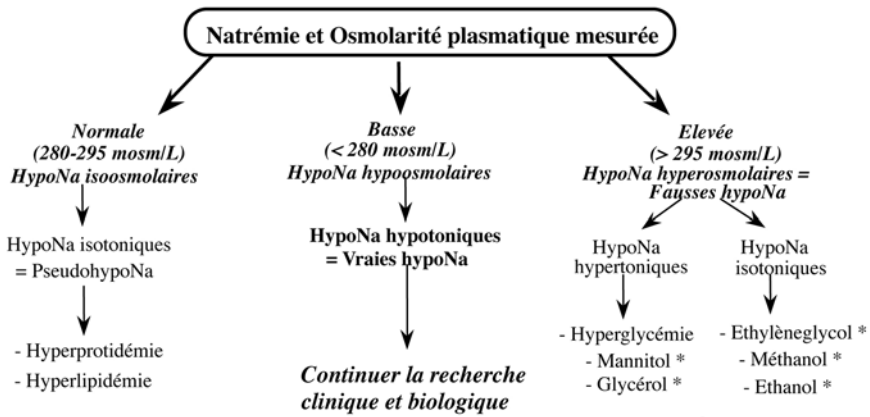


**Fig. 3** – Diagnostic positif des hyponatrémies.

\* situations dans lesquelles le trou osmotique (TO) est supérieur à 10 mOsm/L

glycérol, l'hyponatrémie est hyperosmolaire et hypertonique et s'associe donc à une déshydratation intracellulaire. En cas d'accumulation de substances osmotiques inactives (éthanol, méthanol ou éthylène glycol), l'hyponatrémie est hyperosmolaire mais isotonique et l'hydratation intracellulaire est normale. Dans le cas d'une hyperglycémie, il est possible de calculer la natrémie qu'aurait le patient si la glycémie était normale par la classique formule de Katz :  $\text{Na}^+_{\text{c}} (\text{mmol/L}) = (\text{Na}^+_{\text{labo}} + [\text{glycémie} \times 0,3]) (\text{mmol/L})$ . Le diagnostic des autres hyponatrémies hyperosmolaires est facilement évoqué par le contexte et confirmé par l'existence d'un TO élevé.

Les hyponatrémies hypo-osmolaires ou vraies hyponatrémies sont toujours hypotoniques ( $\leq 270$  mOsm/L) et donc s'associent à une hyperhydratation intracellulaire. Il existe trois mécanismes d'apparition de ces d'hyponatrémies qui induisent différentes modifications du VEC (1, 3-5) :

- les hyponatrémies hypotoniques à VEC normal, ou normovolémiques, sont dues à une inflation hydrique sans modification du capital sodé ;
- les hyponatrémies hypotoniques à VEC diminué, ou hypovolémiques, sont dues à des pertes hydriques et sodées, mais le déficit en sel excède celui en eau. L'hypovolémie qui stimule la sécrétion d'ADH associée à un apport exogène d'eau contribue à aggraver l'hyponatrémie ;
- les hyponatrémies hypotoniques à VEC augmenté, ou hypervolémiques, sont dues à une rétention d'eau et de sel, prédominant sur l'eau.

## Diagnostic de gravité des hyponatrémies hypotoniques

La gravité des vraies hyponatrémies est liée à la sévérité de l'encéphalopathie hyponatrémique et aux risques induits par sa correction trop rapide. Classiquement, l'encéphalopathie hyponatrémique est corrélée à l'importance de l'œdème cérébral, donc de l'efficacité de l'osmorégulation cérébrale. Cette dernière

est largement conditionnée par la rapidité d'installation de l'hyponatrémie. Plus la baisse de la natrémie est rapide, plus les complications neurologiques et le nombre de décès sont élevés (1, 3, 5). Pour ces raisons, on distingue encore les hyponatrémies aiguës installées en moins de 48 heures qui sont symptomatiques du fait de la présence d'un œdème variable, des hyponatrémies chroniques qui sont classiquement asymptomatiques. Des données récentes soulignent le rôle d'autres facteurs que la rapidité d'installation du trouble dans la survenue de l'encéphalopathie (10). L'influence du sexe n'est plus discutée, la morbi-mortalité des hyponatrémies étant plus importante chez les femmes en période d'activité génitale et les petits enfants. Chez la femme, le risque de survenue d'encéphalopathie hyponatrémique est multiplié par 28 par rapport aux hommes. Plus de 80 % des lésions histologiques cérébrales sont observées chez la femme. L'hypoxie et la baisse du débit sanguin cérébral semblent également jouer un rôle fondamental. Certaines études ont montré que l'hypoxie était présente chez 96 % des patients avec lésions cérébrales alors qu'une thérapeutique inappropriée n'est mise en cause que dans moins de 4 % des cas. La littérature récente montre que les manifestations cliniques des dysnatrémies en relation avec l'encéphalopathie hyponatrémique pourraient trouver d'autres raisons que le simple œdème cérébral (8). Ainsi, l'hypotonie plasmatique pourrait activer l'exocytose présynaptique de certains neurotransmetteurs tels que le glutamate et induire des modifications du niveau d'excitabilité cérébral.

L'encéphalopathie hyponatrémique se traduit par des manifestations neurologiques non spécifiques. Les premiers symptômes incluent asthénie, nausées-vomissements, céphalées, fatigue et crampes musculaires et agitation. À un stade plus avancé, surviennent stupeur, obnubilation, puis coma avec mouvements de décortication et décérébration, convulsions, manifestations neurovégétatives et mydriase bilatérale (1, 3-5). Le scanner cérébral peut être utile pour préciser la gravité de l'œdème cérébral. Les hyponatrémies chroniques sont classiquement considérées comme asymptomatiques. Néanmoins, des études récentes montrent que ces dernières contribuent largement à altérer les capacités psychomotrices des patients, en particulier chez les sujets âgés (20). Aux États-Unis, 1 % des hyponatrémies serait aiguë symptomatique, 4 % aiguës asymptomatiques, 15 à 20 % chroniques et symptomatiques, et 75 à 80 % chroniques asymptomatiques (21).

## Diagnostic étiologique des vraies hyponatrémies

L'approche diagnostique étiologique débute par un interrogatoire et un examen clinique soigneux. Le bilan biologique doit inclure au minimum natriurèse et osmolarité urinaire. Lorsque la cause de l'hyponatrémie n'est pas évidente, il est nécessaire d'y ajouter une évaluation de la fonction rénale (créatinine) et de la fonction surrénalienne (cortisolémie) (18). Dans une étude rétrospective récente, Huda *et al.* (18) ont montré que la mesure de la natriurèse et de l'osmolarité urinaire n'était réalisée que dans 27 % et 10 % des cas respectivement, conduisant à l'absence de diagnostic étiologique chez 49 %

des patients. L'analyse des données à posteriori par un spécialiste, permettait de réduire ce chiffre à 27 %. Les causes principales d'hyponatrémie étaient le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) (32 %), l'administration de diurétiques thiazidiques (18 %), l'alcool (11 %) et les autres diurétiques (8 %). Après évaluation du statut neurologique, le diagnostic étiologique repose sur l'évaluation du VEC qui peut être normal augmenté ou diminué (tableau I) (1, 4). En réanimation, environ 51 % des hyponatrémies sont normovolémiques, 26 % hypovolémiques et 23 % hypervolémiques (3).

### **Hyponatrémies hypotoniques à volume extracellulaire normal**

Ce sont les plus fréquentes chez les patients hospitalisés (14, 15). La concentration des urines est inappropriée par rapport au degré d'hypotonie plasmatique, caractérisée par une osmolarité urinaire (OsmU) > 100 mOsm/L : ce sont les situations d'antidiurèse anormale (1, 3). Parmi ces hyponatrémies, la cause la plus fréquente est le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH ou SIADH, puis viennent les anomalies endocriniennes et la potomanie (tableau I).

**Tableau I** – Principales causes des hyponatrémies hypotoniques en fonction du volume extracellulaire.

| Avec VEC normal<br>(capital sodé normal)                                                                                                                                                                              | Avec VEC augmenté<br>(capital sodé augmenté)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Avec VEC diminué<br>(capital sodé diminué)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rétention d'eau                                                                                                                                                                                                       | Rétention d'eau et de sel<br>prédominant sur l'eau                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Perte d'eau et de sel<br>prédominant sur le sel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>– <b>Sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potomanie</li> <li>• Endocrinopathies : insuffisances surrénaliennes, hypothyroïdies</li> <li>• Thiazidiques</li> </ul> | <p>– <b>Natriurèse &gt; 20 mmol/L :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale aiguë oligurique</li> <li>• Iatrogène : perfusions de solutés hypotoniques</li> </ul> <p>– <b>Natriurèse &lt; 20 mmol/L :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• États œdémateux : insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, syndrome néphrotique</li> <li>• Iatrogène : perfusions de solutés hypotoniques</li> <li>• Dénutrition grave, alcoolisme chronique</li> <li>• Grossesse</li> </ul> | <p>– <b>Natriurèse &gt; 20 mmol/L :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diurétiques (thiazidiques)</li> <li>• <i>Cerebral salt wasting syndrome</i></li> <li>• Insuffisance surrénalienne</li> <li>• Néphropathie par perte de sel</li> </ul> <p>– <b>Natriurèse &lt; 20 mmol/L :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertes gastro-intestinales : vomissements, diarrhée</li> <li>• Pertes cutanées</li> </ul> |

### *Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH*

Les critères diagnostiques du SIADH sont classés en deux types (1, 3, 11, 22, 23) :

- *critères absolus ou essentiels* : 1) hyponatrémie hypotonique (tonicité plasmatique < 270-275 mOsm/L) ; 2) antidiurèse anormale, c'est-à-dire concentration urinaire inappropriée par rapport à la tonicité plasmatique

(OsmU > 100 mOsm/L); 3) volémie normale (exclusion d'une hypovolémie et d'une hypervolémie clinique); 4) absence d'autres causes d'hypotonie plasmatique à VEC normal (fonction surrénalienne, thyroïdienne et rénale normales); 5) pas de prise de diurétiques;

- *critères relatifs*: 1) correction partielle de l'hyponatrémie par simple restriction hydrique; 2) absence de réponse normale à la charge en eau; 3) natriurèse élevée (> 30 mmol/L).

L'explication simpliste d'une hyponatrémie pure de dilution au cours du SIADH est remise en question car elle ne permet pas d'expliquer le maintien d'un VEC constant. Des données récentes montrent que l'antidiurèse initiale va induire une rétention d'eau qui va augmenter à la fois le VIC mais aussi le VEC en proportion (6). Lorsque le phénomène se poursuit, tous les mécanismes de régulation de volume intra-, et extracellulaire se mettent en route. Ainsi, le VIC rediminue du fait de l'extrusion cellulaire de K, Cl et des osmolytes. Le VEC va également se réguler grâce à une stimulation de la diurèse et l'activation des facteurs natriurétiques. Cette régulation est appelée « échappement rénal de l'antidiurèse », qui se traduit par une réaugmentation de la diurèse et une baisse de l'osmolarité urinaire malgré la persistance de concentrations plasmatiques élevée d'ADH (3). Le mécanisme en jeu serait une diminution du nombre des AQP2 au niveau des tubules collecteurs secondaire à une « downregulation » transcriptionnelle. Ainsi, on parle de nos jours de syndrome d'antidiurèse inappropriée ou SIAD, dont le diagnostic reste un diagnostic d'élimination avec les classiques critères observés en l'absence de toute stimulation non osmotique d'ADH (22). La mesure du taux plasmatique d'AVP permet de distinguer quatre types de SIAD, mis en évidence lors d'une stimulation osmotique (11):

- type A = sécrétion erratique d'AVP;
- type B = taux basal d'AVP légèrement élevé augmentant normalement lors d'une hyperosmolarité (*leak*);
- type C = baisse du seuil de stimulation osmotique d'AVP (*reset osmostat*);
- type D = sécrétion basse d'AVP mais activation anormale des V2R due à une mutation génétique et appelé le « syndrome néphrogénique d'antidiurèse inappropriée ».

Les principales causes de SIAD sont représentées dans le tableau II. En anesthésie-réanimation, il est fréquemment évoqué aux cours des pathologies pulmonaires, neurologiques et la période post opératoire. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont le chlorpropamide (Diabinèse®) et les thiazidiques.

Le SIADH doit être distingué d'une autre cause d'hyponatrémie hypotonique: le « cerebral salt wasting » ou CSW ou syndrome de perte de sel qui est dû à une fuite rénale de sodium et s'observe dans le contexte des pathologies cérébrales (*cf. infra*) (24-26).

**Tableau II** – Principales causes de SIADH.

| <b>Lésions du système nerveux central</b>                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – Infectieuse (bactérienne, virale, fongique, tuberculeuse) : encéphalite, méningite, abcès<br>– Traumatisme crânien : hématome extra-, sous-dural, œdème cérébral                                                                                    |
| – Tumeur cérébrale primitive ou secondaire                                                                                                                                                                                                            |
| – Thrombose du sinus caverneux                                                                                                                                                                                                                        |
| – Atrophie cérébrale, hydrocéphalie                                                                                                                                                                                                                   |
| – Accident vasculaire cérébral, encéphalopathie postanoxique<br>– Neuropathie périphérique et syndrome de Guillain-Barré<br>– Porphyrisme aiguë, sclérose multiple<br>– Delirium tremens                                                              |
| <b>Lésions pleuro-pulmonaires</b>                                                                                                                                                                                                                     |
| – Cancer anaplasique à petites cellules, mésothéliome                                                                                                                                                                                                 |
| – Infection (bactérienne, virale, fongique, tuberculeuse)                                                                                                                                                                                             |
| – Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte                                                                                                                                                                                                       |
| – Ventilation artificielle en pression positive, BPCO<br>– Asthme, pneumothorax                                                                                                                                                                       |
| <b>Lésions néoplasiques</b>                                                                                                                                                                                                                           |
| Poumon, tube digestif, pancréas, arbre urinaire, thymus, mésothéliome, larynx, pharynx, langue                                                                                                                                                        |
| <b>Autres</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
| – Traitement par ocytocine, desmopressine, chlorpropamide, carbamazépine, IMAO, antimitotiques, neuroleptiques, amitriptyline, tolbutamide, antidépresseurs, ecstasy<br>– Postopératoire, sida, sevrage d'alcool, idiopathique<br>– Exercice prolongé |

### *Potomanie ou polydipsie psychotique*

Elle est présente chez 60 % des patients psychiatriques au long cours souffrant de schizophrénie ou de psychose aiguë. Ces mécanismes de survenue sont mal expliqués : absorption massive et rapide d'eau débordant temporairement les capacités rénales ; sécrétion inappropriée d'ADH ; sensibilité rénale accrue à l'ADH (1, 3, 4).

### *Maladies endocriniennes*

L'hyponatrémie peut se rencontrer au cours des atteintes des surrénales et de la thyroïde (3-5, 11). Ces atteintes ont en commun une augmentation de sécrétion d'ADH associée à une altération de l'excrétion rénale d'eau libre par défaut de réabsorption proximale ou distale.

*Exercice intense ou « exercise-associated hyponatremia » (EAH)*

Parmi les causes plus récentes d'hyponatrémie, l'exercice et tout particulièrement le marathon sont devenus de grands classiques (3, 27). L'hyponatrémie est induite par une sécrétion non osmotique d'AVP et aggravée par une sudation profuse associée à une absorption importante de liquide hypotonique. Les athlètes qui développent une EAH prennent du poids pendant l'exercice. Les facteurs de risque sont : le faible IMC, l'effort de plus de 4 heures, l'absorption de liquides hypotoniques, une élévation de la diurèse, le sexe féminin et la prise d'AINS. La douleur, les nausées-vomissements peuvent participer à la stimulation non osmotique d'AVP. Il a été aussi montré que la déplétion glycogénique musculaire induisait une libération d'IL6 qui stimule la sécrétion d'AVP.

***Hyponatrémies à volume extracellulaire augmenté***

Ces hyponatrémies qui surviennent dans un contexte de surcharge hydrosodée, sont induites par des mécanismes physiopathologiques complexes (28-30). Ces derniers ont été particulièrement étudiés au cours de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC). L'hyponatrémie résulte principalement d'une stimulation non osmotique d'AVP à partir de barorécepteurs vasculaires et cardiaques. L'activation du système sympathique en rapport avec le bas débit, stimule également le rénine-angiotensine-aldostérone, l'ensemble ayant pour effet de maintenir une pression artérielle et une rétention hydrosodée rénale. La sécrétion d'AVP ne fait qu'aggraver l'insuffisance cardiaque. En stimulant les V1R, elle accroît la post-charge et aggrave le remodelage cardiaque. En stimulant les V2R, elle augmente la rétention hydrosodée et donc la précharge (29). La prise de diurétiques, en particulier de thiazidiques accroît le risque d'hyponatrémie au cours de l'ICC, préférentiellement chez la femme âgée. Dans les décompensations œdémato-ascitiques des cirrhoses, l'hyponatrémie résulte de la stimulation non osmotique de l'AVP secondaire à la vasodilatation systémique et splanchnique. Elle est aussi aggravée par la prise de diurétiques. L'insuffisance rénale chronique conduit à une altération des capacités d'excrétion d'eau libre et donc une hyponatrémie par rétention d'eau. Dans la majorité des cas, l'hyponatrémie s'installe progressivement et les signes neurologiques sont absents. L'inflation hydrosodée interstitielle est cliniquement apparente sous forme d'œdèmes. Le diagnostic étiologique des hyponatrémies à VEC augmenté repose surtout sur le contexte. Normalement, la natriurèse est basse du fait de l'hyperaldostéronisme secondaire, mais il est souvent ininterprétable du fait de la prise de diurétiques. Les causes de ces hyponatrémies sont représentées essentiellement par la décompensation œdémato-ascitique de l'insuffisance cardiaque sévère et de la cirrhose (tableau I). Elles peuvent aussi s'observer au cours de l'insuffisance rénale aiguë oligurique à la faveur de perfusions trop abondantes ou dans l'insuffisance rénale chronique avec syndrome néphrotique. Une alimentation pauvre en sodium peut aboutir à un défaut d'excrétion de l'eau libre chez les alcooliques chroniques dénutris (31).



## ***Hyponatrémies à volume extracellulaire diminué***

Les patients présentent des signes d'hypovolémie efficace tels que hypotension orthostatique, tachycardie puis chute de la pression artérielle, oligurie et baisse de la pression veineuse centrale, associés à ceux d'une hyperhydratation intracellulaire. Cependant, il n'existe aucun signe clinique, sensible et spécifique. Sur le plan biologique, à l'hyponatrémie hypotonique, s'associe une insuffisance rénale fonctionnelle témoin de l'hypovolémie. La natriurèse est fonction de l'étiologie,  $> 20$  mmol/L lorsque les pertes hydrosodées sont d'origine rénale et  $< 20$  mmol/L lorsque ces pertes sont extrarénale. Les causes des ces hyponatrémies sont résumées dans le tableau I. Elles se rencontrent dans les situations d'hypovolémie par pertes hydrosodées gastro-intestinales ou cutanées anormalement abondantes et souvent compensées par des liquides hypotoniques. Les hyponatrémies par pertes urinaires de sel s'observent lors d'un traitement par diurétiques (3, 11, 15, 28) thiazidiques ou plus rarement diurétiques de l'anse, au cours des tubulopathies avec pertes de sel ou dans la maladie d'Addison ou encore au cours du CSW syndrome. Le CSW se présente comme une hyponatrémie hypotonique secondaire à une natriurèse élevée. Si, théoriquement, l'hypovolémie permet de le distinguer du SIADH, le diagnostic différentiel reste bien difficile en pratique clinique, d'autant plus que ces deux syndromes s'observent dans les mêmes contextes de patients cérébrólésés (24, 25, 32, 33). Pendant de nombreuses années, le mécanisme responsable de l'hyponatrémie dans ces deux syndromes semblait bien distinct: sécrétion anormalement élevée d'ADH dans les SIADH versus sécrétion anormalement élevée de peptides natriurétiques dans le CSW, les deux aboutissant à une natriurèse élevée. Mais les différences physiopathologiques ne sont pas si nettes que cela, puisque de nombreuses modifications hormonales du système nerveux adrénergique, du système rénine-angiotensine-aldostérone, de l'ADH et des peptides natriurétiques sont impliquées dans ces deux syndromes (26, 33).

## ***Diagnostics particuliers***

### *Hyponatrémies postopératoires*

La période postopératoire précoce représente la troisième cause d'hyponatrémie (3, 11, 15, 34), avec une prédominance pour le sexe féminin en période d'activité génitale et les enfants. Les chirurgies le plus à risque sont représentées par l'orthopédie et la gynécologie. Elle est présente chez 2 à 10 % des patients dans les contextes de l'orthopédie et de la gynécologie (10). Son incidence peut atteindre 30 % en situation critique, mais elles ne sont sévères ( $< 120$  mmol/L) que dans 1 à 5 % des cas (35, 36). Les mécanismes physiopathologiques des hyponatrémies postopératoires sont souvent complexes, associant altération de l'excrétion rénale d'eau, sécrétion

non osmotique d'ADH (induite par l'hypovolémie, la douleur, les nausées, les morphiniques, etc.), et perfusion excessive périopératoire de liquides hypotoniques.

L'hyponatrémie secondaire à l'irrigation peropératoire de larges volumes de solutés hypotoniques de glycolle représente une entité à part. Initialement décrit lors de la chirurgie pour résection endoscopique de prostate (TURP syndrome), ce syndrome peut s'observer en chirurgie gynécologique ou orthopédique (37-39). Dans ces contextes, l'hyponatrémie résulte de la résorption de larges volumes de liquide hypotonique soit directement par les vaisseaux, soit indirectement à travers les tissus interstitiels. L'hyponatrémie est aggravée par la métabolisation du glycolle qui accentue l'hypotonie du liquide. Les signes neurologiques traduisent à la fois l'intoxication par l'eau et la toxicité directe des métabolites du glycolle (39). Associées aux signes neurologiques, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque congestive traduisent l'hypervolémie initiale et transitoire. La prévention repose sur la comptabilisation précise des entrées-sorties de liquide d'irrigation, la surveillance biologique périopératoire de la natrémie, mais surtout le remplacement du glycolle par du sérum salé isotonique avec résection bipolaire (39, 40).

### *Hyponatrémies induites par les traitements diurétiques*

Du fait de l'altération des capacités de dilution des urines sur le tube collecteur cortical, les thiazidiques représentent la cause la plus fréquente d'hyponatrémie sévère médicamenteuse. Ces hyponatrémies surviennent préférentiellement chez des femmes âgées, de petites tailles, traitées pour hypertension artérielle (3, 41). L'hyponatrémie peut se développer en quelques heures et s'accompagne souvent d'une hypokaliémie sévère. Elle est réversible dans les 2 à 5 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Les diurétiques de l'anse sont moins fréquemment mis en cause car ils agissent de façon égale sur les capacités de dilution et de concentration des urines et l'hyponatrémie a une gravité moindre.

## **Traitement des hyponatrémies hypotoniques**

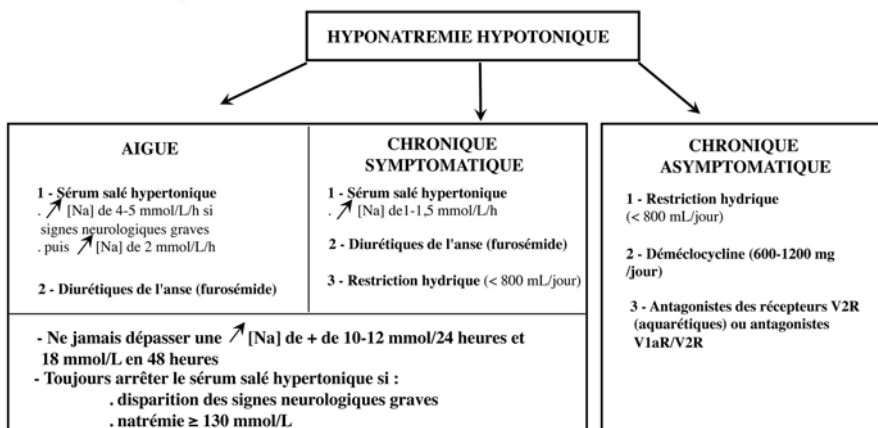
Le traitement des hyponatrémies hypotoniques doit toujours s'accompagner d'un traitement étiologique. Le traitement spécifique de l'hyponatrémie hypotonique est délicat puisqu'il faut mettre en balance les risques de l'hypotonie plasmatique avec ceux du traitement qui peut être tout aussi dangereux. La conduite thérapeutique dépend donc de la gravité du tableau neurologique, ainsi que les éventuels facteurs de risque de complications (1, 5, 35, 42). Un traitement trop tardif et/ou trop lent favorise la survenue d'un œdème cérébral aggravé par certains facteurs de risque. Au contraire, un traitement trop rapide peut entraîner le développement d'une myélinolyse centropontine qui est aussi favorisée par certains facteurs (tableau III) (*cf. infra*).

**Tableau III** – Facteurs de risque de survenue de complications neurologiques au cours des hyponatrémies hypotoniques.

| <b>Cedème cérébral aigu</b>                                          |
|----------------------------------------------------------------------|
| Femme en période d'activité génitale et/ou en période postopératoire |
| Femme âgée sous thazidiques                                          |
| Enfant                                                               |
| Patients psychiatriques polydipsiques                                |
| Hypoxie                                                              |
| <b>Myélinolyse centropontine</b>                                     |
| Alcoolisme                                                           |
| Dénutrition                                                          |
| Patients brûlés                                                      |
| Hypokaliémie                                                         |

**Traitement conventionnel de l'hypotonie plasmatique** (fig. 4)

Les hyponatrémies aiguës et chroniques symptomatiques sont une urgence et doivent faire appel à un traitement rapide et actif par sérum salé hypertonique pour éviter l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne (1, 3-5, 26, 43-45). Leur correction se fait en deux temps avec une surveillance en unité de soins intensifs ou réanimation. Initialement, l'élévation de la natrémie doit atteindre 4-5 mmol/L/h jusqu'à disparition des signes neurologiques menaçants, puis 1 à 2 mmol/L/h. Le plus pragmatique est d'exprimer l'élévation de natrémie sur des périodes plutôt qu'une moyenne par heure. Ainsi, il est recommandé de ne pas dépasser plus de 2 à 4 mmol/L en 2 à 4 heures, 10 à 12 mmol/L après 24 heures et 18 mmol/L après 48 heures de traitement. Dans tous les cas, le traitement est stoppé dès que la natrémie atteint 130 mmol/L. Certaines formules proposent un débit de perfusion de sérum salé hypertonique destiné à corriger l'hyponatrémie

**Fig. 4** – Principes thérapeutiques des hyponatrémies hypotoniques.

(1, 46). La plus simple proposée par Adroque *et al.* (1) estime les modifications probables de natrémie en fonction de la quantité de sodium apportée, de la natrémie du patient et l'eau corporelle selon la formule: modification de natrémie = quantité de sodium perfusé – natrémie mesurée/(eau corporelle + 1). Néanmoins, aucune de ces formules ne permet une prédiction exacte et applicable à tous les patients car elles considèrent un système clos, sans tenir compte des volumes de distribution, de la réponse rénale propre du patient, ni de l'eau corporelle réelle du patient (en moyenne 60 et 50 % du poids du corps respectivement pour les hommes et les femmes). Une autre approche consiste à considérer que l'apport de 154 mEq/L de sodium (soit environ 1 ml/kg de salé à 3 %) augmentera la natrémie d'environ 1 mEq/L (46). Dans tous les cas, ces méthodes ne peuvent que servir de guide thérapeutique initial car des examens cliniques et biologiques avec mesure de la natrémie répétée au départ toutes les 2 heures s'imposent. L'intubation orotrachéale, la ventilation artificielle, le traitement antiépileptique et la recharge en potassium sont des traitements symptomatiques indispensables, ainsi qu'une surveillance clinique et biologique étroite (ionogramme sanguin toutes les 2 à 4 heures). Dans les hyponatrémies chroniques asymptomatiques, il n'existe aucune urgence et le traitement fait surtout appel à la restriction hydrique (< 500 mL/j) et au traitement étiologique qui permettent une normalisation lente de la natrémie (< 1,5 mmol/L/h) et donc limite le risque de survenue de myélinolyse centropontine.

Au cours du SIADH chronique, il est possible d'utiliser certains agents pharmaceutiques. Le lithium à la posologie de 900 à 1 200 mg/j reste peu utilisé du fait d'une marge thérapeutique étroite et de sa neurotoxicité. La déméclocycline en inhibant les effets de l'ADH au niveau rénal agit en 4 à 6 jours à la posologie de 300 à 1 200 mg/j. Bien qu'efficace, les effets secondaires sont nombreux (neurotoxicité, photosensibilisation, néphrotoxicité), et rendent le patient peu compliant au traitement. Le furosémide agit rapidement. Le SIADH peut aussi être traité par 0,5 à 1,5 g d'urée par jour administré par sonde nasogastrique (47, 48).

## **Myélinolyse centropontine**

Les mécanismes physiopathologiques de la myélinomyse centropontine se précisent, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques (3, 49, 50). Sur le plan anatomique, il s'agit de lésions histologiques de démyélinisation axonales localisées plus particulièrement au niveau pontique, mais qui peuvent atteindre d'autres territoires du cerveau. Pendant de nombreuses années, la survenue de myélinolyse centropontine a été attribuée exclusivement à une correction trop rapide de l'hyponatrémie. Sa fréquence dans les années 1990 atteignait près de 32 % des patients traités pour hyponatrémie. Mais d'autres éléments semblent favoriser sa survenue: hypoxie, alcoolisme chronique, dénutrition, brûlures, hypokaliémie, autant de situations qui peuvent engendrer une myélinolyse centropontine sans hyponatrémie associée (50, 51). Des données

pathogéniques récentes supportent l'existence d'une altération de la barrière hémato-encéphalique (50, 52).

Cliniquement, la myélinolyse centropontine survient classiquement après correction totale ou partielle d'une hyponatrémie et après un intervalle libre d'un à plusieurs jours. Ce syndrome se caractérise par une détérioration neurologique progressive: fluctuations du niveau de conscience, convulsions, mutisme akinétique, hypoventilation, hypotension, dans les formes sévères paralysie pseudo-bulbaire, dysphagie, dysarthrie, quadriparésie, au pire « locked-in syndrome ». Le plus souvent, les malades évoluent vers un coma chronique ou le décès.

Le risque de survenue de myélinolyse centropontine est plus important dans les hyponatrémies chroniques. Son traitement doit être préventif. Il passe bien sûr par la prudence dans la rapidité de correction du trouble et donc le respect des règles précédemment citées. Deux nouveaux traitements pourraient faciliter la prévention de cette complication. L'administration préventive de dexaméthasone par ses effets protecteurs sur la barrière hémato-encéphalique semble efficace. Ainsi, chez des rats soumis à une correction rapide d'une hyponatrémie sévère, l'administration de 2 injections de 2 mg/kg de dexaméthasone permettait après 5 jours la survie de tous les animaux, alors que 77 % des animaux contrôles mourraient (21). L'évaluation de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique par test du Bleu Evans confirmait dans cette étude l'effet protecteur de la dexaméthasone. Ces effets n'étaient observés que si la dexaméthasone était administrée dans les 6 heures qui suivaient la correction de l'hyponatrémie. Ces résultats nécessitent confirmation dans des études cliniques. Dans un autre modèle de SIAD avec hyponatrémie chronique sévère ( $< 105$  mmol/L), Silver *et al.* (53) ont comparé deux groupes de rats: un groupe contrôle avec correction rapide de la natrémie (normalisation en 4 heures) versus un groupe traité de la même façon avec administration complémentaire IV de myoinositol pendant les 24 heures de correction de l'hyponatrémie. Leurs résultats montrent qu'alors que le rythme de correction de la natrémie est identique, la survie au 7<sup>e</sup> jour est de 11 % dans le groupe contrôle *versus* 87,5 % dans le groupe myoinositol ( $p < 0,01$ ). Dans une deuxième partie de l'étude, les mêmes auteurs ont comparé les effets du myoinositol à ceux du mannitol sur les lésions histologiques de myélinolyse centropontine. Les rats traités par myoinositol avaient des lésions de démyélinisation moins importantes que ceux traités par mannitol. Le mécanisme précis de ces effets reste discuté: prévention de la baisse du volume intracellulaire, protection de la barrière hémato-encéphalique, prévention de l'apoptose.

### **Traitement de l'hypovolémie et de l'hypermolémie**

Les hyponatrémies hypotoniques hypovolémiques nécessitent l'apport de cristalloïdes ou de macromolécules pour corriger l'hypovolémie qui entretient la sécrétion d'ADH. Les hyponatrémies hypotoniques hypervolémiques sont celles dont le traitement est le plus délicat car il s'agit d'un trouble

complexe associant hyperhydratation intracellulaire, hyperhydratation du secteur interstitiel et hypovolémie efficace. Il faut traiter la cause sous-jacente et associer plusieurs thérapeutiques dont les effets sont contradictoires. En dehors des formes aiguës rares traitées par apport de sel, la correction de l'hyperhydratation intracellulaire repose sur la seule restriction hydrique. La restriction sodée est le plus souvent nécessaire dans ce contexte pour éviter l'inflation interstitielle. Le remplissage vasculaire est également un des éléments clés du traitement pour lutter contre l'hypovolémie efficace qui entretient le trouble. Les salidiurétiques type furosémide, en corrigeant l'hyponatrémie et l'inflation hydrosodée interstitielle, représentent un moyen thérapeutique non négligeable (3).

### ***Antagonistes des récepteurs à la vasopressine ou aquarétiques***

Des antagonistes non peptidiques de l'AVP commencent à être commercialisés pour traiter les hyponatrémies normo- et hypervolémiques (3, 6, 23, 26, 48, 54-56). Ces molécules forment le groupe des « vaptans ». Leur administration dépend de leur degré de sélectivité sur les récepteurs à l'AVP. Les antagonistes V1aR induisent une vasodilatation, ceux des V2R appelés « aquarétiques » entraînent une diurèse avec des urines diluées aboutissant finalement à une augmentation de la natrémie. Plusieurs études ont montré l'efficacité des antagonistes V2R pour corriger l'hyponatrémie des patients avec SIADH en toute sécurité. Leur administration aboutit à un accroissement de la diurèse associé à une baisse de l'osmolarité urinaire. Ces aquarétiques ont été récemment étudiés chez des patients présentant une hyponatrémie secondaire à un SIADH, une ICC ou une cirrhose. Ainsi, dans une étude multicentrique randomisée contrôlée, Gerbes *et al.* (57) ont traité 112 patients hyponatrémiques avec du lixivaptan (100 ou 200 mg *per os*). Leurs résultats montraient que ce traitement permettait une correction de l'hyponatrémie chez la majorité d'entre eux sans effet secondaire majeur. Par ailleurs, les patients présentant un SIADH répondaient plus rapidement au traitement que les insuffisants cardiaques ou cirrhotiques. Une autre étude récente a comparé les effets du tolvaptan (antagonistes V2R sélectif) administré pendant 30 jours oralement à la dose de 15 à 60 mg/j, à ceux d'un placebo chez des patients avec hyponatrémie normo- et hypervolémique (58). Les patients du groupe tolvaptan (n = 225) voyaient leur natrémie se corriger dès le 4<sup>e</sup> jour et pendant toute la durée du traitement alors que le groupe placebo restait hyponatrémique. Après 7 jours d'arrêt du traitement, la natrémie rechutait à son taux de départ. Peu d'effets secondaires étaient observés, les plus importants étant la soif, la bouche sèche et la polyurie. L'antagoniste combiné V1aR/V2R (conivaptan) semble particulièrement adapté aux hyponatrémies hypervolémiques des ICC (54). Tous les antagonistes de l'AVP gardent une efficacité lorsqu'ils sont administrés sur une période allant jusqu'à 60 jours (58). En revanche, l'étude EVEREST n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité et la morbidité à long terme (59).

Au total, les dernières recommandations américaines de la FDA proposent l'utilisation préférentielle d'antagonistes combinés V1aR/V2R pour traiter les hyponatrémies normo- (SIADH) et hypervolémiques (ICC) (3, 43). Leur utilisation au cours de l'ICC permet d'éviter les effets délétères des diurétiques qui entraînent des pertes électrolytiques et aggravent les stimulations neurohormonales sympathique et du système rénine-angiotensine. Ainsi, dans les ICC chroniques, les aquarétiques pourraient apporter un réel bénéfice par rapport aux classiques diurétiques. Il est recommandé d'utiliser ces molécules sur des périodes courtes (4 jours) en IV, en milieu hospitalier avec un bolus de 20 mg en dose de charge sur 30 minutes, puis 20 mg/j à la seringue électrique. Si l'augmentation de la natrémie est insuffisante, la posologie peut être élevée à 40 mg. Le traitement sera arrêté si au contraire la correction de l'hyponatrémie est trop rapide. Les antagonistes sélectifs V2R semblent plutôt être destinés à l'avenir pour des traitements chroniques *per os* et pour les hyponatrémies des cirrhotiques. Aucun cas de myélinolyse centropontine suivant la correction d'une hyponatrémie par antagoniste de l'AVP n'est à ce jour décrit dans la littérature (56). Mais il faut souligner qu'il s'agit le plus souvent d'hyponatrémies peu sévères et dont la rapidité de correction était maîtrisée. Ainsi, les règles de rapidité de correction des hyponatrémies restent les mêmes avec ces molécules. Il n'existe aucune indication de nos jours quant à l'utilisation de ces antagonistes seuls dans les hyponatrémies aiguës symptomatiques sans les associer à du sérum salé hypertonique. En théorie, les deux peuvent être administrés en même temps, mais des études complémentaires sont nécessaires. Il n'existe également aucune étude évaluant leurs effets lors d'administration prolongée. Ces molécules ne sont pas encore commercialisées en France.

## Hypernatrémies

### Épidémiologie – Diagnostic positif

Définie par une valeur supérieure à 145 mmol/L, l'hypernatrémie est moins fréquente que l'hyponatrémie car normalement prévenue par la soif. Son incidence est estimée à 1 % des patients âgés (60), 9 % des patients admis en réanimation et près de 15 % des patients au cours de leur hospitalisation en réanimation (61). Néanmoins, certaines situations ne permettent pas la mise en route efficace de ce mécanisme de régulation soit parce qu'il est altéré (personnes âgées, défaut de sensation de la soif), soit parce que l'accès aux boissons est impossible (altération de l'état de conscience, interdiction de prise de boisson périopératoire non compensée) (19, 61-63). Ce trouble est grevé d'une lourde mortalité allant de 40 à 70 % (53, 67, 90). Néanmoins, il est souvent difficile de distinguer le rôle direct de l'hypernatrémie de celui de la sévérité des pathologies associées ou sous jacentes (61, 64). Ainsi, Snyder *et al.*



(64) ont trouvé un risque 20 fois plus important chez les patients hospitalisés avec hypernatrémie comparé à des patients appariés pour l'âge. Le risque de décès serait aussi plus important chez les patients qui développent leur hypernatrémie au cours de leur hospitalisation comparé à ceux qui sont admis avec (61). L'hypernatrémie entraîne toujours une hypertonie plasmatique et donc une déshydratation intracellulaire. Il existe trois mécanismes d'apparition d'hypernatrémie qui induisent différentes modifications du VEC (fig. 5) (2, 3, 19, 35, 42, 60):

- les *hypernatrémies à VEC normal ou normovolémiques* sont dues à des pertes en « eau pure ». Le capital sodé de l'organisme est conservé de sorte que le VEC est normal;
- les *hypernatrémies à VEC diminué ou hypovolémiques* sont dues à des pertes hypotoniques, de sorte que la déshydratation intracellulaire s'associe à une diminution notable du VEC;
- les *hypernatrémies à VEC augmenté ou hypervolémiques* sont dues à la rétention de sodium dans le secteur extracellulaire, ce qui entraîne à la fois une déshydratation intracellulaire et une hypervolémie.

## Diagnostic de gravité des hypernatrémies

La gravité de l'hypernatrémie est essentiellement liée au retentissement du trouble sur le volume cérébral, donc à sa rapidité d'installation. Elle dépend aussi de certains facteurs qui sont susceptibles d'altérer l'osmorégulation cérébrale. Le diagnostic de gravité est avant tout clinique et repose sur la sévérité des signes de déshydratation intracellulaire, en particulier les signes neurologiques et d'hypovolémie circulante. L'interrogatoire précisant les antécédents, les prises médicamenteuses, la notion de maladies connues, ainsi que le contexte peuvent orienter le diagnostic entre hypernatrémie aiguë symptomatique (< 48 h) et chronique asymptomatique. Les signes de déshydratation intracellulaire sont les suivants (3, 4, 6, 42, 60):

- *la soif* s'associe à une sécheresse des muqueuses. Mais ce signe peut être pris en défaut en cas d'hypodipsie ou de troubles de conscience;
- *la perte de poids* permet d'estimer l'importance du déficit hydrique, mais le poids peut rester stable ou même s'élever lorsque l'hypertonie s'associe à une augmentation du VEC;
- *les signes neurologiques* sont dominés par les troubles de conscience, allant de la simple obnubilation au coma profond. La sévérité des signes neurologiques dépend avant tout de l'importance de la déshydratation cérébrale. Elle est donc essentiellement liée à la rapidité d'installation de l'hypertonie plasmatique. Dans les hypernatrémies aiguës, les signes neurologiques apparaissent sous forme d'agitation et d'irritabilité. À un stade plus avancé, le tableau est dominé par une ataxie, un nystagmus, des tremblements des extrémités et des troubles de conscience à type d'obnubilation et stupeur. Puis le coma devient de plus en plus profond, associé à des crises tonico-cloniques et pouvant évoluer vers le décès. Les lésions anatomiques



responsables des signes neurologiques peuvent être de type hémorragique par rupture des ponts vasculaires ou thrombotiques par hypercoagulabilité (60) ;

- les *autres signes* : la fièvre, la dyspnée ainsi qu'une rhabdomyolyse peuvent être observées, mais il est souvent difficile de savoir si elles sont cause ou conséquence du trouble. Les autres signes cliniques dépendent de l'état d'hydratation du VEC.

En fait, aucun signe clinique n'est spécifique, de sorte que le diagnostic et le traitement sont souvent tardifs, ce qui explique en partie la lourde mortalité et l'importance des séquelles d'autant qu'il existe souvent une pathologie sous-jacente associée (2, 3).

## Diagnostic étiologique des hypernatrémies (fig. 5)

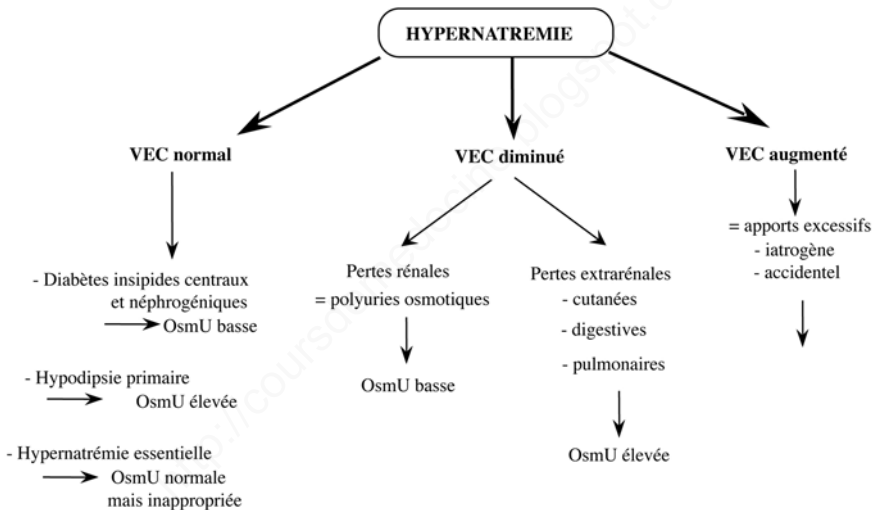


**Fig. 5** – Diagnostic étiologique des hypernatrémies.

VEC = volume extracellulaire ; OsmU = osmolarité urinaire

### **Hypernatrémies à VEC normal**

Elles regroupent trois grandes causes.

- Les *diabètes insipides* (2, 3, 60, 65) se manifestent par le syndrome polyurie-polydipsie. Les urines sont anormalement diluées. Le diabète insipide central est dû à un défaut de sécrétion d'ADH par atteinte du système nerveux central. Mais dans la majorité des cas, il existe aussi un défaut de la sensation de soif par atteinte combinée des osmorécepteurs de la soif. Ainsi, l'hypernatrémie ne peut apparaître que si ces deux mécanismes sont présents ou si l'accès aux boissons est impossible. La différence entre diabète insipide

central et néphrogénique peut être apportée par l'administration intranasale de desmopressine qui va augmenter de 50 % l'osmolarité urinaire en cas de cause centrale alors qu'elle ne changera pas en cas de cause néphrogénique. Toutes les atteintes du système nerveux central (traumatiques, vasculaires, postopératoires, tumorales, etc.) peuvent induire un diabète insipide central. Le diabète insipide néphrogénique peut être héréditaire, en rapport avec une mutation génétique des récepteurs VR2 ou des canaux aquaporines 2. Il peut aussi être acquis, secondaire à une hypokaliémie ou une hypercalcémie, à la prise de lithium ou d'antifongiques, d'antibiotiques ou encore d'antiviraux ou d'agents antimitotiques (35).

- L'*hypodipsie primaire* est en rapport avec une anomalie de la sensation de soif alors que les stimuli sont normalement présents. L'osmolarité et la densité urinaires sont élevées traduisant une réponse rénale appropriée à l'OsmP (2, 3, 60).
- L'*hypernatrémie essentielle* correspond à un seuil de sécrétion d'ADH et de soif anormalement élevés. L'osmolarité urinaire est trop basse par rapport à l'OsmP.

### ***Hypernatrémies à VEC diminué***

Le diagnostic étiologique est orienté par le contexte, l'ionogramme sanguin et surtout l'OsmU. Si l'OsmU est basse, les pertes sont d'origine rénale: ce sont les polyuries osmotiques qui peuvent être dues à la présence de sucres ou d'urée dans les urines ou à l'utilisation de diurétiques. Si l'OsmU est élevée, les pertes sont d'origine extrarénale, c'est-à-dire principalement d'origine gastro-intestinale ou cutanée.

### ***Hypernatrémies à VEC augmenté***

Elles sont secondaires à des erreurs thérapeutiques ou à des intoxications volontaires (2, 3, 60). Les causes les plus fréquentes sont l'administration de solutés salés hypertoniques ou de bicarbonate de sodium. Le tableau clinique est évocateur devant des signes de déshydratation intracellulaire sévères du fait de la brutalité d'installation de l'hypertonie. L'expansion brutale du VEC se manifeste souvent par un œdème pulmonaire ou des signes d'ICC.

### ***Hypernatrémies et contexte chirurgical***

Quel que soit le contexte de survenue, et indépendamment du type de chirurgie, l'âge et l'infection jouent un rôle déterminant. Le risque d'hypernatrémie augmente considérablement chez le sujet âgé dont la sensation de soif et les capacités de concentration des urines sont diminuées. Souvent, s'associent une infirmité ou une démence ou tout simplement une négligence

dans la prise en charge. L'infection et l'hyperthermie constituent aussi des facteurs favorisants, tout comme l'administration de diurétiques.

Les hypernatrémies surviennent dans 22 % des cas dans les suites postopératoires de neurochirurgie et de chirurgie abdominale. Dans la moitié des cas, celle-ci se développe dans les 5 jours postopératoires. La chirurgie abdominale expose au risque de pertes hypotoniques excessives dont plusieurs mécanismes se potentialisent : pertes digestives préopératoires (vomissements, diarrhée), pertes hydriques peropératoires, pertes digestives postopératoires (aspiration gastrique, fistules digestives) non ou mal compensées. Dix-huit pour cent des diabètes insipides centraux sont consécutifs à une intervention neurochirurgicale ou un traumatisme crânien et surviennent précocement dans les 12 à 24 heures postopératoires pour disparaître dans les 5 jours à quelques semaines.

## Traitement des hypernatrémies

Le traitement repose sur le traitement préventif et spécifique étiologique. Le traitement symptomatique dépend bien sûr de la cause mais surtout de la sévérité de la symptomatologie donc de la rapidité d'installation de l'hypernatrémie et de l'état d'hydratation du VEC. Ainsi, les deux objectifs du traitement sont :

- rétablir ou maintenir le VEC en particulier la volémie circulante afin de préserver la perfusion tissulaire : c'est la priorité thérapeutique absolue qui prime sur la correction de l'hypertonie plasmatique (2, 3, 35, 42) ;
- corriger l'hypertonie plasmatique par des solutés hypotoniques (2, 3, 35, 42, 60). La conduite thérapeutique vis-à-vis de la nature, la voie et la vitesse d'administration des solutés dépendent principalement de la rapidité d'installation, donc de la sévérité des signes neurologiques en rapport avec l'hypertonie plasmatique.

### *Hypernatrémies aiguës symptomatiques*

Du fait de la symptomatologie, une correction rapide semble nécessaire et efficace (3). Elle fait appel à l'utilisation de solutés hypotoniques tels que sérum salé à 0,45 % ou glucosé à 5 % ou 2,5 %. La voie IV est indispensable en cas de troubles neurologiques, de stase gastrique ou d'iléus paralytique. La baisse de la tonicité plasmatique ne doit cependant pas excéder 5 mOsm/L/h. Il est possible de guider la réhydratation intracellulaire initialement par la formule : déficit hydrique = eau corporelle  $\times$   $[(\text{natrémie}/140) - L]$ , mais les mêmes réserves que celles utilisées pour l'hyponatrémie sont nécessaires.

### *Hypernatrémies chroniques asymptomatiques*

La normalisation de la tonicité plasmatique peut se faire grâce à des solutés hypotoniques ou isotoniques, ces derniers étant de toutes façons hypotoniques par rapport à la tonicité du patient, permettant une correction certes plus

lente, mais efficace du trouble. Si l'état de conscience est suffisant, la voie orale peut être préférable car elle permet une correction plus lente et plus régulière de l'hypertonie plasmatique, minimisant les risques de surcorrection et donc d'œdème cérébral (2, 3, 35, 42). La vitesse de correction doit impérativement être lente et la prudence est encore plus grande chez le sujet âgé ou chez le sujet à risque d'hypertension intracrânienne. La baisse de la tonicité plasmatique ne doit pas excéder 2,5 mOsm/L/h et la normalisation ne doit pas être obtenue en moins de 72 heures. Dans tous les cas, il ne faut jamais rechercher la correction totale de l'hypertonie plasmatique. Si ces précautions ne sont pas respectées, le risque de survenue d'intoxication isotonique par l'eau avec œdème cérébral est important.

## **Traitement en fonction du VEC**

### *Hypernatrémies à volume extracellulaire diminué*

La première étape thérapeutique reste le rétablissement de la volémie circulante par administration de solutés salés. Si l'hypernatrémie est asymptomatique, le sérum salé isotonique (0,9 %) peut s'avérer suffisant car il est tout de même hypotonique par rapport au plasma et la normalisation du VEC peut rétablir les capacités rénales de concentration des urines. La baisse de la natrémie ne doit pas excéder 0,5 à 1 mmol/L/h et une variation totale de plus de 15 mmol/L sur 24 heures. Si l'hypernatrémie est aiguë symptomatique, le soluté peut être du glucosé ou du salé hypotoniques. Quel que soit le choix, la baisse de la natrémie ne doit pas excéder 2 mmol/L/h et 25 mmol/L sur 24 heures. Dans tous les cas, il ne faut pas atteindre de normalisation totale de la natrémie au risque d'une surcorrection. Le traitement s'arrêtera dès que la natrémie atteindra 147 à 150 mmol/L.

### *Hypernatrémies à volume extracellulaire normal*

La correction de l'hypertonie plasmatique répond aux mêmes règles qu'en cas d'hypernatrémie à VEC diminué. La seule différence est qu'il n'y a pas de risque particulier d'hypovolémie, de sorte que l'utilisation de solutés salés n'est plus une nécessité et les solutés glucosés peuvent se justifier.

### *Hypernatrémies à volume extracellulaire augmenté*

La première urgence est de traiter la cause, donc d'arrêter l'administration intempestive de solutés salés hypertoniques. Si l'hypernatrémie est asymptomatique, cette seule thérapeutique s'avère le plus souvent suffisante, surtout si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, le traitement peut faire appel aux diurétiques de l'anse et/ou aux techniques d'épuration extrarénale.

## Conclusion

Les osmoles actives sont les seules à pouvoir engendrer un gradient osmotique transmembranaire, donc des mouvements d'eau entre secteur intra- et extracellulaire. De fait, la tonicité plasmatique est le seul paramètre qui permet de définir l'état d'hydratation intracellulaire. Toute hypotonie plasmatique conduit à une hyperhydratation intracellulaire et inversement. La sécrétion d'ADH et la soif sont les deux mécanismes principaux de régulation de la balance hydrique et donc de la tonicité plasmatique.

Les fausses hyponatrémies hypertoniques (hyperglycémie) s'associent à une déshydratation intracellulaire. Les pseudo-hyponatrémies isotoniques des hyperlipidémies et hyperprotidémies n'entraînent aucun trouble de l'hydratation intracellulaire. Seules les hyponatrémies hypotoniques ou vraies hyponatrémies induisent une hyperhydratation intracellulaire avec risque d'œdème cérébral. La prise en charge de ces dernières débute avant tout par une évaluation de leur gravité. C'est la sévérité de l'encéphalopathie hyponatrémique, témoin de l'œdème cérébral, qui détermine le degré d'urgence de correction de l'hyponatrémie. Le diagnostic étiologique repose sur l'évaluation du volume extracellulaire qui peut être normal, augmenté ou diminué. La cause la plus fréquente d'hyponatrémie à VEC normal est le SIADH. L'administration de diurétiques thiazidiques est une cause fréquente d'hyponatrémie à VEC diminué. L'hyponatrémie avec signes neurologiques est une urgence thérapeutique dont l'objectif est de remonter la natrémie jusqu'à disparition des signes neurologiques graves avec du sérum salé hypertonique. Cette normalisation doit être beaucoup plus lente et prudente lorsque le patient est asymptomatique. Dans tous les cas, la rapidité de correction doit être maîtrisée pour prévenir la survenue de myélinolyse centropontine. Les aquarétiques, molécules antagonistes des récepteurs de l'AVP, semblent efficaces pour traiter les hyponatrémies asymptomatiques, mais leur effet disparaît à l'arrêt du traitement.

Toute hypernatrémie s'associe à une hypertonie plasmatique donc une déshydratation intracellulaire. La démarche diagnostique et thérapeutique face à une hypernatrémie est semblable à celle des hyponatrémies. Les diabètes insipides sont les causes les plus fréquentes d'hypernatrémies à VEC normal. Les hypernatrémies à VEC diminué sont souvent secondaires à des polyuries osmotiques. Le traitement des hypernatrémies consiste en l'administration de solutés hypotoniques en maîtrisant aussi la rapidité de correction du trouble.

## Références

1. Adroge HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342: 1581-9
2. Adroge HJ, Madias NE (2000) Hypernatremia. *N Engl J Med* 342: 1493-9
3. Mount DB (2010) Hyponatremia. *Semin Nephrol* 29: 1-317
4. Ichai C, Theissen A, Giunti C (2002) Hyponatrémies en réanimation. *Encycl Med Chir (Anesthésie-Réanimation)*, 36-860-A-05: 10 p
5. Verbalis JG (2006) Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med* 119: S21-9

6. Schrier RW (2007) Aquaporin-related disorders of water homeostasis. *Drug News Perspect* 20: 447-53
7. Schrier RW (2006) Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 119: S47-53
8. Pasantes-Morales H, Lezama RA, Ramos-Mandujano G *et al.* (2006) Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. *Am J Med* 119: S4-11
9. Sterns R, Silver SM (2006) Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 119 (Suppl 7A): S12-16
10. Arief AI (2006) Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 119 (Suppl 7A): S59-64
11. Hannon MJ, Thompson CJ (2010) The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 162: S5-12
12. Callahan MA, Do HT, Caplan DW *et al.* (2009) Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 121: 186-91
13. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J *et al.* (2008) Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin* 24: 1601-8
14. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE (2006) Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 119 (Suppl 7A): S30-5
15. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R (2006) Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 21: 70-6
16. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC *et al.* (2010) Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 44: 220-6
17. Gill G, Huda B, Boyd A *et al.* (2006) Characteristics and mortality of severe hyponatremia – a hospital-based study. *Clin Endocrinol* 65: 246-9
18. Huda MS, Boyd A, Skagen K *et al.* (2009) Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J* 82: 216-9
19. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR (2006) Disorders of sodium balance. *Br Med J* 332: 702-5
20. Decaux G (2006) Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med* 119 (Suppl 7A): S79-82
21. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG (2006) Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc* 31: 10-3
22. Robertson GL (2006) Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 119 (Suppl 7A): S36-42
23. Siragy HM (2006) Hyponatremia, fluid electrolyte disorders, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone sécrétion: diagnosis and treatment options. *Endocr Pract* 12: 446-57
24. Palmer BF (2003) Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 14: 182-7
25. Audibert G, Steinmann G, de Talancé N *et al.* (2009) Endocrine response after severe sub-arachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume régulation. *Anesth Analg* 108: 1922-8
26. Sterns RH, Hix JK, Silver S (2010) Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19: 493-8
27. Siegel AJ (2006) Exercise-associated hyponatremia: role of cytokines. *Am J Med* 119 (Suppl 7A): S74-8
28. Ichai C, Lena D (2008) Hyponatremia in the setting of acute heart failure syndrome. In: Mebazaa A, Gheorghiade M, Zannad FM, Parrillo JE, eds. *Acute heart failure*. London, Springer-Verlag: 786-96
29. Oren RM (2005) Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 95: 2B-7B

30. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M *et al.* (2006) SALT Investigators Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 355: 2099-112
31. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T (1998) «Beer potomania» in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 31: 1028-31
32. Brimiouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A *et al.* (2008) Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone sécrétion. *Intensive Care Med* 34: 125-31
33. Bruder N, Ichai C, Gelb AW (2009) Hyponatremia and subarchnoid hemorrhage: will that be one pinch or two of salt? *Anesth Analg* 108: 1734-5
34. Chung HM, Kluge R, Schrier RW *et al.* (1986) Postoperative hyponatremia. A prospective study. *Arch Intern Med* 146: 333-6
35. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC (2009) Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anaesth* 56: 151-67
36. Tombe AA, Hill R, Livesley PJ (2003) Post-operative hyponatraemia in orthopaedic injury. *Injury* 34: 253-5
37. Hahn RG (2006) Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anaesth* 96: 8-20
38. Cooper JM, Brady RM (2000) Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 27: 347-66
39. Ichai C, Ciais JF, Roussel LJ *et al.* (1996) Intravascular absorption of glycine irrigating solution during shoulder arthroscopy: a case report and follow-up study. *Anesthesiology* 85: 1481-5
40. Michielsen DP, Debacker T, De Boe V *et al.* (2007) Bipolar transurethral résection in saline – an alternative surgical treatment for bladder outlet obstruction? *J Urol* 178: 2035-9
41. Spital A (1999) Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol* 19: 447-52
42. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD (2006) Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial* 19: 496-501
43. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A *et al.* (2007) Hyponatremia treatment guidelines: Expert panel recommendations. *Am J Med* 120: S1-21
44. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS *et al.* (2005) Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 62: 1663-82
45. Achinger SG, Moritz MI, Ayus JC (2006) Dysnatremias: why are patients still dying? *South Med J* 99: 353-62
46. Liamis G, Kalogirou M, Saugos V *et al.* (2000) Therapeutic approach in patients with dysnatremias. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1564-5
47. Decaux G, Andres C, Kengne FG, Soupart A (2010) Treatment of euvoletic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care* 14: R184
48. Sherlock M, Thompson CJ (2010) The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol* 162: S13-8
49. Martin RJ (2004) Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (Suppl 3): iii22-8
50. Murase T, Sugimura Y, Takefuji S *et al.* (2006) Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. *Am J Med* 119 (Suppl 7A): S69-73
51. Heng AE, Vacher P, Aublet-Cuvelier B *et al.* (2007) Centropontine myelinolysis after correction of hyponatremia: role of associated hypokalemia. *Clin Nephrol* 67: 345-51
52. Sugimura Y, Murase T, Takefuji S (2005) Protective effect of dexamethasone on osmotic-induced demyelination in rats. *Exp Neurol* 192: 178-83
53. Silver SM, Schroeder BM, Sterns RH *et al.* (2006) Myoinositol administration improves survival and reduces myelinolysis after rapid correction of chronic hyponatremia in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 37-44
54. Goldsmith SR (2005) Current treatments and novel pharmacologic treatments for hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 95 (Suppl): 14B-23B

55. Palm C, Pitrosch F, Herbrig K *et al.* (2006) Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Am J Med* 119 (Suppl 7A): S87-92
56. Greenberg A, Verbalis JG (2006) Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 69: 2124-30
57. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, and the VPA study group (2003) Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 124: 933-9
58. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM (2004) Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with a worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1963-71
59. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr (2007) Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 297: 1319-31
60. Palevsky PM (1998) Hyponatremia. *In*: Greenberg A, ed. *Primer on kidney diseases*. San Diego: Academic Press (2nd ed): 64-71
61. Polderman KH, Schreuder WO, Strack von Schijndel RJ *et al.* (1999) Hyponatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? *Crit Care Med* 27: 1105-8
62. Lindner G, Funk GC, Schwartz C *et al.* (2007) Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 50: 952-7
63. Phillips PA, Bretherton M, Johnston CI *et al.* (1991) Reduced osmotic thirst in healthy elderly men. *Am J Physiol* 261(1 Pt2): R166-71
64. Snyder NA, Feigal DW, Arief AI (1987) Hyponatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 107: 309-19
65. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP *et al.* (2005) Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 45: 626-37



# Dyskaliémies

D. Lena, G. Favre et C. Ichai

## Introduction

Le potassium est le cation intracellulaire le plus abondant. Il joue un rôle majeur dans l'excitabilité neuromusculaire et en particulier dans le maintien du potentiel de membrane de repos et le potentiel d'action. La régulation des balances externe et interne du potassium permet le maintien de la kaliémie. La prise en charge des dyskaliémies repose sur une stratégie diagnostique et thérapeutique développée dans ce chapitre.

## Métabolisme du potassium

### Répartition du potassium dans l'organisme

Le potassium ( $K^+$ ) est le cation le plus abondant de l'organisme, puisque sa quantité totale est d'environ 50 mmol/kg, soit 4000 à 5000 mmoles pour un adulte de 70 kg. Quatre-vingt dix huit pour cent du potassium est intracellulaire, dont 80 à 90 % est localisé au niveau musculaire. La concentration intracellulaire va de 100 à 140 mEq/L (ou mmol/L). Les 2 % restants se situent dans le secteur extracellulaire, et la kaliémie normale est comprise entre 3,5 et 5 mmol/L (fig. 1) (1-8). Environ 90 % du potassium de l'organisme sont échangeables en 24 heures.

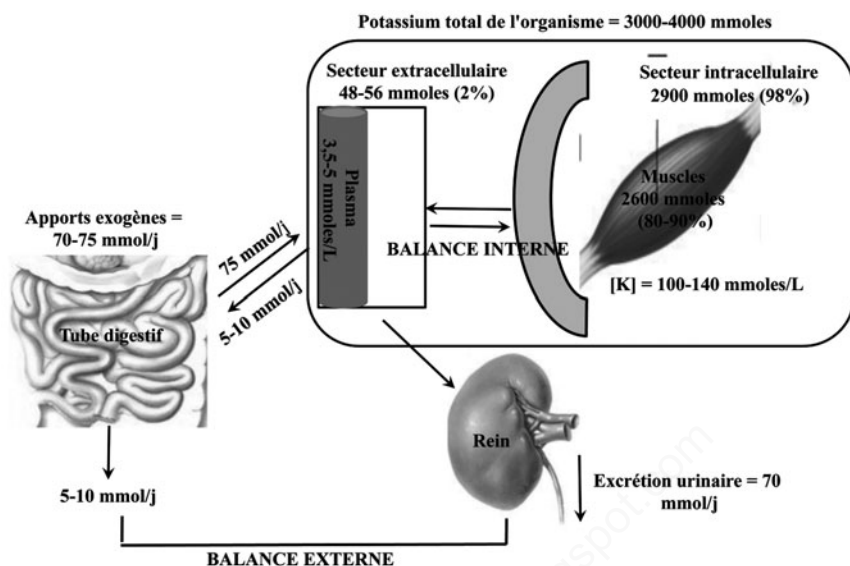


**Fig. 1** – Répartition du potassium dans l'organisme et balance potassique.

Le potassium total de l'organisme représente 3000 à 4000 mmoles, répartis pour 98 % dans le secteur intracellulaire. La concentration intracellulaire de potassium est de 100 à 140 mmol/L, alors que la kaliémie normale est de 3,5 à 5 mmol/L. La balance interne potassique consiste en une régulation de la répartition du potassium entre secteurs extra- et intracellulaire, avec pour but le maintien d'une kaliémie normale. La balance externe consiste en un équilibre entre entrées et sorties de potassium. Les entrées proviennent de l'alimentation (environ 75 mmoles). Elles sont normalement équilibrées par une excrétion rénale équivalente.

## Balance potassique et sa régulation

Le ratio entre potassium extracellulaire  $[K_e]$  et intracellulaire  $[K_i]$  explique que de faibles variations absolues de kaliémie peuvent avoir un retentissement majeur sur l'excitabilité neuromusculaire. Il n'est donc pas surprenant d'avoir un système de régulation de la kaliémie extrêmement précis. Celui-ci fait intervenir deux systèmes complémentaires : la régulation de la balance interne et celle de la balance externe.

### Balance interne

La balance potassique interne est la première ligne de régulation de la kaliémie car elle est immédiate, mais il s'agit d'une régulation à court terme transitoire. Elle consiste en un transfert transmembranaire de potassium entre secteur extracellulaire et secteur intracellulaire (1, 4, 6, 9). Le maintien du gradient normal entre  $[K_e]$  et  $[K_i]$  est réalisé grâce au fonctionnement de la pompe Na-K-ATPase transmembranaire qui permet l'entrée de 2  $K^+$  dans la cellule en échange de la sortie de 3  $Na^+$ . Ce phénomène actif consomme 1 molécule d'ATP. Par ailleurs, il existe des courants de fuite qui compensent ces flux actifs (fig. 2A). Grâce à cette pompe à Na-K-ATPase, la concentration intracellulaire en potassium  $[K_i]$  est élevée entre 100 et 140 mmol/L, celle en

sodium extracellulaire  $[Na^+]$  est aussi élevée à 140 mmol/L, et le potentiel de membrane de repos est à environ  $-60$  à  $-80$  mV (*cf. infra*).

La balance interne en potassium ou redistribution intra-/extracellulaire de potassium est modulée par plusieurs paramètres. L'insuline et les catécholamines bêta-adrénergiques sont les deux mécanismes régulateurs les plus importants. En se fixant sur leurs récepteurs membranaires respectifs (R-insuline, R- bêta2-adrénergique), ils activent la pompe à Na-K-ATPase et donc le transfert de  $K^+$  de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule (fig. 2B). L'augmentation rapide et brutale de kaliémie stimule la sécrétion d'insuline et de catécholamines. L'adrénaline a un effet biphasique, hyperkaliémie initiale en rapport avec la stimulation alpha-adrénergique, puis hypokaliémie due à la stimulation des récepteurs bêta2-adrénergiques. La sécrétion adrénergique induite par le stress a les mêmes effets hypokaliémisants. Ces phénomènes peuvent induire une baisse de kaliémie de 0,5 à 1 mEq/L. D'autres paramètres peuvent moduler cette balance interne. L'aldostérone, en activant la pompe à Na-K-ATPase, permet une redistribution du potassium vers le secteur intracellulaire. Le glucagon joue un rôle moins bien connu : après un effet initial hyperkaliémiant dû à la sortie du potassium des hépatocytes, il peut induire une hypokaliémie en stimulant la sécrétion d'insuline.

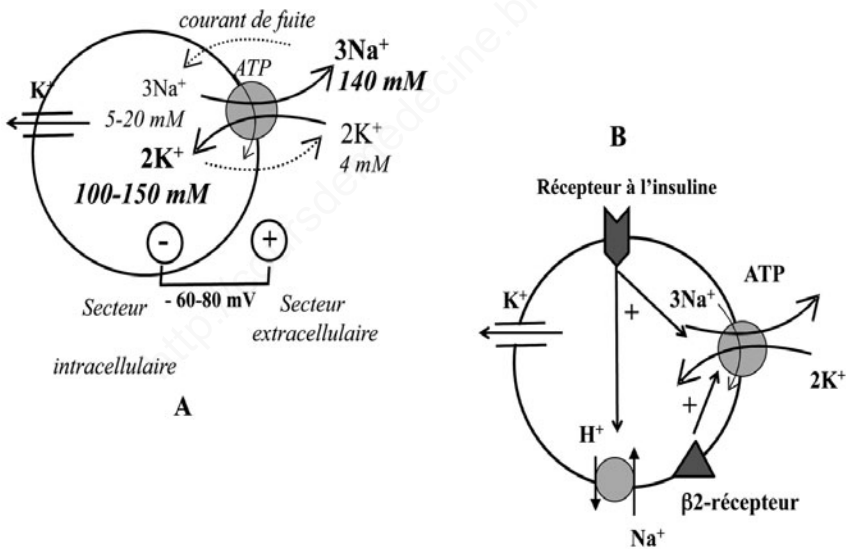


**Fig. 2** – La pompe à Na-K-ATPase et son implication dans la concentration intracellulaire en potassium.

**2A :** La pompe à Na-K-ATPase membranaire nécessite de l'ATP pour fonctionner ; elle fait sortir 3 sodium de la cellule en échange de l'entrée de 2 potassium dans la cellule. À côté de ces échanges qui nécessitent de l'énergie, il existe des courants transmembranaires de fuite qui atténuent légèrement ces gradients de concentration. La résultante est un gradient électrique de membrane, avec une charge négative à l'intérieur de la cellule et une charge positive à l'extérieur de la cellule : c'est le potentiel de membrane de repos de la cellule qui se situe aux alentours de  $-60$  à  $-80$  mV.

**2B :** L'insuline en stimulant son récepteur va activer le fonctionnement de la pompe à Na-K-ATPase membranaire, ainsi que la pompe à sodium/proton, conduisant ainsi à une pénétration accrue de potassium dans la cellule et donc à une hypokaliémie. Les agents bêta2-adrénergiques en stimulant leur récepteur induisent aussi une hypokaliémie en activant de la même façon la pompe à Na-K-ATPase membranaire.

L'équilibre acide-base peut aussi modifier les transferts transmembranaires de potassium. La classique relation acidose/hyperkaliémie n'est pas toujours vraie car elle dépend de la cause de l'acidose. Dans les acidoses métaboliques inorganiques par hyperchlorémie, l'accumulation de l'anion chlore  $\text{Cl}^-$  en extracellulaire nécessite une neutralisation électrique par un cation intracellulaire et qui consiste en la sortie de potassium de la cellule, d'où l'hyperkaliémie. Dans les acidoses métaboliques organiques, l'anion organique (lactate, corps cétoniques) pénètre dans la cellule et va être métabolisé, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'avoir un transfert de  $\text{K}^+$  vers l'extérieur de la cellule. Les acidoses respiratoires ne s'associent pas à une hyperkaliémie (10-12).

Le muscle, organe le plus riche en potassium, joue un rôle majeur dans la régulation à court terme de la kaliémie par transferts transmembranaires de potassium. Ainsi, des modifications mêmes modérées de libération de  $\text{K}^+$  par le muscle peuvent engendrer des variations notables de kaliémie (2, 13). Du fait de sa grande richesse en canaux membranaires potassique et en pompe à Na-K-ATPase, la totalité des muscles est capable de capter 134 moles de potassium/minute, ce qui pourrait épuiser le pool potassique extracellulaire en 25 secondes avec un fonctionnement à pleine vitesse. Ainsi, des hyper- et des hypokaliémies peuvent être induites par des modifications hormonales ou par des médicaments dont la cible principale est le muscle squelettique.

### **Balance externe**

Les entrées de potassium proviennent de l'alimentation et représentent 70 à 75 mmol/jour. Généralement, la quantité ingérée quotidiennement dépasse les besoins. L'absorption digestive est quasi totale et exclusive au niveau de l'intestin grêle (4, 14). Les sorties équilibrent normalement les entrées. Elles sont essentiellement réalisées par une excrétion rénale, les pertes digestives coliques et cutanées ne représentant que 10 à 15 % des pertes totales, soit 5 à 10 mmol/jour (fig. 1). Pour un débit de filtration glomérulaire (DFG) de 125 mL/min et une kaliémie de 4,5 mmol/L, la charge filtrée normale de potassium est de 810 mmoles, ce qui est bien plus élevé que l'apport exogène alimentaire. En fait, plus de 90 % de ce potassium filtré est réabsorbé passivement dans le tubule proximal (environ 66 %) et la branche ascendante de Henle (environ 29 %). Au niveau du tube proximal, la réabsorption de potassium se fait au niveau paracellulaire et elle est inversement proportionnelle au volume extracellulaire. Au niveau de la branche ascendante de Henle, les transferts de sodium, potassium et chlore sont intimement liés et sont réalisés grâce à des canaux ou des cotransporteurs. Ainsi, du côté apical, le sodium est réabsorbé grâce à un cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  appelé NKCC2. Le canal potassique ROMK induit une sortie de potassium dans les urines, ce qui permet au cotransporteur NKCC2 de fonctionner correctement. Au niveau basolatéral, le sodium sort de la cellule grâce à la pompe Na-K-ATPase et le chlore grâce à un canal CLC. C'est sur ce canal NKCC2 qu'agissent les diurétiques de l'anse. À l'entrée du tube collecteur, il ne reste que 2 % de potassium filtré. C'est principalement à

ce niveau que va se faire la régulation d'excrétion du potassium dans les urines sous l'effet de l'aldostérone, mais aussi d'autres facteurs.

### Régulation par l'aldostérone et les autres hormones

L'aldostérone est l'hormone qui régule la sécrétion tubulaire de potassium et donc la kaliémie. Dans cette optique, sa sécrétion est stimulée indépendamment du système rénine-angiotensine. Lorsque la kaliémie augmente, les cellules sécrétrices d'aldostérone du cortex surrénalien sont stimulées, ce qui augmente la kaliurèse et inversement. La cible de l'aldostérone se situe sur les cellules du tube collecteur cortical et médullaire externe. L'aldostérone pénètre dans la cellule et se lie à son récepteur cytosolique du côté basolatéral. Les effets de l'aldostérone sont triples (2, 4, 6, 8) : 1) au niveau apical, l'aldostérone active la réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium par des canaux sélectifs ; 2) au niveau basolatéral, elle active la pompe à Na-K-ATPase. L'effet global résultant est une kaliurèse et une rétention de sodium (épargne de Na) (fig. 3). Ceci souligne le lien étroit entre potassium et sodium. La troisième action se situe au niveau des cellules principales du tube collecteur où l'aldostérone active la kaliurèse. Ainsi, en réabsorbant le NaCl, l'aldostérone joue un rôle dans le maintien de la pression artérielle et de la volémie ; en sécrétant le potassium dans les urines, elle régule la kaliémie, mais il s'agit d'une régulation à long terme (à la différence des transferts entre secteurs extra- et intracellulaires). Les glucocorticoïdes stimulent directement la kaliurèse au niveau du tube collecteur ainsi que l'hormone antidiurétique (ADH). Les catécholamines diminuent la sécrétion rénale de potassium au niveau du tube collecteur distal.

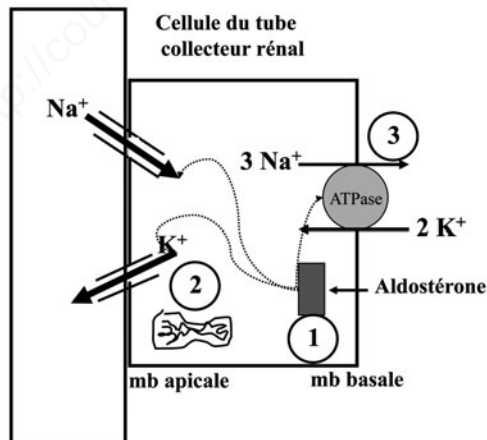


**Fig. 3** – Effets rénaux de l'aldostérone.

L'aldostérone traverse la membrane basale des cellules rénales du tube collecteur et se lie à son récepteur cytosolique. Cette liaison active la réabsorption apicale de sodium (et de chlore) et l'excrétion de potassium par des canaux sélectifs (1) ; elle active également le fonctionnement des pompes à Na-K-ATPase au niveau de la membrane basale (2). Ces deux effets sont responsables de l'effet hypokaliémiant et kaliurétique de l'aldostérone. L'aldostérone facilite également le fonctionnement de la pompe à Na-K-ATPase en stimulant la production d'ATP par la mitochondrie (3).

### *Apport de NaCl au tube contourné distal*

À kaliémie constante, une augmentation de quantité de NaCl au niveau du tube contourné distal augmente la kaliurèse.

### *Kaliémie et apports de potassium*

Une augmentation de kaliémie induit une augmentation de kaliurèse qui est linéaire au-delà de 4 mmol/L. Une baisse des apports en potassium diminue son excrétion urinaire en inhibant directement les canaux potassiques des cellules principales du canal collecteur, ainsi que la sécrétion d'aldostérone et inversement.

## **Rôle du potassium dans l'organisme**

Le gradient de concentration intra- [Ki] et extracellulaire [Ke] du potassium est l'élément majeur impliqué dans le maintien du potentiel de repos des membranes, puisque la membrane cellulaire est imperméable au sodium, mais très perméable au potassium. Ce potentiel de membrane est une différence de potentiel électrique, résultant d'un gradient de concentration intra-/extracellulaire de potassium. À l'état de repos, le maintien de ce gradient requiert de l'énergie sous forme d'ATP pour faire fonctionner la pompe à Na-K-ATPase membranaire. Le potentiel de membrane dépend donc du rapport Ki/Ke qui est déterminé par les variations du K extracellulaire (2, 4, 6, 8). La kaliémie, reflet de ce Ke, est le déterminant majeur de ce potentiel de membrane qui peut être calculé selon la formule de Nernst :  $E_k = -61 \log [K_i]/[K_e] = -80 \text{ mV}$ . Toute augmentation de kaliémie diminue le potentiel de membrane et inversement. Au total, la kaliémie, ou plus exactement le rapport [Ki]/[Ke], conditionne le potentiel de membrane de repos, donc le potentiel seuil de déclenchement du potentiel d'action. Ce potentiel d'action se caractérise par une dépolarisation membranaire secondaire à une augmentation importante de la perméabilité membranaire qui permet l'entrée massive de sodium dans la cellule. C'est ce phénomène qui entraîne la conduction nerveuse et l'excitabilité-contraction musculaire (muscle squelettique périphérique et myocarde). Au niveau myocardique, les cellules pace maker du nœud sino-auriculaire se caractérisent par un potentiel de membrane de repos moins bas (environ -60 mV) et une phase de dépolarisation diastolique spontanée qui permet d'initier la dépolarisation des autres cellules myocardiques et leur contraction (fig. 4A). Le potassium intracellulaire intervient dans de nombreuses fonctions cellulaires de synthèse de glycogène et de protéines.

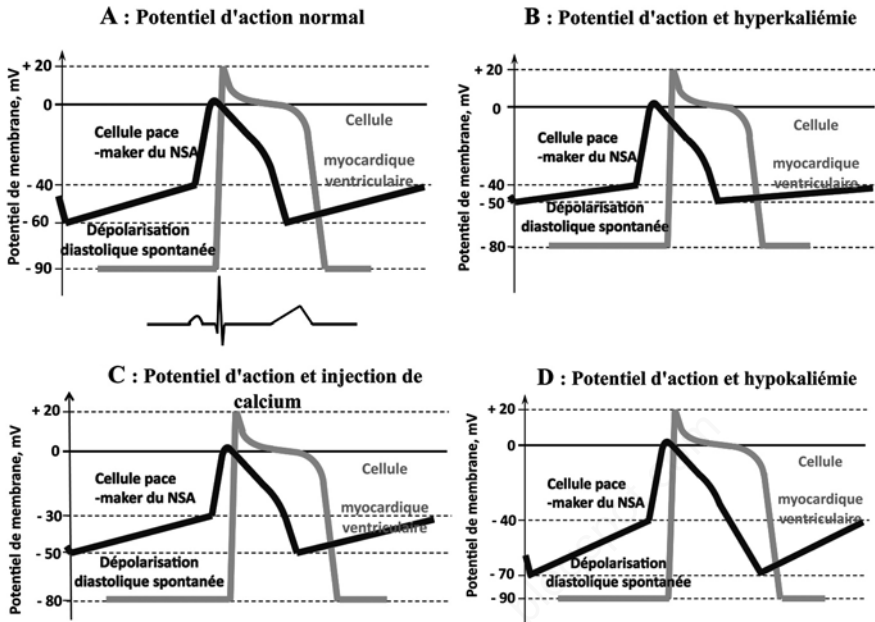


**Fig. 4** – Potentiel d'action au niveau des cardiomyocytes et des cellules automatiques pace-maker du nœud si-no-auriculaire (NSA).

**4A :** Potentiel d'action normal. La dépolarisation correspond à une entrée massive de sodium dans la cellule (ce qui correspond au complexe QRS de l'ECG) ; elle est suivie d'une repolarisation spontanée (ce qui correspond à l'onde T de l'ECG). Pour les cellules automatiques (cellules pace-maker), il existe une dépolarisation spontanée qui va déclencher le potentiel d'action.

**4B :** Potentiel d'action et hyperkaliémie. L'hyperkaliémie augmente l'excitabilité en diminuant le potentiel de repos, allonge la conduction et la repolarisation, et raccourcit le potentiel d'action.

**4C :** Potentiel d'action et calcium. L'injection de calcium augmente le nombre de canaux sodiques ce qui réduit le seuil du potentiel d'action et accélère la conduction.

**4D :** Potentiel d'action et hypokaliémie. L'hypokaliémie augmente le potentiel de repos ce qui diminue l'excitabilité membranaire et allonge le potentiel d'action.

## Épidémiologie des dyskaliémies

Les dyskaliémies sont les troubles hydroélectrolytiques les plus fréquents, responsables d'arrêt cardiaque ou de troubles du rythme cardiaque sévères (5-7, 15-19). L'hyperkaliémie est observée chez 1,1 à 10 % des patients hospitalisés (16-21). En revanche, bien que fréquente en réanimation, leur prévalence reste mal évaluée (22). La survenue de dyskaliémie est souvent induite ou favorisée par des médicaments (héparine, diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ou des terrains particuliers tels que insuffisance rénale chronique ou hypoaldostérisme (3, 15, 17, 18, 23-25). L'hypokaliémie est observée chez 20 % des patients hospitalisés (3). Cette incidence s'élève à plus de 50 % chez les polytraumatisés à la phase initiale. Environ 40 % des patients développent une hypokaliémie dans les 2-3 jours qui suivent une intervention chirurgicale.

## Hyperkaliémies

L'hyperkaliémie se définit par une valeur  $> 5$  mmol/L. Elle est considérée comme légère entre 5 et 5,9 mmol/L, modérée entre 6 et 6,4 mmol/L, et sévère si elle est  $\geq 6,5$  mmol/L (5, 8).

### *Manifestations cliniques*

Les hyperkaliémies peu sévères et modérées sont le plus souvent asymptomatiques. Néanmoins, la symptomatologie clinique n'est pas toujours corrélée à la valeur de la kaliémie, mais plutôt à sa rapidité d'installation et au terrain sous-jacent. La majorité des signes cliniques des hyperkaliémies touche les tissus excitables, c'est-à-dire les tissus neuromusculaires et le muscle cardiaque (4-6, 8, 26-28).

#### *Manifestations neuromusculaires*

Il peut s'agir d'asthénie, de faiblesse musculaire, de paresthésies, de paralysies flasques avec abolition des réflexes ostéotendineux pouvant entraîner une décompensation respiratoire. Les atteintes motrices du diaphragme, des paires crâniennes et les troubles sensitifs ne sont pas présents (7, 19).

#### *Manifestations cardiovasculaires et ECG*

L'hyperkaliémie diminue le potentiel de membrane et induit donc une hyperexcitabilité membranaire (fig. 4B). Néanmoins, en cas d'hyperkaliémie prolongée, l'excitabilité membranaire va diminuer du fait d'une inactivation des canaux sodiques membranaires, induite par la dépolarisation. Ces effets s'associent à un ralentissement de la conduction et un raccourcissement du potentiel d'action. La sensibilité cardiaque à l'hyperkaliémie n'est pas identique dans toutes les parties du cœur et dans un ordre décroissant on trouve les oreillettes, les cellules ventriculaires, le faisceau de His et le nœud sino-auriculaire, ce qui explique la progression des signes ECG. Classiquement, les modifications ECG sont corrélées à la sévérité de l'hyperkaliémie (fig. 5). L'anomalie la plus précoce est la survenue d'une onde T ample, étroite et pointue du fait de la repolarisation plus rapide. Puis, surviennent un allongement de l'espace PR, une diminution-disparition de l'onde P, un élargissement du complexe QRS (témoin de la baisse de l'excitabilité). Les modifications les plus sévères prennent un aspect sinusoïdal du QRS qui va englober l'onde T pour évoluer vers l'arrêt cardiaque par FV ou asystolie (29, 30). Cette progression n'est pas toujours observée, et il existe en clinique une grande variabilité des anomalies ECG pour un même niveau d'hyperkaliémie (19). Ainsi, sur une série de 127 patients présentant une hyperkaliémie entre 6 et 9,3 mEq/L, aucune arythmie sévère n'était observée, et seulement 46 % des patients montraient des anomalies



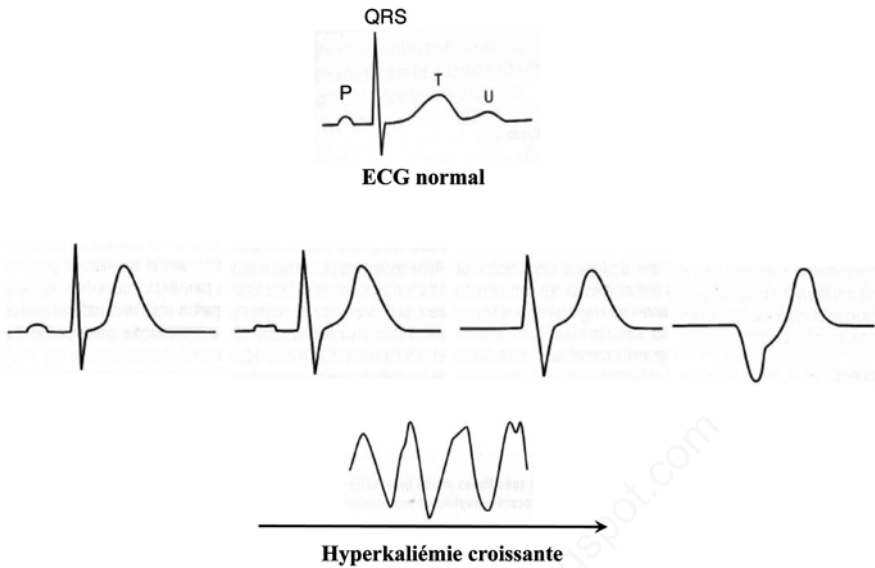


**Fig. 5** – Signes ECG d'hyperkaliémie.

ECG classiques d'hyperkaliémie (19). Une autre étude rétrospective souligne la faible sensibilité de l'ECG pour diagnostiquer une hyperkaliémie (29). Ainsi, un ECG normal peut s'observer pour des hyperkaliémies sévères et se traduire alors brutalement et d'emblée par une fibrillation ventriculaire (FV). La rapidité d'installation de l'hyperkaliémie joue probablement un rôle dans cette variation d'expression de l'ECG. Les anomalies ECG de l'hyperkaliémie peuvent être exacerbées par d'autres troubles métaboliques tels que hypocalcémie, acidose et hyponatrémie (19). Malgré toutes ces faiblesses, le monitoring de l'ECG reste nécessaire pour surveiller une hyperkaliémie.

### *Manifestations métaboliques*

En augmentant l'ammoniogenèse, l'hyperkaliémie peut induire une acidose hyperchlorémique.

### **Diagnostic étiologique**

La première étape du diagnostic étiologique des hyperkaliémies consiste à éliminer les pseudo-hyperkaliémies qui se définissent par une différence notable entre kaliémie plasmatique et sérique. Celles-ci s'observent en cas d'hémolyse, d'anomalies membranaires des hématies chez l'enfant, d'hyperleucocytoses ou de thrombocytoses (5, 31). Dans ces situations, le potassium est libéré par les cellules lysées. Ces pseudo-hyperkaliémies n'ont aucune traduction ECG et ne nécessitent pas de traitement spécifique. Sauf en cas de charge potassique

aiguë et massive, l'hyperkaliémie ne peut résulter que de deux mécanismes : une redistribution cellulaire par transfert transmembranaire (diminution de l'entrée ou augmentation de la sortie du potassium des cellules) ou une diminution de l'excrétion urinaire de potassium (1, 26). Quel que soit le mécanisme, les causes iatrogènes médicamenteuses sont fréquentes (3).

### *Outils du diagnostic étiologique*

Le diagnostic étiologique des hyperkaliémies repose avant tout sur un interrogatoire centré sur l'histoire clinique et les traitements en cours. Plusieurs outils biologiques sont utiles. Le ionogramme sanguin, les gaz du sang artériels, la mesure de l'azotémie et de la créatininémie sont indispensables. Associés au ionogramme urinaire (incluant kaliurèse, natriurèse et chlorurèse), l'osmolarité urinaire et la créatininurie avec clairance de la créatinine, sont souvent suffisants pour établir le diagnostic étiologique. Mais d'autres paramètres peuvent parfois être utiles.

- *Ionogramme urinaire et kaliurèse* : la kaliurèse des 24 heures permet de distinguer les hyperkaliémies d'origine rénale de celles extrarénale. Une kaliurèse des 24 heures > 200 mmoles indique une origine extrarénale à l'hyperkaliémie.
- *Autres paramètres* : le gradient transtubulaire de potassium (GTTK) est calculé selon la formule :  $(K_u \times OsmP) / (K_{plasm} / OsmU)$ ,  $K_u$  étant la kaliurèse,  $K_{plasm}$  la kaliémie,  $OsmP$  l'osmolarité plasmatique,  $OsmU$  l'osmolarité urinaire. Une valeur < 8 évoque une origine rénale de l'hyperkaliémie (32). La fraction excrétée de potassium (FeK) est calculée selon la formule :  $[(K_u / K_{plasm}) / (CreatU / Creat_{plasm})] \times 100 \%$ . Lorsqu'elle est < 10 %, on évoque une origine rénale.

### *Hyperkaliémies par apport exogène excessif*

Un seul apport exogène excessif ne peut pas entraîner d'hyperkaliémie, sauf s'il s'agit d'une grande quantité administrée rapidement ou sur des terrains particuliers (2, 3, 33). La supplémentation potassique serait incriminée dans le développement d'une hyperkaliémie chez 15 à 40 % des patients hospitalisés (19, 28, 34). Certains terrains et médicaments favorisent ce trouble. Les médicaments sont identifiés comme contribuant à une hyperkaliémie chez 4 à 20 % des patients hospitalisés (34-36). Les plus fréquemment en cause sont les diurétiques épargneurs de potassium, les bêtabloquants non sélectifs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les héparines, la succinylcholine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (3, 5, 37). Les pathologies le plus souvent en cause sont l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque, le diabète et la déshydratation.

## *Hyperkaliémies de transfert*

### Exercice physique

La sortie de potassium des cellules au cours de l'exercice physique est la conséquence de deux phénomènes. La contraction musculaire correspond à une dépolarisation membranaire avec entrée de sodium dans la cellule et sortie de potassium dans le tissu interstitiel et passage vasculaire. Cette sortie de potassium est facilitée par la baisse de concentration cellulaire en ATP qui favorise l'ouverture des canaux potassiques. Ce phénomène est normalement très transitoire, suivi d'un retour du potassium dans la cellule à l'arrêt de la contraction (2, 31). La sortie de potassium de la cellule est aussi favorisée par la libération de catécholamine et de glucagon qui induit une inhibition de la sécrétion d'insuline. L'importance de l'élévation de la kaliémie dépend de l'intensité, de la durée et de l'entraînement à l'effort. L'hyperkaliémie est considérablement atténuée chez l'individu entraîné du fait de l'augmentation du nombre de pompes à Na-K-ATPase dans le muscle (2). La kaliémie s'élève d'environ 0,3 à 0,4 mEq/L pour un exercice faible (marche lente), de 0,7 à 1,2 mEq/L pour un exercice modéré et jusqu'à 2 mEq/L pour un exercice intense (marathon). Cette hyperkaliémie surtout locale, semble néanmoins bénéfique puisqu'elle induit une vasodilatation artériolaire qui permet d'augmenter le débit sanguin destiné au muscle en exercice. Les hyperkaliémies des traumatismes musculaires, rhabdomyolyses, brûlures et état de mal épileptiques se rapprochent sur le plan physiopathologique de celle de l'exercice musculaire (38)

### Insulinopénie ( $\pm$ hyperglycémie)

Le déficit en insuline comme celui observé dans le diabète non traité ralentit le fonctionnement de la pompe à Na-K-ATPase membranaire, ce qui diminue l'entrée de potassium dans la cellule (fig. 2B). L'hyperglycémie ne fait qu'accentuer ce phénomène. Du fait de l'hypertonie plasmatique induite par l'hyperglycémie, il se crée une déshydratation intracellulaire qui élève  $[K_i]$  et crée alors un gradient potassique transmembranaire favorable à sa sortie passive par des canaux potassiques non sélectifs.

### Acidose métabolique inorganique

Comme décrit précédemment, le chlore plasmatique en excès ne peut pas pénétrer facilement dans les cellules. Pour maintenir l'électroneutralité plasmatique, du  $K^+$  et du  $Na^+$  intracellulaires vont rejoindre le secteur extracellulaire. On dit classiquement qu'une baisse de 0,1 de pH entraîne une augmentation de 0,7 mEq/L de kaliémie (c'est l'équation de Burnell) (10, 11, 39). Les acidoses métaboliques organiques et respiratoires ne sont pas à elles seules responsables d'hyperkaliémies. Il faut dans ces situations savoir rechercher d'autres causes comme l'insulinopénie, l'administration de bêtabloquants ou encore une insuffisance rénale chronique avec apport exogène trop important de potassium.

### Causes médicamenteuses (3, 23)

Les bêtabloquants non sélectifs sont associés à une hyperkaliémie chez 4 à 17 % des patients hospitalisés (34). En bloquant leurs récepteurs, ils inhibent la pompe à Na-K-ATPase membranaire et donc favorisent l'extrusion cellulaire de potassium (fig. 2B). Néanmoins, cette hyperkaliémie reste modérée (élévation de 0,3 à 0,5 mmol/L) et transitoire car le potassium plasmatique en excès sera rapidement éliminé dans les urines. La digoxine, en se fixant sur son récepteur membranaire, bloque aussi la pompe à Na-K-ATPase membranaire. Les mouvements transmembranaires de potassium qui en résultent sont dose-dépendants, de sorte qu'une hyperkaliémie ne peut apparaître que pour des intoxications (ou surdosage) et *a priori* pas avec des taux thérapeutiques. La succinylcholine peut provoquer une hyperkaliémie en dépolarisant la membrane ce qui fait entrer le sodium dans la cellule et sortir le potassium (40, 41). Dans ce cas, l'élévation de la kaliémie peut atteindre 1 mEq/L en 2 à 5 minutes. Malgré son caractère transitoire, cette hyperkaliémie peut avoir des conséquences graves et aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, en particulier sur des terrains favorisant tels que les pathologies avec dénervation motrice comme dans les immobilisations prolongées, les traumatismes musculaires, les paralysies, etc. (40, 41).

### Paralysie hyperkaliémique familiale périodique

Il s'agit d'une maladie génétique rare due à une anomalie de l'inactivation voltage dépendant des canaux sodiques. Du fait de l'ouverture prolongée du canal sodique, le potassium musculaire sort des cellules (2).

### *Hyperkaliémies d'origine rénale*

La baisse d'excrétion rénale de potassium peut résulter d'une baisse de la charge en sodium et en eau délivré au néphron distal : ce sont les insuffisances rénales et les hypovolémies. Le second mécanisme est l'hypoaldostérionisme.

### Insuffisance rénale

La perte des néphrons fonctionnels et la baisse de DFG sont responsables de l'hyperkaliémie. Au début de la maladie, l'excrétion urinaire de potassium compense l'apport alimentaire. Mais lorsque l'insuffisance rénale chronique s'aggrave, même si le patient n'est pas oligoanurique, l'hyperkaliémie se développe à la faveur d'une augmentation des apports.

### Hypovolémies efficaces

Elles sont responsables d'une baisse de la kaliurèse par baisse de la quantité de sodium délivré au néphron. C'est le cas dans les insuffisances cardiaques congestives.

### Hypoaldostéronismes

Il peut s'agir d'hypoaldostéronisme primaire en rapport avec une insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison) ou une acidose tubulaire de type 4. Les hypoaldostéronismes secondaires s'observent dans les syndromes d'hyporéninisme-hypoaldostéronismes avec insuffisance rénale. Mais les causes les plus fréquentes d'hypoaldostéronismes secondaires sont médicamenteuses iatrogènes en rapport avec une résistance tubulaire à l'aldostérone. Les médicaments les plus fréquemment retrouvés sont les diurétiques épargneurs de potassium, type spironolactone, triamtérene et amiloride qui agissent par inhibition compétitive sur l'aldostérone (3). Ces agents peuvent induire une hyperkaliémie fatale chez 10 à 20 % des patients recevant ces traitements. Le triméthoprime agit de la même façon et peut augmenter la kaliémie de 0,6 à 1 mmol/L. La prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine type sartans (ARA II) sont impliqués dans la survenue d'hyperkaliémie chez 9 à 38 % des patients hospitalisés (19). En inhibant la synthèse ou l'action de l'angiotensine II, ils induisent un hypoaldostéronisme. Les héparines agissent en diminuant le nombre et l'affinité des récepteurs à l'angiotensine II et donc diminuent la synthèse d'aldostérone. Ils induisent une hyperkaliémie chez environ 7 % des patients recevant ce traitement (42). L'élévation de la kaliémie peut atteindre 1,7 mEq/L dans les 3 jours qui suivent le début du traitement (42, 43). Les AINS peuvent aussi entraîner un hypoaldostéronisme en diminuant la synthèse de rénine secondaire à l'inhibition des prostaglandines rénales. Néanmoins, tous ces traitements ne peuvent engendrer de réelles hyperkaliémies sévères qu'en cas d'insuffisance rénale associée.

### Traitement

Le traitement étiologique des hyperkaliémies est bien entendu toujours nécessaire, mais ne sera pas développé dans ce chapitre. Il n'existe aucune donnée permettant de préciser le seuil d'hyperkaliémie nécessitant un traitement symptomatique. De plus, la faible spécificité des signes ECG ne permet pas de se baser exclusivement sur cet examen. Ainsi, le traitement de l'hyperkaliémie doit être largement guidé par l'histoire clinique et le monitoring répété de la kaliémie (2, 4, 5, 31, 44). Cependant, la plupart des manifestations ECG surviennent pour des kaliémies > 6-6,5 mmol/L. Il semble donc raisonnable de traiter en urgence une hyperkaliémie > 6-6,5 mmol/L et les patients montrant des anomalies ECG. Plusieurs stratégies thérapeutiques existent et ont été récemment rapportées dans une revue (45). Mais il n'existe pas vraiment de guidelines consensuelles et la stratégie thérapeutique doit tenir compte de la sévérité de l'hyperkaliémie, mais aussi d'autres facteurs métaboliques interférents (calcémie, natrémie, pH) et du contexte (insuffisance rénale, arrêt cardiorespiratoire).

### Moyens thérapeutiques

Le *calcium* (*chlorure ou gluconate de calcium*) : c'est un antagoniste direct de l'excitabilité membranaire qui réduit le seuil du potentiel d'action, ce qui équivaut à un effet stabilisant (fig. 4C). Le choix entre chlorure et gluconate de calcium dépend des habitudes, mais le gluconate a l'avantage d'entraîner moins de nécrose vasculaire avec extravasation. Le calcium agit très rapidement, en 1 à 3 minutes, et son effet disparaît en 30 à 60 minutes, ce qui permet d'agir rapidement pour compléter en même temps et relayer avec les autres traitements d'action plus lente. Le calcium ne diminue pas la kaliémie et son efficacité doit être surveillée sur l'évolution de l'ECG. En cas d'absence d'amélioration de l'ECG, une nouvelle dose peut être administrée. La dose préconisée est de 10 mL (10 %) en intraveineux.

### Agents de transferts membranaires (2, 4, 5, 44)

- L'insuline : son effet hypokaliémiant est dose-dépendant, dû à l'activation des pompes Na-K-ATPase (fig. 2B). Elle doit être administrée avec du glucose pour éviter l'hypoglycémie, sauf en cas d'hyperglycémie, à la posologie de 25 UI d'insuline pour 25 à 40 g de glucose. Ce traitement réduit la kaliémie de 0,6 à 1 mmol/L avec un maximum d'effet en 30 à 60 minutes (46). Ce traitement est efficace même en cas d'insuffisance rénale.
- Les agonistes bêta-adrénergiques (45-47) : le salbutamol, bêta2-adrénergique spécifique, diminue la kaliémie de 0,5 à 1 mmol/L en 30 à 60 minutes. Il peut être administré en intraveineux ou en aérosols (10-20 mg) avec un effet dose-dépendant. Associé à l'insuline-glucose, les effets hypokaliémiants sont additifs pouvant baisser la kaliémie jusqu'à 1,3 mmol/L, y compris chez l'insuffisant rénal. Néanmoins, même en dehors de traitements par bêtabloquants, 40 % des patients sont résistants à ce traitement. Par ailleurs, il peut s'accompagner d'effets secondaires tels que tachycardie, tremblements, anxiété. Pour ces raisons, ce traitement ne doit jamais être prescrit de façon isolée.
- Le bicarbonate de sodium : l'efficacité de ce traitement dans l'hyperkaliémie n'est pas démontrée. Bien que classique, l'administration de bicarbonate de sodium en dehors d'une acidose ou de façon isolée n'a que peu ou pas d'effet sur la kaliémie (baisse de 0,3 mmol/L en plus d'1 heure).

### Agents augmentant l'élimination de potassium

- Les résines échangeuses de potassium : le polystyrène-sulfonate de Na (Kayexalate®) agit au niveau de la lumière intestinale colique, site préférentiel d'excrétion digestive du potassium. Cette résine échange le sodium pour excréter du potassium dans le côlon. Bien que possible à administrer en lavement, la voie la plus efficace est la voie orale. Néanmoins, ce traitement connaît de nombreuses limites et effets secondaires. Son efficacité est modérée et surtout imprévisible. Il agit lentement en plus de 2 heures avec

un effet maximum au bout de 4 heures. Il ne peut donc pas être considéré comme un traitement d'urgence de l'hyperkaliémie. Les principales complications à redouter avec ce traitement sont la constipation qui conduit à une coprescription de laxatifs, et surtout la nécrose colique observée chez près de 2 % des patients.

- Les diurétiques kaliurétiques : les diurétiques de l'anse sont kaliurétiques. Néanmoins, leur efficacité dans l'hyperkaliémie n'a jamais vraiment été évaluée. Ils peuvent constituer un traitement additif en cas de surcharge hydrosodée. Mais ils seront contre-indiqués en cas d'hypovolémie, ce qui aggraverait la rétention rénale de potassium.
- L'épuration extrarénale : l'hémodialyse est le traitement de choix de l'hyperkaliémie de l'insuffisance rénale chronique (48-50). C'est le plus efficace qui permet de baisser la kaliémie de 1 mmol/L dès la 1<sup>re</sup> heure et encore de 1 mmol/L dans les 2 heures qui suivent. L'élimination de potassium peut être augmentée en utilisant des bains de dialyse contenant peu de potassium, un haut débit sanguin ou des bains tamponnés au bicarbonate de sodium.

### *Stratégies d'utilisation des traitements de l'hyperkaliémie*

Le choix des agents dépend de la sévérité de l'hyperkaliémie, mais aussi du contexte. Il faut le plus souvent associer plusieurs agents du fait de leur variabilité dans les délais d'efficacité (51, 52). Le traitement doit être envisagé pour des hyperkaliémies > 6 mmol/L ou devant des anomalies ECG. Le traitement de l'urgence vitale (anomalies ECG) impose l'administration de sels de calcium (sans attendre le dosage de la kaliémie). Les traitements de 2<sup>e</sup> ligne sont ceux qui font pénétrer le potassium dans la cellule. C'est ainsi qu'il est recommandé d'associer au calcium de l'insuline-glucose ou des bêta2-mimétiques. À plus long terme, l'élimination de potassium se fera par une hémodialyse (ou hémofiltration continue), des diurétiques ou des résines échangeuses de potassium, en fonction de la pathologie et du terrain (53, 54). Le monitoring de la kaliémie est nécessaire pour surveiller l'efficacité du traitement et la survenue potentielle d'un rebond. Chez l'insuffisant rénal chronique, l'installation lente de l'hyperkaliémie procure une bonne tolérance clinique. Néanmoins, une hyperkaliémie > 6,5 mmol/L doit être traitée, le meilleur choix étant l'hémodialyse en dehors de l'urgence vitale (55). Le bicarbonate de sodium et les diurétiques sont inefficaces et les autres traitements médicaux ne sont préconisés qu'en attendant la dialyse. L'hyperkaliémie de l'arrêt cardiorespiratoire privilégie l'adrénaline, en même temps que le gluconate ou chlorure de calcium (56). L'insuline-glucose semble inefficace dans cette indication. Le traitement passe aussi bien sûr par l'arrêt des apports potassiques, ainsi que celui des médicaments hyperkaliémisants.

## Hypokaliémies

L'hypokaliémie se définit par une valeur  $\leq 3,5$  mmol/L (4, 5, 8). Elle est considérée comme légère entre 3 et 3,5 mmol/L, modérée entre 2,5 et 3 mmol/L et sévère quand elle est  $> 2,5$  mmol/L.

### Manifestations cliniques

Comme pour les hyperkaliémies, les hypokaliémies ne sont pas symptomatiques dans les formes légères et modérées. Seules les hypokaliémies sévères se manifestent cliniquement, surtout si l'hypokaliémie s'est développée rapidement ou sur des terrains particuliers comme l'insuffisance cardiaque, l'ischémie myocardique (1, 2, 6, 26-28, 36).

### Manifestations neuromusculaires

Elles se caractérisent par une fatigue musculaire, des crampes, des myalgies, un syndrome des jambes sans repos ou même une tétraparésie sans trouble sensitif.

### Manifestations cardiovasculaires et ECG

Les signes ECG se caractérisent par l'apparition d'une onde U, d'un aplatissement des ondes T, une dépression du segment ST (fig. 6). Ces signes sont en rapport avec une augmentation du potentiel de membrane qui diminue l'excitabilité et allonge le potentiel d'action. Les extrasystoles ventriculaires (ESV), les blocs auriculoventriculaires (BAV), les arythmies sévères (TV, FV, asystolie) s'observent en cas d'association à des facteurs prédisposants comme l'ischémie myocardique ou la prise de digitaliques. Le QT long et la torsade de pointe sont la conséquence d'anomalies ioniques responsables d'un allongement de la repolarisation ventriculaire. Ces syndromes s'observent donc dans les hypokaliémies, mais aussi dans les hypomagnésémies.

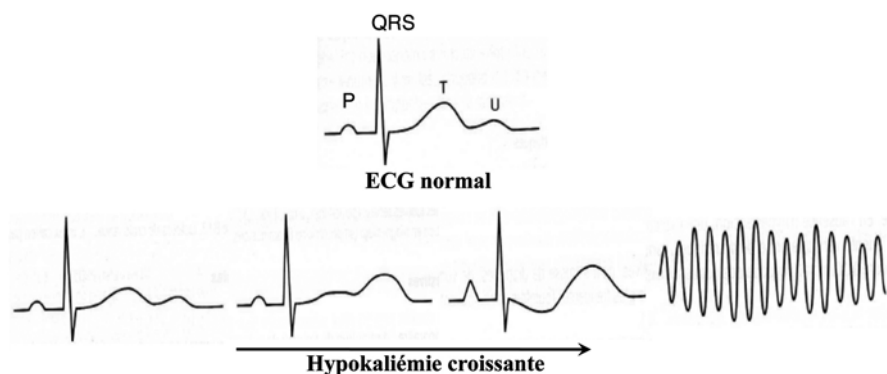


Fig. 6 – Signes ECG d'hypokaliémie.



## **Diagnostic étiologique**

L'hypokaliémie peut être la conséquence de trois mécanismes : un transfert transmembranaire, un apport exogène en potassium insuffisant, des pertes potassiques.

### *Outils du diagnostic étiologique*

Le diagnostic des hypokaliémies passe avant tout par un interrogatoire précisant l'histoire clinique et les traitements du patient (1, 2, 6, 26-28, 36). La kaliurèse permet de distinguer les pertes d'origine rénale de celles d'origine extrarénale. Selon le contexte, d'autres examens biologiques tels que dosage de rénine, aldostérone ou cortisol, peuvent être réalisés.

### *Hypokaliémies de transfert*

Elles relèvent des mêmes mécanismes que les hyperkaliémies mais en sens inverse. L'entrée de potassium dans la cellule est en général transitoire et engendre des hypokaliémies modérées.

Hypokaliémie secondaire à une hyperkaliémie lors d'un exercice musculaire

L'entrée de potassium dans la cellule est en rapport avec la libération de catécholamines qui stimulent les pompes à Na-K-ATPase (2).

### *Causes médicamenteuses*

L'administration intraveineuse et par inhalation d'agents bêta-adrénergiques entraîne des hypokaliémies aiguës dose-dépendantes (fig. 2B). Une seule dose de bêta-agonistes peut diminuer la kaliémie de 0,36 mmol/L. La pénétration de potassium due à une activation des pompes à Na-K-ATPase se fait principalement au niveau des muscles squelettiques. Ces anomalies surviennent plus fréquemment dans certaines pathologies accompagnées de fortes concentrations en catécholamines telles que infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive ou patient traumatisé (2). Ces effets sont aussi retrouvés chez l'insuffisant rénal chronique recevant des bêta-agonistes par inhalation avec une baisse de kaliémie pouvant atteindre 0,6 mmol/L (46). Les bêta1-agonistes tels que dobutamine peuvent aussi diminuer la kaliémie de 0,5 mmol/L (3). Lathéophylline, lacaféine, en stimulant les catécholamines endogènes, peuvent aussi entraîner une hypokaliémie de transfert. Le traitement par insuline (+ glucose) en stimulant les pompes à Na-K-ATPase induit des hypokaliémies. Il est ainsi nécessaire de monitorer étroitement la kaliémie lors du traitement des acidocétoses diabétiques ou des syndromes d'hyperglycémie hyperosmolaires. Dans ces situations, la supplémentation concomitante en potassium est souvent nécessaire rapidement pour éviter la survenue d'hypokaliémie sévère. La chloroquine et le thiopental peuvent aussi engendrer des hypokaliémies en bloquant les canaux potassiques musculaires et donc en inhibant la sortie de potassium des cellules musculaires (2).

### Alcaloses hypochlorémiques

La baisse de chlore plasmatique va favoriser l'entrée de potassium dans les cellules de façon à conserver l'électroneutralité plasmatique (10, 11, 39).

### Paralysie périodique familiale hypokaliémique ou maladie de Westphal

Il s'agit d'une maladie génétique transmise selon le mode dominant. Elle se caractérise par une anomalie de la perméabilité des membranes qui aboutit à des hypokaliémies brutales. Sur le plan clinique, le patient présente des accès de paralysies flasques de plusieurs heures sous forme de paraplégie ou quadriplégie souvent déclenchées par un repas riche en glucides ou un effort musculaire.

### Hypokaliémies par apports exogènes insuffisants

La baisse des apports alimentaires en potassium doit être importante ( $< 1$  g/j) et n'est jamais responsable à elle seule d'une hypokaliémie importante car la kaliurèse peut diminuer en même temps jusqu'à moins de 15 à 25 mEq/L. Elle représente seulement un facteur aggravant une autre cause d'hypokaliémie.

### Hypokaliémies par pertes potassiques

Selon la kaliurèse, on distingue les pertes d'origine rénales de celles d'origine extrarénales. L'existence d'une hypertension artérielle (HTA), la chlorurèse (et le GTTK) sont aussi des éléments qui orientent le diagnostic étiologique (fig. 7).

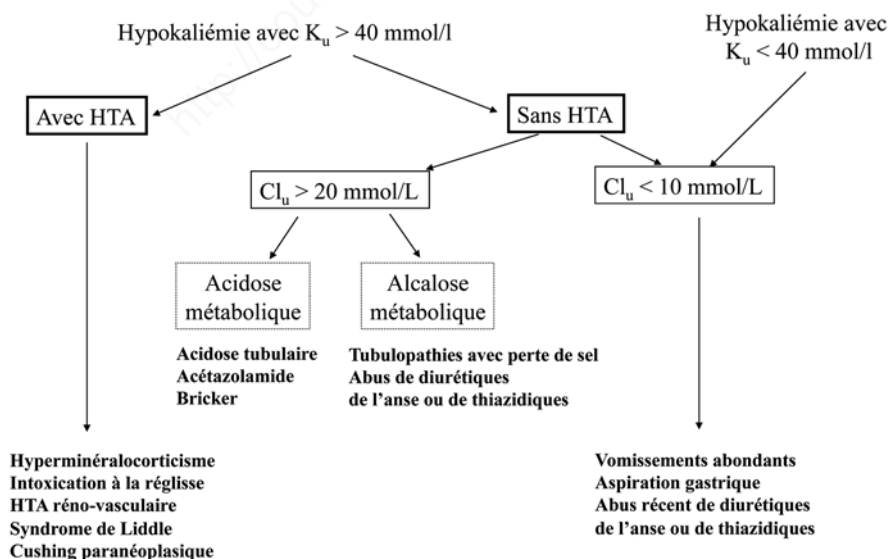


Fig. 7 – Algorithme de diagnostic étiologique des hypokaliémies.

### Hypokaliémies par pertes extrarénales

Elles se caractérisent par une kaliurèse basse ( $< 20$  mEq/L), une chlorurèse basse ( $< 10$  mEq/L) et l'absence d'HTA. Ce sont les hypokaliémies en rapport avec des pertes gastro-intestinales importantes telles que celles observées lors de diarrhées profuses, de vomissements ou aspirations digestives. Dans ces cas-là, le mécanisme de l'hypokaliémie n'est pas univoque mais souvent multiple associant pertes digestives et rénales en rapport avec l'hyperaldostéronisme secondaire présent dans ces pathologies. L'administration abusive de résines échangeuses de cations telles que le Kayéxalate®, en facilitant l'excrétion colique de potassium, peut être responsable d'hypokaliémie (3). Globalement, s'il est administré oralement, l'effet débute dans les 2 premières heures pour atteindre son maximum en 6 heures. Cependant, l'effet hypokaliémiant n'est cliniquement relevant que si la diarrhée est notable (4, 51).

### Hypokaliémies par pertes rénales

Elles se caractérisent par une kaliurèse élevée  $> 40$  mEq/L. L'approche étiologique repose alors sur deux éléments que sont la présence ou non d'HTA et la chlorurèse.

- Les hypokaliémies par pertes rénales et HTA : l'association HTA, hypokaliémie, kaliurèse élevée et natriurèse basse signe en général une anomalie endocrinienne de type hyperminéralocorticisme primaire par adénome surrénalien, syndrome de Conn ou maladie de Cushing. L'hyperaldostéronisme secondaire à une sténose de l'artère rénale résulte de mécanismes vasculaires rénaux de compensation : pour maintenir son DFG malgré la sténose de l'artère rénale, la baisse de pression sur l'artériole afférente est associée à une augmentation de pression sur l'artériole efférente. L'hyperaldostéronisme secondaire peut être d'origine iatrogène médicamenteuse lors de traitements par gluco- ou minéralocorticoïdes. L'ingestion massive de réglisse donne aussi des tableaux similaires. L'acide glycyrrhizinique, stéroïde contenu dans la réglisse, inhibe l'enzyme 11bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase qui est responsable de la transformation du cortisol en cortisone. De ce fait, la réglisse permet à la cortisone de se comporter comme un vrai minéralocorticoïde responsable d'une excrétion rénale accrue de potassium. Certaines mutations génétiques, codant pour cette même enzyme, se traduisent aussi par une HTA avec hypokaliémie, kaliurèse élevée et réninémie basse. C'est le cas du syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes ou « glucocorticoid remediable aldosteronism ». L'hyperplasie congénitale des surrénales correspond à une perte de la fonction de la 11bêta-hydroxylase qui permet habituellement la formation de corticostérone par la zone glomérulée des surrénales, précurseur de l'aldostérone. En bloquant la synthèse d'aldostérone, il y a augmentation de la synthèse d'ACTH avec surstimulation de la zone réticulée des surrénales. Le tableau est celui d'une HTA avec virilisation, réninémie, aldostéronémie et cortisolémie basses. Le syndrome de Cushing paranéoplasique induit une

surproduction de cortisol qui va démasquer ses effets minéralocorticoïdes en activant les minéralorécepteurs. Le syndrome de Liddle est une anomalie génétique acquise qui consiste en une mutation activatrice du canal sodique épithélial rénal, canal qui réabsorbe le sodium et excrète le potassium (effet *amiloride like*). Cette pathologie touche les enfants ou adolescents qui représentent une HTA avec rétention rénale de sodium, réninémie et aldostéronémie basses.

- Les hypokaliémies par pertes rénales sans HTA : le tableau inclut aussi une chlorurèse élevée ( $> 20$  mEq/L). Ce sont principalement des pathologies rénales et des causes iatrogènes. On distingue les pathologies avec alcaloses métaboliques de celles avec acidoses métaboliques. Les atteintes rénales avec alcaloses métaboliques sont principalement le fait de tubulopathies congénitales avec perte de sel situées en amont du tube collecteur, et sont découvertes à l'âge adulte devant un tableau d'hyperaldostéronisme secondaire. Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une inactivation du gène codant pour le cotransporteur Na-Cl sensible aux thiazidiques sur le tubule distal pour le syndrome de Gitelman et codant pour le canal chlore de type B de l'anse de Henle sensible au furosémide pour le syndrome de Bartter (57). Le syndrome de Gitelman associe plutôt hypomagnésémie et hypocalcémie, alors que le syndrome de Barter associe magnésémie normale et hypercalcémie. Les hypokaliémies induites par les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques sont les causes iatrogènes les plus fréquentes d'hypokaliémies (2, 36). La sévérité de l'hypokaliémie est liée à la dose et à la durée du traitement. Le furosémide, diurétique de l'anse inhibe la réabsorption de sodium donc de potassium par le cotransporteur Na/K/Cl (NKCC2) de la branche ascendante de Henle, alors que les thiazidiques bloquent les canaux chlore du tubule distal. La présence d'une acidose métabolique doit faire évoquer la prise d'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) ou le diagnostic d'acidose tubulaire rénale de type 1 (distale) ou de type 2 (proximale). Dans l'acidose tubulaire de type 2, l'excès de charge en sodium délivrée au tubule stimule l'excrétion rénale de potassium. Dans le type 1, la réabsorption de sodium à travers les canaux sodiques de la membrane apicale est compensée sur un plan électrique par une augmentation de sécrétion de potassium.
- Les autres causes d'hypokaliémies par pertes rénales : la polyurie osmotique en augmentant le débit urinaire distal augmente la kaliurèse. Ceci peut s'observer avec toutes les causes de polyuries osmotiques quelle que soit la cause : hyperglycémie, perfusions de mannitol, fortes doses de pénicilline. L'amphotéricine B peut aussi induire de réelles hypokaliémies en stimulant la sécrétion rénale de potassium au niveau du tube collecteur (3). Enfin, les hypomagnésémies favorisent les pertes rénales de potassium et favorisent les troubles du rythme tels que torsade de pointe. Enfin, il ne faut pas oublier les hypokaliémies induites par les techniques d'épuration extrarénales surtout en cas de techniques continues (22).

**Tableau I** – Principales étiologies des hyperkaliémies.

| <b>Hyperkaliémies par apport exogène excessif</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– En cas d'insuffisance rénale chronique</li> <li>– En cas d'insuffisance cardiaque</li> <li>– En cas de diabète</li> <li>– Déshydratation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Hyperkaliémies de transfert</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exercice physique intense</li> <li>– Rhabdomyolyse, traumatisme musculaire, brûlures, état de mal épileptique</li> <li>– Insulinopénie (± hyperglycémie)</li> <li>– Acidose métabolique inorganique</li> <li>– Médicaments : bêtabloquants, succinylcholine</li> <li>– Paralysie hyperkaliémique familiale périodique</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Hyperkaliémies d'origine rénale</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b><i>Baisse de sodium délivré au néphron distal</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale (surtout si apports exogènes trop importants)</li> <li>– Hypovolémies (déshydratation, insuffisance cardiaque congestive)</li> </ul> <p><b><i>Hypoaldostérionisme</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primaire : insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison), acidose tubulaire de type 4</li> <li>– Secondaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• syndrome d'hyporéninisme-hypoaldostérionisme</li> <li>• médicaments : diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtérène, amiloride), triméthoprim, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, héparines, anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> </ul> </li> </ul> |

## Traitement

Le traitement des hypokaliémies est avant tout étiologique, mais ce dernier ne sera pas développé dans ce chapitre. Le traitement symptomatique dépend de la sévérité de l'hypokaliémie et de sa symptomatologie (ECG). En dehors des hypokaliémies de transfert qui sont souvent transitoires, le seul traitement symptomatique repose sur la supplémentation (52, 58). La règle générale est de favoriser l'apport oral de potassium par rapport à l'administration intraveineuse pour obtenir une remontée progressive de la kaliémie tout en diminuant les risques du traitement (5, 31). Dans tous les cas, il faut interrompre les causes iatrogènes et traiter dans le même temps les causes favorisantes comme l'hypomagnésémie. Chez les patients avec une hypokaliémie légère asymptomatique, le traitement repose sur la simple supplémentation orale par du KCl (DiffuK® : gellules de 8 mmoles ; ou Kaléorid® : comprimés de 13,4 mmoles). En cas d'hypokaliémie symptomatique avec signes ECG, le traitement est urgent et doit faire appel à une supplémentation intraveineuse. Il existe des ampoules de KCl ou de gluconate de K de 7,46 %, 10 %, 15 % et 20 %, en sachant qu'1 g de KCl = 13 mEq de potassium. En cas d'urgence

absolue c'est à dire de troubles du rythme, l'apport de potassium doit se faire à la posologie d'environ 10 à 15 mmol/h, sans dépasser les 20 mmol/h. Dans tous les cas, le monitoring doit comprendre ECG et dosage répété de la kaliémie.

## Conclusion

Le potassium est le cation intracellulaire le plus abondant. Il joue un rôle majeur dans le maintien du potentiel de membrane de repos, donc dans l'excitabilité neuromusculaire, grâce au maintien du ratio  $[K^+]/[K^+]_o$ . La régulation potassique est double. Celle de la balance interne, c'est-à-dire de la répartition entre potassium extra- et intracellulaire permet une régulation de la kaliémie à court terme. La balance potassique externe est principalement régulée par le rein. C'est principalement l'aldostérone qui régule la kaliurèse. Seules les dyskaliémies sévères peuvent induire des complications cardiovasculaires graves. Les causes médicamenteuses iatrogènes sont fréquemment à l'origine de dyskaliémies. Les dyskaliémies de transferts sont aussi très fréquentes. Les hyperkaliémies d'origine rénale peuvent se développer lors de l'insuffisance rénale, d'hypovolémies ou d'hypoaldostéronismes primaires ou secondaires. Le traitement des hyperkaliémies dépend de la sévérité du trouble. La stratégie thérapeutique fait souvent appel à plusieurs traitements complémentaires par leur délai d'action. Les hypokaliémies par pertes sont dues à une pertes digestive ou rénale accrue (hyperaldostéronismes). Le traitement de l'hypokaliémie symptomatique repose sur une supplémentation orale de préférence.

## Références

1. Perrone RD, Alexander EA (1994) Regulation of extrarenal potassium metabolism. In: Narins RG, ed. Maxwell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York, McGraw Hill: 129-45
2. Clausen T (2010) Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol* 24: 595-605
3. Buckley MS, Leblanc JM, Cawley MJ (2010) Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Crit Care Med* 38 (Suppl 6): S253-64
4. Weisberg LS (2008) Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 36: 3246-51
5. Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C (2006) Potassium disorders-clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation* 70: 10-25
6. Gennari FJ (2002) Disorders of potassium homeostasis: hypokalemia and hyperkalemia. *Crit Care Clin* 18: 273-88
7. Rastegar A, Soleimani M (2001) Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 77: 759-64
8. Ichai C (2010) Dyskaliémies. In: JJ Lehot, CC Arvieux eds. Réanimation et urgences. Paris, Spinger-Verlag: 171-7
9. Brown RS (1986) Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 30: 116-27

10. Perez GO, Oster JR, Vaamonde CA (1981) Serum potassium concentration in acidemic states. *Nephron* 27: 233-43
11. Magner PO, Robinson L, Halperin RM *et al.* (1988) The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 11: 220-4
12. Adrogé HJ, Madias NE (1981) Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71: 456-67
13. McDonough AA, Thompson CB, Youn JH (2002) Skeletal muscle regulates extracellular potassium. *Am J Physiol* 282: F967-74
14. Mount DB, Yu ASL (2007) Transport of inorganic solutes: Sodium, chloride, potassium, magnesium, calcium, phosphorus. In: Brenner B, ed. *Brenner and Rector's. The kidney.* (8th ed). Philadelphia, Saunders: 181-3
15. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS *et al.* (2004). Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 351: 543-51
16. Moore ML, Bailery RR (1989) Hyperkalaemia in patients in hospital. *N Z Med J* 102: 557-8
17. Paice B, Gray JM, McBride D *et al.* (1983) Hyperkalaemia in patients in hospital. *Br Med J* 286: 1189-92
18. Shemer J, Modan M, Ezra D, Cabili S (1983) Incidence of hyperkalemia in hospitalized patients. *Isr J Med Sci* 19: 659-61
19. Ahmed J, Weisberg LS (2001) Hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial* 14: 348-56
20. Evans KJ, Greenberg A (2005) Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med* 20: 272-90
21. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A (1998) Hyperkalemia in hospitalized patients: Causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 158: 917-24
22. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD (2006) Electrolytes disturbances in the intensive care unit. *Sem Dialysis* 19: 496-501
23. Ponce SP, Jennongs AE, Madias NE *et al.* (1985) Drug-induced hyperkalemia. *Medicine* 64: 357-70
24. Aslam S, Friedman EA, Ifudu O (2002) Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1639-42
25. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R (2007) Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 22: 3471-7
26. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR (2009) Hyperkalaemia. *Br Med J* 339: b4114
27. Hoskote SS, Joshi SR, Ghosh AK (2008) Disorders of potassium homeostasis: pathophysiology and management. *J Assoc Physicians India* 56: 685-93
28. Schaefer TJ, Wolford RW (2005) Disorders of potassium. *Emerg Med Clin North Am* 23: 723-47
29. 2Montague BT, Ouellette JR, Buller GK (2008) Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 324-30
30. Freeman K, Feldman JA, Mitchell P *et al.* (2008) Effects of presentation and electrocardiogram on time to treatment of hyperkalemia. *Acad Emerg Med* 15: 239-49
31. Rose BD, Rennke HG (1995) Anomalies du bilan potassique. Chapitre 7. In: *Physiopathologie des affections rénales et des désordres hydroélectrolytiques. L'essentiel.* Paris, Pradel: 188-212
32. Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, Lemann J Jr, Halperin ML (1990) The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 15: 309-15
33. Berrebi R, Orban JC, Levraut J, Grimaud D, Ichai C (2009) Secondary hyperkalaemic acute flaccid tetraplegia. *Ann Fr Anesth Reanim* 28: 381-3
34. Perazella MA (2000) Drug-induced hyperkalemia: Old culprits and new offenders. *Am J Med* 190: 307-14



35. Indermitte J, Burkolter SQ, Drewe J *et al.* (2007) Risk factors associated with a high velocity of the development of hyperkalaemia in hospitalised patients. *Drug Saf* 30: 71-80
36. Gennari FJ (1998) Hypokalaemia. *N Engl J Med* 339: 451-8
37. Strivens E, Siddiqi A, Fluck R, Hutton A, Bell D (1996) Hyperkalaemic cardiac arrest: may occur secondary to misuse of diuretics and potassium supplements. *Br Med J* 313: 693
38. Bosch X, Poch E, Grau JM (2009) Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361: 62-72
39. Faridi AB, Weisberg LS (2008) Acid-base, electrolytes and metabolic abnormalities. In: Parillo JE, Dellinger RP, eds (3rd ed). *Critical Care Medicine: Principles of diagnosis and management in adults*. Philadelphia, Elsevier: 1203-43
40. Gronert GA, Theye RA (1975) Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 43: 89-99
41. Yentis SM (1990) Suxamethonium and hyperkalaemia. *Anaesth Intensive Care* 18: 92-101
42. Oster J, Singer I, Fishman L (1995) Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 98: 575-86
43. Canova CR, Fischler MP, Reinhart WH (1997) Effect of low-molecular weight heparin on serum potassium. *Lancet* 349: 1447-8
44. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, Ahmed SB, Hemmelgarn BR (2010) Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ* 182: 1631-5
45. Mahoney BA, Smith WAD, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C (2005) Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2: Art n° CD 003235
46. Allon M, Takeshian A, Shanklin N (1993) Effect of insulin-plus-glucose infusion with or without epinephrine on fasting hyperkalemia. *Kidney Int* 43: 212-7
47. Nair S, Thomas E, Pearson SB *et al.* (2005) A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 128: 48-54
48. Allon M (1995) Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 6: 1134-42
49. Putcha N, Allon M (2007) Management of hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial* 20: 431-9
50. Evans K, Reddan DN, Szczech LA (2004) Nondialytic management of hyperkalemia and pulmonary edema among end-stage renal disease patients: an evaluation of the evidence. *Semin Dial* 17: 22-9
51. Kamel SK, Wei C (2003) Controversial issues in the treatment of hyperkalaemia. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2215-8
52. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK *et al.* (2000) New guidelines for potassium replacement in clinical practice. *Arch Intern Med* 160: 1-2429-36
53. MacDonald JE, Struthers AD (2004) What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *Nephrol Dial Transplant* 43: 155-611
54. Emmett M (2000) Non-dialytic treatment of acute hyperkalaemia in the dialysis patients. *Semin Dial* 13: 279-80
55. Sacchetti A, Stuccio N, Panebianco P, Torres M (1999) Haemodialysis for treatment of renal failure emergencies. *Am J Emerg Med* 17: 305-7
56. ECC Committee, sub-committees and task forces of the American Heart Association (2005) American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10.1: Life - threatening electrolyte abnormalities. *Circulation* 112 (Suppl 24): IV121-5
57. Favre G, Orban JC, Ichai C (2009) Syndrome de Gitelman et syndrome de Bartter classique. In: Leone M, ed. *Maladies rares en réanimation*. Paris, Spinger-Verlag: 277-80
58. Paltiel O, Salakhov E, Ronen I (2001) Management of severe hypokalaemia in hospitalised patients. *Arch Intern Med* 161: 1089-95



# Dysphosphorémies

C. Ichai

## Introduction

Le métabolisme du phosphore résulte d'échanges permanents entre les différents secteurs de l'organisme. Il est intimement lié à celui du calcium et étroitement régulé par de nombreux mécanismes qui ont pour cible essentiellement le tube digestif, l'os et le rein. Après avoir abordé les paramètres impliqués dans ce métabolisme, le diagnostic et le traitement des hypophosphatémies et des hyperphosphatémies seront développés dans les chapitres suivants.

## Métabolisme du phosphore

### Répartition du phosphore dans l'organisme

Le phosphore est un constituant essentiel de l'os et l'anion intracellulaire le plus important. Un adulte de 70 kg présente un pool global de phosphore d'environ 600 à 800 g. Le phosphore existe sous deux formes : organiques et inorganiques (c'est le phosphate) (1-8). Les formes organiques sont des composés liés aux protéines ou aux lipides (phosphoprotéines, acides nucléiques et phospholipides). Les phosphates (formes inorganiques) sont soit liés à des protéines, soit sous forme complexée à d'autres ions tels que le calcium ( $\text{CaHPO}_4$ ), le magnésium ( $\text{MgHPO}_4$ ) ou encore sous forme libre d'orthophosphates ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ).

Le phosphore se répartit pour 85 % (500-600 g) dans les os sous forme liée au calcium d'hydroxyapatite (fig. 1) (1-9). Les 15 % restants sont

essentiellement présents en intracellulaire dans les tissus mous, sous forme de composés organiques lipidiques, protéiques ou d'acides nucléiques. Le secteur extracellulaire représente moins de 1 % du pool global de phosphore. La quantité de phosphore dans le plasma est d'environ 120 mg répartis pour les deux tiers en phosphore organique type phospholipides (85 mg) et le tiers restant en phosphate. Dix pour cent des phosphates plasmatiques sont liés aux protéines donc non ultrafiltrables. Les 90 % restants existent sous forme ionisée diffusible (fig. 2). Du fait de son pK à 6,8, le phosphate au pH plasmatique se présente sous les deux formes d'orthophosphates  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ . À pH plasmatique normal, la forme divalente  $\text{HPO}_4^{2-}$  est deux fois plus importante que la forme monovalente  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . La mesure de concentration plasmatique du phosphore ne concerne que la fraction inorganique et il faut donc parler de phosphate plasmatique. En pratique courante, on admet que 1 mmole de phosphate/litre de plasma équivaut à 32 mg/L. La concentration plasmatique normale de phosphate est de 0,8 à 1,15 mmol/L, soit 25 à 35 mg/L. Cette concentration est physiologiquement plus élevée chez le nourrisson et l'enfant puis décroît au cours de la vie. D'autres facteurs induisent des variations de la phosphatémie: le nycthémère (plus élevé de 8 à 20 heures), les apports alimentaires, les transferts aigus entre secteurs extra- et intracellulaire.

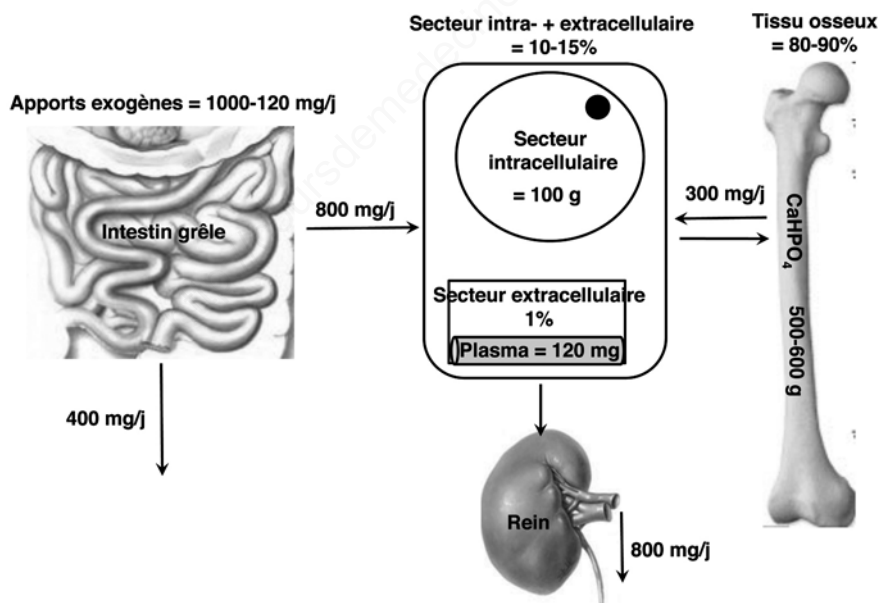


**Fig. 1** – La balance phosphorée de l'organisme chez un adulte sain.

L'apport quotidien exogène de phosphate représente environ 1 000 à 1 200 mg dont 800 mg sont réabsorbés au niveau de l'intestin grêle. L'équilibre de la balance phosphorée est obtenu grâce à une excrétion rénale équivalente de 800 mg. Le phosphate est également l'objet d'échanges permanents entre les différents secteurs de l'organisme, en particulier tissu osseux, secteurs extra- et intracellulaires.

1 g de phosphate = 32 mmol de phosphate

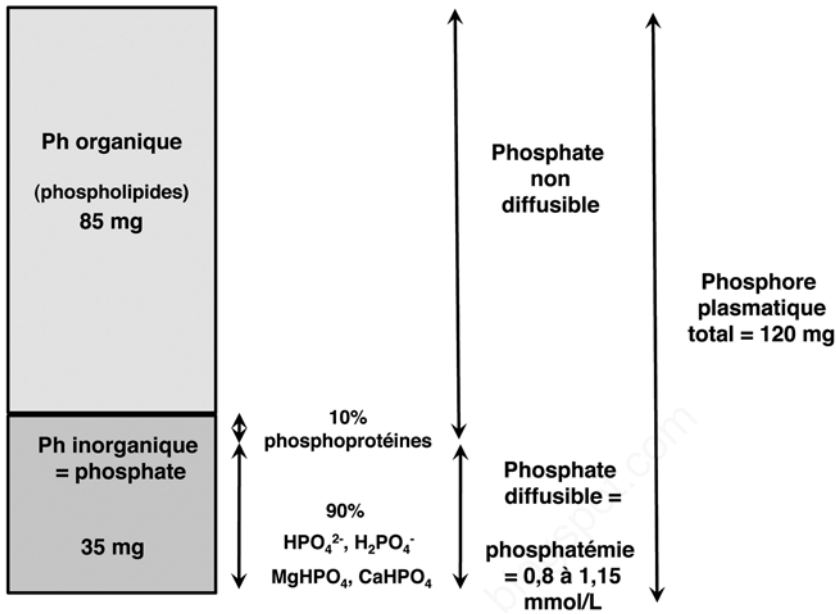


**Fig. 2** – Répartition du phosphore dans le plasma chez un adulte sain.  
1 g de phosphore = 32 mmol de phosphore

## Transporteurs du phosphate

Tous les mouvements compartimentaux du phosphate s'effectuent grâce à des transporteurs : réabsorption de l'intestin vers le secteur plasmatique, transferts entre secteurs extra- et intracellulaire, transferts entre tissu osseux et secteur intracellulaire, excrétion-réabsorption rénale (10-16). Ces systèmes de transporteurs sont des protéines transépithéliales situées au niveau apical des cellules et qui associent un cotransport sodium-phosphate (Na/P) (fig. 3). Le gradient transmembranaire de Na est lui maintenu par la pompe à Na-K-ATPase. Il existe trois types de transporteurs membranaires de phosphate. Le type 1, appelé NPT1, est un transporteur d'anion non spécifique du phosphate (tableau I). Il est exprimé au niveau apical des cellules du tubule proximal rénal et du foie. Son rôle dans la balance phosphorée n'est pas clairement établi. Les cotransporteurs du type 3 se présentent sous deux formes : les transporteurs sodium-dépendants- phosphate 1 et 2 appelés respectivement PiT1 et PiT2. Ces protéines largement exprimées dans de nombreux tissus ont une forte affinité pour le phosphate, suggérant un rôle préférentiel dans le contenu intracellulaire de phosphate plutôt que dans la régulation globale de l'organisme du phosphore. Ces transporteurs pourraient être impliqués dans la physiopathologie des calcifications vasculaires ou tissulaires.

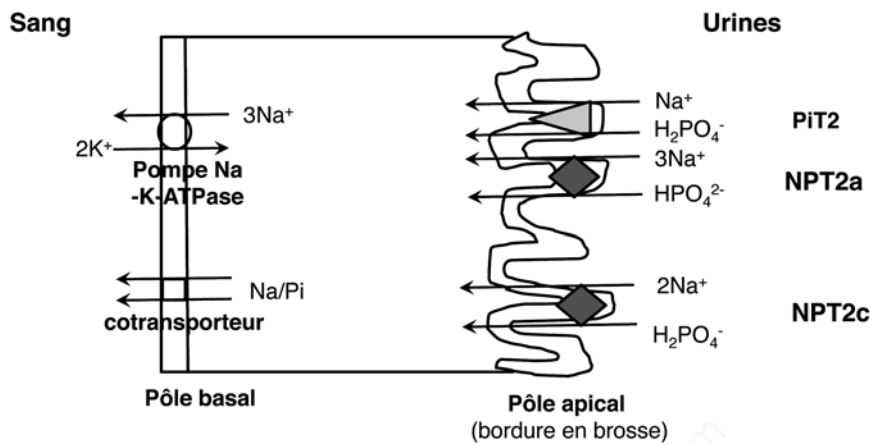


**Fig. 3** – Représentation schématique des principaux co-transporteurs du phosphate des cellules rénales tubulaires proximales.  
En situation normale, 85 % du phosphate filtré sont réabsorbés au niveau du tubule contourné proximal grâce aux cotransporteurs du phosphate. Ces cotransporteurs sont essentiellement représentés par les NPT2a, les NPT2c (et accessoirement les PiT2). Pour être actifs, ils sont exprimés au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires du côté apical. La pénétration de sodium est possible grâce au maintien du gradient transmembranaire de sodium par la pompe membranaire Na-K-ATPase qui est localisée au niveau de la membrane basale (et peut être d'autres cotransporteurs Na/Pi).

**Tableau I** – Caractéristiques des principaux cotransporteurs de phosphate.

| Cotransporteur                | Localisation                           | Caractéristiques                                                                                   | Effets sur le phosphore                                                       |
|-------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Type 1</b><br>NPT1         | Cellules rénales tubulaires proximales | Transport d'anions non spécifique                                                                  | Probablement faible                                                           |
| <b>Type 2</b><br>NPT2a        | Cellules rénales tubulaires proximales | Forte affinité pour le phosphate, saturable<br>3 Na <sup>+</sup> /1 HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | Régulation de la réabsorption rénale de phosphate (cible de la PTH et FGF-23) |
| NPT2b                         | Poumon, intestin grêle                 | 2 Na <sup>+</sup> /1 H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>                                   | Régulation de l'absorption intestinale de phosphate                           |
| NPT2c                         | Cellules rénales tubulaires proximales | 2 Na <sup>+</sup> /1 H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>                                   | Diminue avec l'âge                                                            |
| <b>Type 3</b><br>PiT1<br>PiT2 | Large expression de nombreux tissus    | Forte affinité pour le phosphate                                                                   | Contenu intracellulaire en phosphate, calcifications extra-osseuses           |

La famille des cotransporteurs de type 2 s'exprime sous trois isoformes: les NPT2a, NPT2b, et NTP2c. Les NTP2b sont largement exprimés au niveau pulmonaire et de l'intestin grêle (12-16). Ils jouent un rôle dans la réabsorption de phosphate au niveau de ces organes et fonctionnent par un transport neutre de 2 Na<sup>+</sup> avec 1 HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. Leur expression au niveau rénal reste mineure de sorte qu'en cas de mutation il peut exister des calcifications tissulaires (pulmonaires)

sans anomalie de la phosphatémie. Les NTP2a et NTP2c ont une affinité comparable pour le phosphate. Ils sont quasi exclusivement exprimés dans la bordure en brosse apicale des cellules tubulaires proximales. Les deux formes réalisent un transport électrogénique rénal. Cependant, ils présentent des caractéristiques différentes. Les NTP2a cotransportent  $3 \text{ Na}^+$  avec un  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Ils sont saturables de sorte qu'il existe un seuil de réabsorption rénal maximal du phosphate appelé TmPi. Ainsi, le nombre de NTP2a détermine les capacités de réabsorption proximale rénale de phosphate, et si le seuil de TmPi est dépassé, il existera une phosphaturie linéairement croissante avec l'hyperphosphatémie. Les NTP2c cotransportent  $2\text{Na}^+$  avec  $1 \text{ HPO}_4^{2-}$  et leur expression diminue avec l'âge. Le transport du phosphate au niveau du pôle basal des cellules reste mal connu, faisant probablement intervenir la pompe à Na-K-ATPase ou un cotransporteur anion/phosphate de type 3 (PiT).

## Balance phosphorée et sa régulation

Il existe de nombreux mouvements de phosphate entre les différents secteurs de l'organisme. Plus de 3 000 mg par semaine de phosphate osseux sont échangés avec les secteurs extra- et intracellulaires. Ces échanges sont plus lents que ceux effectués entre secteurs extra- et intracellulaire. Ainsi, la phosphatémie n'est pas toujours corrélée au pool total de phosphore de l'organisme. Plusieurs facteurs activent les transferts transmembranaires cellulaires de phosphate, aboutissant à des modifications de concentrations intracellulaires et plasmatiques. L'insuline, le glucose, les variations de pH et les catécholamines activent la pénétration de phosphate dans les cellules et sont ainsi responsables d'une hypophosphatémie. La balance externe phosphorée est normalement équilibrée chez l'adulte sain (fig. 1). Les besoins s'élèvent à 1 g/jour apportés essentiellement par l'alimentation quotidienne. Environ 65 à 70 % du phosphate contenu dans l'alimentation sont absorbés au niveau de l'intestin grêle grâce à leurs transporteurs membranaires (NTP2b) présents au niveau des membranes apicales et lumenales des entérocytes. Ces transferts se font selon deux mécanismes : une diffusion passive qui est proportionnelle à l'apport digestif et un cotransport actif lié au sodium et qui nécessite de l'énergie (1-5). Cette absorption active est favorisée par la faible absorption alimentaire de phosphore et par la vitamine D active, le calcitriol (ou  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ ). Elle est au contraire diminuée par l'excès de calcium, de magnésium et d'aluminium. Le rein est l'organe le plus important de régulation de la balance externe du phosphore. En situation physiologique, l'excrétion urinaire de phosphate équilibre son absorption intestinale, et permet ainsi de maintenir la concentration plasmatique de phosphate (6, 9, 11, 13, 14, 17, 18). Environ 5 000 mg de phosphate non lié aux protéines sont filtrés quotidiennement au niveau du glomérule. La réabsorption concerne 80 à 85 % de ce phosphate filtré et s'effectue de façon quasi exclusive au niveau du tubule contourné proximal. Cette réabsorption tubulaire proximale rénale est un phénomène saturable (TmPi). Ainsi, la quantité de phosphate excrétée par le rein dépend de la concentration plasmatique de phosphate et du débit

de filtration glomérulaire (DFG) (9, 10, 17, 19). Le rapport  $TmPi/DFG$  (en mmol/L ou mg/L) représente la concentration plasmatique de phosphate au-dessous de laquelle tout le phosphate filtré est réabsorbé ou celle au-dessus de laquelle il est totalement excrété. Sa valeur normale est d'environ 0,70 mmol/L (20). Ce paramètre permet de distinguer les causes rénales de dysphosphorémie de celles d'origine extrarénale.

Les trois organes principaux de régulation du métabolisme du phosphore sont le rein, l'intestin et le tissu osseux. Cette régulation repose sur un contrôle du fonctionnement des cotransporteurs du phosphate sous l'influence de facteurs extrinsèques et intrinsèques hormonaux ou génétiques. L'hypophosphatémie, l'hypocapnie, l'hypocalcémie et le régime pauvre en phosphate stimulent l'absorption intestinale et rénale de phosphate. Sur un modèle de souris, Ritthaler *et al.* (21) ont montré qu'après 2 heures de régime pauvre en phosphate, le nombre de cotransporteurs NPT2 augmente au niveau des bordures en brosse des cellules tubulaires proximales. Un tel régime prolongé pendant 8 jours aboutit également à une augmentation de la transcription d'ARNm de ces NPT2. À l'inverse, la charge exogène en phosphate, l'hyperphosphatémie, l'hypercalcémie et l'expansion volémique inhibent la réabsorption tubulaire de phosphate.

Le contrôle hormonal de l'homéostasie du phosphore est un mécanisme régulateur majeur. À côté des classiques vitamine D, hormone parathyroïdienne (PTH) et calcitonine, des travaux récents soulignent l'implication de nouvelles hormones telles que le *fibroblast growth factor* 23 (FGF-23) et son corécepteur Klotho dans la régulation des cotransporteurs Na/Pi. Toutes ces hormones ont pour cible les trois organes que sont l'intestin, le rein et le tissu osseux. Par leur action intégrée et concomitante sur ces trois organes, ces hormones permettent un contrôle permanent du métabolisme phosphoré (et calcique) de l'organisme. C'est ainsi que s'est développé le concept d'axe de régulation hormonal os-intestin-rein (fig. 4) (10, 11, 14, 18). La vitamine D est synthétisée par la peau à partir du cholestérol. Elle devient active après deux hydroxylations successives, dans le foie puis le rein grâce à la 1- $\alpha$ hydroxylase : c'est la  $1,25(OH)_2D_3$  ou 1,25 dihydroxycalciférol ou calcitriol. Cette synthèse est stimulée par la baisse de concentration plasmatique de vitamine D, l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie et le régime pauvre en phosphate (8). La vitamine D peut aussi avoir une origine exogène par l'alimentation sous forme de cholécalférol, l'absorption s'effectuant au niveau du grêle en présence de sels biliaires. Globalement, la vitamine D a un effet hypercalcémiant et hyperphosphorémiant. Elle stimule l'absorption intestinale de calcium et de phosphate en activant les cotransporteurs NPT2b. Au niveau osseux, elle favorise la résorption osseuse en activant les ostéoclastes et indirectement en exerçant une action permissive sur la PTH. Son rôle de régulation de la calcémie et de la phosphatémie peut également conduire parfois à une action de minéralisation osseuse (22). La vitamine D inhibe la sécrétion tubulaire rénale de phosphate (et de calcium) (fig. 4). La PTH, synthétisée par les glandes parathyroïdes sous forme inactive de préparathormone, est essentiellement

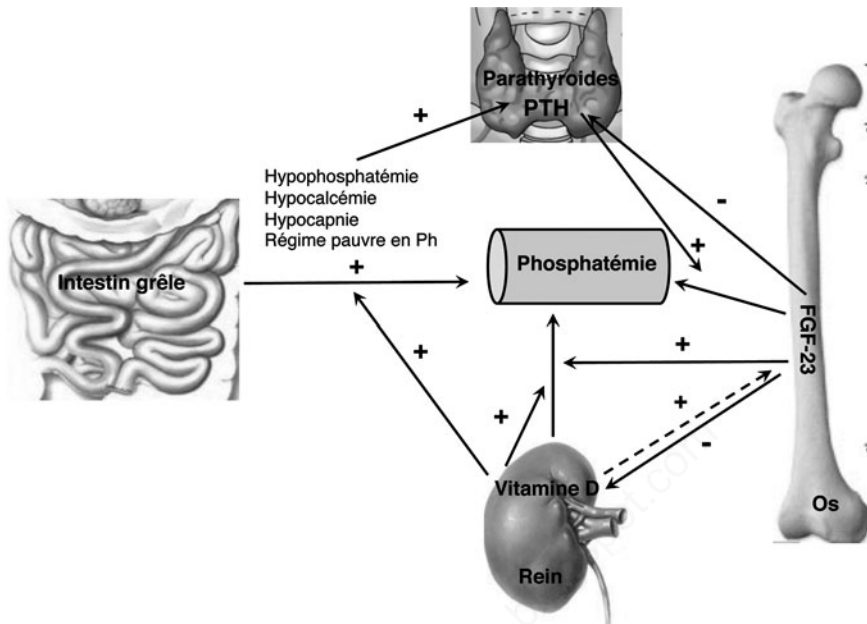


**Fig. 4** – Régulation du métabolisme de la phosphatémie via l'axe intestin-os-rein.

La vitamine D active a un effet global hyperphosphatémiant. Elle stimule l'absorption intestinale de phosphate, sa libération par le tissu osseux (via la parathormone PTH) et inhibe son excrétion tubulaire rénale. La PTH synthétisée principalement sous l'effet de l'hypocalcémie a globalement un effet hypophosphatémiant : elle stimule l'excrétion rénale de phosphate via la vitamine D en activant l'activité de la 1- $\alpha$ hydroxylase rénale, la résorption osseuse et surtout elle inhibe la réabsorption tubulaire proximale de phosphate. La FGF-23 synthétisée au niveau osseux a aussi un effet global hypophosphatémiant. Sécrétée en réponse à l'hyperphosphatémie ou à une augmentation de vitamine D, elle inhibe fortement la réabsorption rénale de phosphate, elle inhibe l'absorption intestinale de phosphate en freinant la synthèse de vitamine D (inhibition de la 1- $\alpha$ hydroxylase rénale), mais aussi la PTH ce qui permet un contrôle de la phosphatémie et de la calcémie.

activée par l'hypocalcémie ionisée. Au niveau osseux, elle stimule la résorption de phosphate (et de calcium) en activant les cellules ostéoclastiques. Elle augmente indirectement la réabsorption intestinale de phosphate (et de calcium et de magnésium) en activant la 1- $\alpha$ hydroxylase qui permet la synthèse active de calcitriol dans le tube proximal rénal. En inhibant la réabsorption de phosphate au niveau du tube contourné proximal rénal, la PTH se présente comme une hormone hypophosphatémiante. Son action phosphaturiante se situe *in fine* sur les cotransporteurs NPT2a (et accessoirement NPT2c). La PTH se fixe sur son récepteur PTH-R1 situé sur la membrane basolatérale, ce qui active des mécanismes de transduction avec activation des synthèses d'AMPc et de phospholipase C/protéine kinase C et A (fig. 5). Le fonctionnement correct des ces NPT2 nécessite leur positionnement dans la bordure en brosse des cellules tubulaires. Ainsi, dans un travail expérimental, la perfusion de PTH à des rats diminue le nombre et l'activité des NPT2 dans la bordure en brosse apicale des cellules, alors que ces éléments sont au contraire augmentés dans les vésicules intracytoplasmiques sous apicales (12-14). Le positionnement préférentiel

de ces NPT2 sur la bordure en brosse apicale des cellules (forme active pour la réabsorption) ou au contraire en intravésiculaire sous-membranaire apical (forme inactive pour la réabsorption) nécessite la présence d'un facteur autre que la PTH, le sodium-hydrogène échangeur 1 (NHERF-1). En se liant au récepteur de la PTH, le PTHR-1, et au cotransporteur NPT2a, le NHERF-1 inactive la réabsorption rénale de phosphate par le NPT2a et celle par le NPT2c grâce à l'activation de la phospholipase C. Cependant, *in fine*, la PTH est l'hormone majeure de régulation du métabolisme calcique, alors que son rôle sur le métabolisme phosphoré est secondaire. La calcitonine, hormone hypocalcémiante est aussi hypophosphatémiante par son action de freinage du catabolisme osseux et stimulante d'excrétion rénale de phosphate.

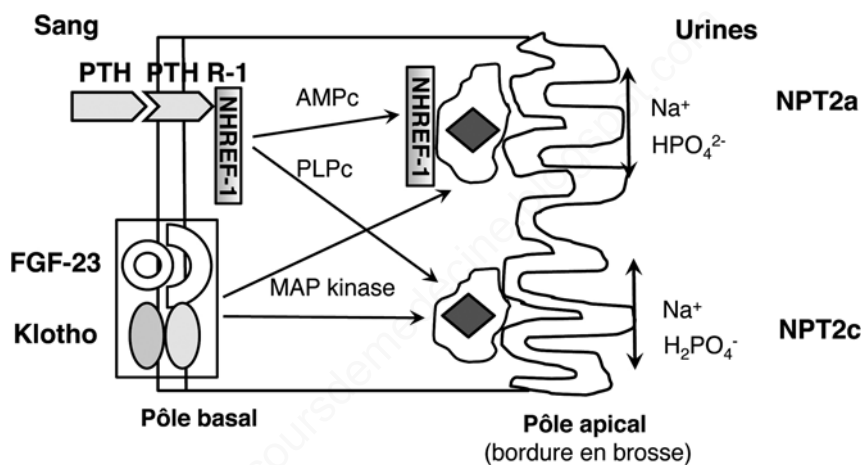


**Fig. 5** – Mécanismes d'action de la parathormone (PTH) et du *fibroblast growth factor* 23 (FGF-23) sur les co-transporteurs rénaux tubulaires proximal de phosphate.

La PTH et la FGF-23 vont induire une phosphaturie en inhibant l'action des cotransporteurs NPT2a et NPT2c grâce à leur délocalisation de la bordure en brosse membranaire vers des vésicules intracytoplasmiques sous apicales. Pour agir, la PTH se lie à son récepteur le PTH-R1. Ce complexe va envoyer de messages de transduction : celui de la voie des phospholipases et protéines kinases C désactive les NPT2c ; celui de la voie de l'AMPc et des protéines kinases A désactive les NPT2a. Cette dernière désactivation nécessite une liaison à un autre cofacteur le sodium-hydrogène-échangeur 1 (NHERF-1) qui se lie à une partie du complexe PTH-PTH-R1, mais aussi au NPT2a. Le FGF-23 doit former un complexe avec son récepteur et son cofacteur le Klotho (avec son propre récepteur) pour induire son action phosphaturiante. Ce complexe active une voie de signalisation de type MAP kinase qui va désactiver NPT2a et NPT2c. Il existe aussi des interactions mal connues entre PTH et FGF-23.

De réelles hypophosphatémies en rapport avec une hypophosphaturie excessive sans hyperparathyroïdies sont décrites dans des pathologies tumorales avec ostéomalacies, supportant l'idée d'autres facteurs hyperphosphaturiants que la PTH. Depuis environ 10 ans, de nouvelles hormones phosphaturiantes appelées phosphatonines ont été identifiées chez des patients avec perte rénale de phosphate. La mieux connue est le *fibroblast growth factor* 23 ou FGF-



23 (10, 11, 16, 23). Cette hormone, constituée de 252 acides aminés, est synthétisée par les ostéoblastes et les ostéoclastes sous l'effet d'une élévation de la phosphatémie ou du calcitriol ou de l'ingestion de phosphate. Pour exercer son action hyperphosphaturiante et donc hypophosphatémiante, le FGF-23 nécessite une double liaison avec son récepteur FGF-R1 qui est situé au niveau de la membrane basale des cellules du tube contourné distal et son cofacteur protéique appelé Klotho : il se crée un complexe FGF-23-Klotho-FGF-R1 (fig. 5) (6, 10, 23). Ce complexe déclenche une transduction MAP-kinase-dépendante qui aboutit à diminuer l'expression des cotransporteurs NPT2a et NPT2c, et à un niveau moindre PiT2 des bordures en brosse apicales des cellules tubulaires proximales (15, 16). Le FGF-23 stimule aussi la déminéralisation osseuse et inhibe la synthèse de calcitriol en freinant l'activité de la 1- $\alpha$ hydroxylase rénale. En l'absence du cofacteur Klotho, la FGF-23 est incapable de réguler la phosphatémie et le métabolisme de la vitamine D. Le FGF-23 inhibe aussi directement la sécrétion de PTH et sa synthèse par les parathyroïdes. Au total, le FGF-23 est bien une hormone majeure de régulation du métabolisme phosphoré et de la phosphatémie avec une action intégrée sur l'axe rein-os-parathyroïde (6, 10, 16, 18).

D'autres facteurs hormonaux et non hormonaux peuvent modifier la réabsorption tubulaire rénale de phosphate (tableau II).

**Tableau II** – Facteurs modifiant la réabsorption rénale de phosphate.

| Facteurs diminuant TmPi/DFG                                                                                                                                                    | Facteurs augmentant TmPi/DFG                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parathormone, Calcitonine, FGF-23<br>Régime riche en phosphate<br>Expansion volémique<br>Hormones thyroïdiennes, glucocorticoïdes<br>Alcoolisme<br>Diurétiques<br>Hypocalcémie | Hormone de croissance (GH)<br>Vitamine D<br>Régime pauvre en phosphate<br>Insuline<br>Régime riche en potassium, calcium |

TmPi : taux maximal de réabsorption rénale de phosphate ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

## Rôle du phosphore dans l'organisme

Le phosphate est l'un des anions les plus abondants de l'organisme (8, 24, 25). Il est un des composants des acides nucléiques et des lipides membranaires (phospholipides). Il intervient dans les voies de signalisation protéiques et dans l'activité de nombreuses enzymes et coenzymes. Il représente aussi un composant majeur du substrat énergétique ATP (ADP et AMP). Il intervient aussi dans la glycolyse, la néoglucogenèse, l'ammoniogenèse et influence la dissociation de l'hémoglobine en régulant la concentration de 2,3 diphosphoglycérate (2,3-DPG). Le phosphate sous forme ionisée représente le principal système de tampon intracellulaire (pK = 7,21).

# Hypophosphatémies

## Définition et épidémiologie

Classiquement, l'hypophosphatémie se définit pour un seuil  $< 0,65$  mmol/L ( $< 25$  mg/L). Elle est considérée comme modérée entre  $0,32$  et  $0,65$  mmol/L, et sévère pour des seuils  $< 0,32$  mmol/L (1, 3, 5, 8, 24). La littérature rapporte une incidence ou une prévalence de ce trouble très variable selon le type de patient et de pathologie. La prévalence moyenne d'hypophosphatémie modérée à l'hôpital est de  $2,2$  à  $3,1$  %, celle d'hypophosphatémie sévère se situe entre  $0,2$  et  $0,4$  % (10, 24, 26). En réanimation, l'incidence varie de  $17,3$  à  $67$  % chez les patients chirurgicaux (27, 28) et de  $6$  à  $75$  % chez les patients médicaux (29-33). Cette grande variation est probablement due au seuil biologique d'hypophosphatémie considéré. Ainsi, une incidence de  $100$  % est rapportée en postopératoire de chirurgie de résection hépatique (34) ou après renutrition en réanimation (35) si le seuil d'hypophosphatémie est défini par une valeur  $< 0,80$  mmol/L. Le risque de survenue d'hypophosphatémie augmente dans certaines pathologies telles que acidocétose diabétique (36, 37), sepsis (38, 39), en postopératoire de chirurgie cardiaque ou hépatique (27, 28, 34), chez les brûlés (30), les traumatisés (31) ou lors des traitements par épuration extrarénale continue (40-42). L'hypophosphatémie augmente la morbi-mortalité des patients. Le risque de mortalité est multiplié par  $4$  à  $8$  dans les hypophosphatémies sévères (6, 27, 37, 39, 43).

## Manifestations cliniques

L'hypophosphatémie ne reflète pas forcément une déplétion du capital phosphoré global de l'organisme. Ainsi, les manifestations cliniques ne sont pas toujours corrélées à l'importance de l'hypophosphatémie. Néanmoins, seules les hypophosphatémies sévères  $\leq 0,5$  mmol/L peuvent induire des signes cliniques musculaires ou respiratoires. Les manifestations cardiovasculaires et neurologiques graves n'apparaissent que pour des seuils  $\leq 0,3$  mmol/L (1, 3, 5, 8, 24, 26, 44). Tous ces symptômes sont favorisés par des terrains particuliers tels que l'alcoolisme chronique, la dénutrition, le cancer ou les dysfonctions digestives majeures (45-47). En situations aiguës, les terrains favorisants sont le sepsis, la période postopératoire (27, 29, 34, 39, 48). L'atteinte de tous les organes est la conséquence des modifications énergétiques en rapport avec l'hypophosphatémie. Plusieurs mécanismes sont avancés : la baisse de synthèse intracellulaire d'ATP, l'augmentation d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, l'altération de la glycolyse secondaire au freinage de l'enzyme glyceraldéhyde phosphate déshydrogénase (GAPDH) dont l'activité nécessite le cofacteur phosphate.

## **Manifestations neuromusculaires**

Les signes neuromusculaires se traduisent souvent par une faiblesse musculaire, des myopathies proximales ou des myalgies. Pour des hypophosphatémies plus sévères, il peut exister une rhabdomyolyse, surtout quand le trouble se développe rapidement sur une déplétion phosphatée chronique préexistante (45, 46). De nombreuses manifestations neurologiques périphériques ou centrales peuvent s'observer : paresthésies, polyneuropathies périphériques, hyporéflexie, confusion, crises convulsives, coma ou même encéphalopathies de type Wernicke (45) ou des myélinolyses centropontines (46).

## **Manifestations respiratoires**

La survenue d'une insuffisance ou détresse respiratoire est en rapport avec un dysfonctionnement des muscles respiratoires en particulier avec une altération de la fonction diaphragmatique (49, 50). Cette atteinte musculaire est aggravée par le déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, ce qui diminue la délivrance d'oxygène aux tissus.

## **Manifestations cardiovasculaires**

L'hypophosphatémie sévère induit une altération de la fonction contractile myocardique qui peut aller jusqu'à la défaillance cardiaque avec nécessité d'augmenter les doses d'inotropes (44, 48). Ces manifestations sont « reversées » par la correction de l'hypophosphatémie. Des anomalies rythmiques telles que fibrillation ou tachycardie ventriculaires, extrasystoles ventriculaires ont été également rapportées (48).

## **Lithiases rénales**

L'excrétion rénale accrue de phosphate favorise la formation de cristaux de phosphate de calcium (hydroxyapatite) et d'oxalate de calcium dans le rein. La formation de ces lithiases n'est possible qu'en cas d'excrétion rénale concomitante de phosphate et de calcium (calciurie). Cette dernière est induite par la vitamine D qui est stimulée par l'hypophosphatémie, et qui stimule la réabsorption intestinale de calcium et donc la calciurie (6, 14, 20).

## **Déminéralisation osseuse**

La déminéralisation osseuse au cours des hypophosphatémies est associée à un taux normal de vitamine D ou une résistance à la vitamine D. En effet, le phosphate est indispensable à la différenciation des ostéoblastes et à la calcification osseuse.

## **Autres manifestations**

L'hypophosphatémie peut induire des troubles hématologiques : anémie hémolytique, baisse de déformabilité des globules rouges, altération des fonctions plaquettaires et leucocytaires, anomalies des fonctions phagocytaires, de chimiotactisme, qui pourraient expliquer une susceptibilité plus importante au sepsis. Des modifications métaboliques sont aussi possibles, en particulier l'insulinorésistance et l'acidose rénale tubulaire proximale. L'hypophosphorémie sévère et prolongée a un retentissement osseux. Du fait de la résorption osseuse accrue, une déminéralisation avec ostéomalacie ou déformations osseuses peut se développer. Ces modifications s'accompagnent d'une résorption osseuse simultanée de calcium et de magnésium qui se manifeste par une hypercalciurie et une hypermagnésurie.

## **Diagnostic étiologique**

L'hypophosphatémie peut être la conséquence de trois mécanismes (1, 3, 5, 8, 26) :

- une diminution de l'absorption intestinale ;
- une augmentation des pertes rénales ;
- une redistribution interne du phosphate inorganique.

On distingue ainsi les hypophosphatémies avec baisse ou valeur normale du TmPi/DFG. Néanmoins, dans la majorité des cas, l'hypophosphatémie résulte d'une combinaison de deux ou trois de ces mécanismes comme chez l'alcoolique ou en postopératoire (tableau III) (24, 27, 28).

## **Hypophosphatémies de transferts**

Elles se caractérisent par un TmPi/DFG normal. C'est la cause la plus fréquente d'hypophosphatémie en réanimation (43). Dans la majorité des cas, seuls les transferts aigus du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire peuvent engendrer des hypophosphatémies. De nombreux facteurs peuvent induire ces mouvements. Le plus fréquent est l'administration intraveineuse de glucose associée à celle d'insuline qui stimule la captation de glucose et la glycolyse, favorisant la pénétration et l'utilisation intracellulaire de phosphate. Dans l'acidocétose diabétique non traitée, l'acidose favorise le transfert de phosphate vers le secteur extracellulaire. Ce phénomène associé à la polyurie osmotique augmente l'excrétion rénale de phosphate. Ainsi, il existe le plus souvent initialement une déplétion phosphatée avec une phosphorémie normale. L'insulinothérapie produit le transfert du phosphate vers le secteur intracellulaire, alors que la correction volémique concomitante accroît l'excrétion rénale de phosphate, l'ensemble de ces deux phénomènes aboutit à une hypophosphatémie qui justifie la surveillance biologique et une supplémentation si besoin.

**Tableau III** – Principales étiologies des hypophosphatémies.

| <b>Hypophosphatémies par transfert (TmPi/DFG normale)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Administration de glucose, insuline (acidocétose diabétique), catécholamines, glucagon, bêta2-agonistes, stéroïdes</li> <li>– Accumulation chez dénutris, alcooliques</li> <li>– Alcalose respiratoire</li> <li>– Multiplication cellulaire: leucémies aiguës, lymphomes, syndrome de l'os avide</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Hypophosphatémies par baisse de l'absorption intestinale (TmPi/DFG normale)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Régime pauvre en phosphate</li> <li>– Déficit ou résistance à la vitamine D</li> <li>– Traitement par antiacides</li> <li>– Vomissements, stéatorrhée, diarrhée</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Hypophosphatémies par augmentation de l'excrétion rénale de phosphate (baisse du TmPi/DFG)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Parathormone augmentée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperparathyroïdies primaires et secondaires</li> </ul> <p><b>Parathormone normale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperaldostérionisme</li> <li>– Régime riche en sodium, prise de réglisse</li> <li>– Traitement par diurétiques (acétazolamide, thiazidiques), aminosides, chimiothérapies, gluco/minéralocorticoïdes, épuration extrarénale</li> <li>– Acidoses métaboliques</li> <li>– Transplantation rénale</li> <li>– Mutations génétiques (<i>cf.</i> tableau IV)</li> </ul> <p><b>Parathormone diminuée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mutations génétiques concernant la parathormone</li> </ul> |

TmPi: taux maximal de réabsorption, DFG: débit de filtration glomérulaire.

La deuxième cause d'hypophosphatémie par transfert est l'alcalose respiratoire, fréquente en cas de sepsis, de pancréatite, de coma hépatique ou de syndrome malin des neuroleptiques. Elle s'observe en cas d'hyperventilation prolongée qui peut entraîner une hypophosphatémie sévère. C'est la stimulation de la glycolyse par l'alcalose qui induit le transfert intracellulaire de phosphate. Des hypophosphatémies sévères carentielles lors de syndromes de renutrition chez les dénutris sévères ont été décrits initialement chez les prisonniers de la Seconde Guerre mondiale (51). La demande anabolique importante s'accompagne d'une augmentation des besoins intracellulaires en phosphate, conduisant à une hypophosphatémie symptomatique. Ce trouble observé lors de surnutrition de patients dénutris chroniques ou chez les anorexiques, les alcooliques chroniques ou lors du sevrage alcoolique, procède du même mécanisme, auquel s'ajoute un défaut d'absorption intestinal de phosphate secondaire aux vomissements, diarrhées, régime pauvre en phosphate ou usage d'antiacides habituels dans ces pathologies. D'autres mécanismes peuvent participer au développement de ces hypophosphatémies, tels que pertes rénales ou hyperparathyroïdies

secondaires. Lors de l'hospitalisation, l'hypophosphatémie apparaît chez plus de 50 % des patients dans les 24 à 72 heures après leur admission. Certains agents ou hormones sont aussi responsables d'hypophosphatémies par transferts : glucagon, catécholamines, stéroïdes. Toutes les pathologies associées à un syndrome anabolique peuvent s'accompagner d'une hypophosphatémie par augmentation de la captation cellulaire du phosphate. Il en est ainsi dans les syndromes à prolifération cellulaire rapide tels que leucémies aiguës ou lymphomes. Le syndrome de « l'os avide » (« hungry bone ») survenant après parathyroïdectomie se caractérise par une minéralisation osseuse accrue avec dépôts de calcium et de phosphate sur les os.

### ***Hypophosphatémies par baisse de l'absorption intestinale***

Elles se caractérisent par un TmPi/DFG normal. Elles ne s'observent qu'en cas de malnutrition, de régime pauvre en phosphate, de diarrhées chroniques ou lors de l'utilisation prolongée d'agents se liant au phosphate comme les antiacides. Les déficits en vitamine D conduisent aussi à une baisse de réabsorption intestinale de phosphate et de calcium. L'association hypovitaminose D et l'hypocalcémie entraînent une hyperparathyroïdie secondaire responsable d'une phosphaturie accrue.

### ***Hypophosphatémies par augmentation de l'excrétion rénale***

Elles se caractérisent par un TmPi/DFG abaissé. On distingue deux grands types d'étiologies : les hyperparathyroïdies primaires ou secondaires pour lesquelles la PTH est élevée, et toutes les autres pathologies caractérisées par un taux de PTH normal. L'hyperparathyroïdie primaire est la première cause d'hypophosphatémie par augmentation de l'excrétion rénale de phosphate. Elle s'associe à une hypercalcémie. Les hyperparathyroïdies secondaires associent hypophosphatémie, calcémie normale et souvent déficit en vitamine D. Toutes les autres causes d'hypophosphatémies en rapport avec une phosphaturie accrue sont caractérisées par un taux de PTH normal avec calcémie normale ou diminuée. La baisse du rapport TmPi/DFG peut s'observer en cas d'expansion volémique, comme celle induite par un hyperaldostérionisme, l'ingestion de réglisse ou un régime riche en sodium. Des hypophosphatémies secondaires à une hyperphosphaturie peuvent aussi être déclenchées par des traitements comme les diurétiques phosphaturiants (acétazolamide, thiazidiques et moins souvent furosémide), les aminosides, les gluco/minéralocorticoïdes, les antirétrovirus ou certaines chimiothérapies. L'acidose métabolique en activant l'excrétion rénale de phosphate peut aussi entraîner une hypophosphatémie. Les techniques d'épuration extrarénales surtout continues peuvent induire des hypophosphatémies sévères si elles ne sont pas prévenues (33). Le risque de survenue d'hypophosphatémie est d'autant plus important que la dose d'hémodiafiltration ou d'hémodialyse est importante avec une fréquence qui peut aller de 17 % (40) plus de 60 % des patients (4).

Les hypophosphatémies avec baisse du TmPi/DFG et faible taux de plasmatique de PTH peuvent être dues à des mutations génétiques codant pour les récepteurs calcium-sensibles (6, 10, 11, 52, 53). Un tel tableau peut également être secondaire à des mutations du gène qui code pour le récepteur PTH-R1 (syndrome de Jansen ou chondrodysplasie métaphysaire) qui se traduit par une déminéralisation osseuse et des lithiases rénales. D'autres mutations génétiques s'observent lors de nombreuses pathologies acquises, associant hypophosphatémie avec TmPi/DFG bas, calcémie et PTH normale (tableau IV). Le syndrome de Fanconi se manifeste le plus souvent par une fatigabilité, des douleurs osseuses, une ostéomalacie, une ostéoporose et des lithiases rénales. Biologiquement, l'hypophosphatémie s'associe à une glycosurie, une hypokaliémie avec kaliurèse élevée, une aminoacidurie, une protéinurie, une hyperuricémie et une acidose tubulaire rénale de type II. Ce syndrome peut être congénital entraînant chez l'enfant un rachitisme et un retard de croissance majeur. Il peut aussi être acquis induit par des médicaments tels que tenofir, biphosphonates, tétracyclines, ou des métaux lourds. Néanmoins, la cause la plus fréquente est la forme acquise au cours des myélomes ou gammopathies monoclonales. Les autres causes d'hypophosphatémies avec baisse du TmPi/DFG, et PTH normale résultent de mutations génétiques responsables de divers syndromes observés chez l'enfant. Dans ces situations, le dosage de FGF-23 permet de distinguer les mutations génétiques des cotransporteurs Na/Pi de celles qui touchent les autres hormones ou échangeurs. Les mutations des cotransporteurs NPT2a et NPT2c altèrent directement la réabsorption tubulaire rénale de phosphate, alors que celles du NHERF-1 favorisent l'action phosphaturiante de la PTH sur le tubule proximal rénal. Du fait d'une hypercalcémie associée, ces pathologies se manifestent par des lithiases

**Tableau IV** – Principaux syndromes avec hypophosphatémie induits par des mutations génétiques.

| Syndrome                                                                                                                                                                         | Mutation génétique                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Taux plasmatique de FGF-23 normal</b>                                                                                                                                         |                                         |
| – Hypophosphatémie avec lithiase rénale et déminéralisation osseuse                                                                                                              | – NPT2a, NPT2c<br>– NHERF-1             |
| <b>Taux plasmatique de FGF-23 augmenté</b>                                                                                                                                       |                                         |
| – X-linked-hypophosphatemia (XLH)<br>– Autosomal dominant hypophosphatemia rickets (ADHR)<br>– Autosomal recessive hypophosphatemia rickets ADHR)<br>– MacCune-Albright syndrome | – PHEX<br>– FGF-23<br>– DMP-1<br>– GNAS |

FGF-23 : *fibroblast growth factor* 23, hormone synthétisée par le tissu osseux et qui inhibe la réabsorption rénale de phosphate

NHERF-1 : sodium-hydrogène échangeur 1, cofacteur se liant au FGF-23 et au cotransporteur sodium/phosphate NPT2a nécessaire à l'action phosphaturiante de FGF-23

PHEX : *phosphate regulating gene with homology to endopeptidase on the X chromosome*, protéine qui active l'expression de FGF-23 au niveau osseux et inhibe la minéralisation osseuse DMP-1 : *dentin matrix protein 1*, protéine produite par les ostéoblastes

rénales et une déminéralisation osseuse. Dans ces cas, la concentration plasmatique de FGF-23 est normale. D'autres mutations génétiques altèrent le codage des protéines impliquées dans la synthèse de FGF-23 ou d'autres protéines impliquées dans les échanges rénaux de phosphate. Ces syndromes se manifestent en général cliniquement par une déminéralisation osseuse avec déformations, ostéomalacies et parfois calcifications extraosseuses. Dans tous les cas, l'hypophosphatémie s'associe à une calcémie, un taux plasmatique de PTH et de vitamine D normal (ou discrètement diminué); la concentration plasmatique de FGF-23 est augmentée. Ces étiologies, et leurs caractéristiques biologiques sont résumées dans le tableau III.

## Traitement

Le traitement des hypophosphatémies est avant tout étiologique. Le traitement préventif par supplémentation orale est nécessaire chez les patients alcooliques chroniques ou dénutris en cas de renutrition. L'apport oral doit couvrir les besoins journaliers soit environ 1 à 2 g/jour (32 à 64 mmol) (24). En cas de renutrition, le rapport approprié phosphate/kcal d'environ 300 mg pour 1 000 kcal. La prévention passe également par l'absorption d'antiacides en dehors des repas. L'absorption de lait a l'avantage d'apporter du phosphate et du calcium, ce qui permet d'éviter les tétanies.

Le traitement curatif par supplémentation n'est indiqué qu'en cas d'hypophosphatémie symptomatique associée à une déplétion. Au cours des hypophosphatémies modérées, la supplémentation orale est préférée pour diminuer les complications du traitement (1, 3, 5, 11, 24, 54). Un apport de 2,5 à 3,5 g/jour (80-100 mmol/jour) en 2 à 3 prises sous forme de comprimés de manganèse-glycero-phosphate (Phosphore-Alko®) ou de gluconate 1-phosphate-disodique (Phocytan®) est préconisé. La recharge par voie intraveineuse est réservée aux hypophosphatémies symptomatiques ou sévères < 0,35 mmol/L. Une supplémentation trop rapide ou trop importante expose à des complications telles que diarrhée, hypocalcémie, hypotension artérielle, acidose métabolique ou insuffisance rénale. Il n'existe à notre connaissance pas d'étude randomisée évaluant le moment et les modalités de supplémentation des hypophosphatémies sévères en réanimation. De plus, l'efficacité de la recharge phosphatée sur la morbi-mortalité des patients n'est pas réellement démontrée. Néanmoins, plusieurs études ont évalué l'efficacité et la sécurité de protocoles de supplémentation intraveineuse de phosphate chez les patients de réanimation (55-60). L'administration intraveineuse peut se faire par du phosphate monopotassique ou monosodique. La rapidité d'administration peut aller de 5 à 20 mmol/heure en toute sécurité. En cas d'hyperkaliémie, il faudra choisir le phosphate monosodique. Il n'existe pas de formule de calcul du déficit phosphaté et le degré de correction de l'hypophosphatémie qui n'est pas corrélé à la quantité administrée, reste imprévisible en réanimation (57, 59). Ainsi, il est indispensable de surveiller le traitement par un monitoring répété de mesure de la phosphatémie.



# Hyperphosphatémies

## Définition et épidémiologie

L'hyperphosphatémie se définit par un seuil supérieur à 1,15 mmol/L (> 35 mg/L). Ce trouble métabolique est associé à un accroissement de la morbi-mortalité (61-64).

## Manifestations cliniques

Les signes cliniques de l'hyperphosphatémie sont en rapport avec l'hypocalcémie associée. On peut ainsi observer des manifestations neuromusculaires à type de tétanie, et des calcifications des tissus mous et des vaisseaux induites par les dépôts extraosseux de cristaux phosphocalciques. L'hyperphosphatémie peut aussi se compliquer d'insuffisance rénale.

## Diagnostic étiologique

L'hyperphosphatémie peut être induite par trois mécanismes (1, 3, 5) :

- une surcharge exogène ;
- un transfert endogène du secteur intra- vers le secteur extracellulaire ;
- une augmentation de la réabsorption rénale tubulaire proximale de phosphate (tableau V).

**Tableau V** – Principales étiologies des hyperphosphatémies.

| <b>Hyperphosphatémies par transfert (TmPi/DFG normale)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rhabdomyolyse</li> <li>– Lyse tissulaire: lymphomes, leucémies, syndrome malin des neuroleptiques, lyse tumorale après chimiothérapie</li> <li>– Acidose</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Hyperphosphatémies par surcharge exogène (TmPi/DFG normale)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| – le plus souvent iatrogène par apport excessif en phosphate (oral ou intraveineux) ou intoxication à la vitamine D, prise de laxatifs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Hyperphosphatémies par augmentation de la réabsorption rénale de phosphate (augmentation du TmPi/DFG)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><i>DFG normal ou augmenté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypoparathyroïdie : parathormone basse</li> <li>– Pseudo-hypoparathyroïdie, hyperthyroïdie, acromégalie : parathormone élevée</li> <li>– Mutations génétiques : parathormone normale : calcinose tumorale familiale, syndrome d'hyperostose hyperphosphatémiant</li> </ul> <p><i>DFG diminué</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique</li> </ul> |

TmPi : taux maximal de réabsorption ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

Dans les deux premiers cas, l'hyperphosphatémie est généralement modérée et asymptomatique.

### ***Hyperphosphatémies par surcharge exogène***

Elles sont le plus souvent iatrogènes, secondaires à un apport oral (lait) ou intraveineux excessif de phosphate surtout en cas d'insuffisance rénale. La prise de laxatifs riches en phosphate ou les intoxications à la vitamine D ont les mêmes conséquences.

### ***Hyperphosphatémies par transfert endogène***

Toutes les situations de lyse cellulaire entraînent un transfert de phosphate du secteur intra- vers le secteur extracellulaire, ce qui induit en cas de lyse massive une hyperphosphatémie brutale. Ces hyperphosphatémies s'observent dans les rhabdomyolyses, mais aussi au cours des lymphomes ou des leucémies, ainsi qu'au cours des hémolyses aiguës ou des syndromes malins des neuroleptiques. L'hyperphosphatémie du classique syndrome de lyse tumorale après chimiothérapie associe une hyperkaliémie et une hyperuricémie.

### ***Hyperphosphatémies par augmentation du rapport $TmPi/DFG$***

#### *Hyperphosphatémies avec augmentation du $TmPi$ et $DFG$ normal*

On en distingue trois catégories selon le taux plasmatique de PTH qui peut être augmenté, diminué ou normal. Les hypoparathyroïdies représentent la cause la plus fréquente de ce type d'hyperphosphatémie. Elles se manifestent parfois par des signes cliniques de tétanie, en rapport avec l'hypocalcémie associée à l'hyperphosphatémie. Le taux plasmatique de PTH est bas. Elles s'observent le plus souvent après une chirurgie de parathyroïdectomie ou de thyroïdectomie. Les hyperthyroïdies et les acromégalies peuvent également donner des tableaux d'hypoparathyroïdie avec une hyperphosphatémie généralement modérée. Il existe également des hypoparathyroïdies acquises par mutations génétiques : c'est l'hypoparathyroïdie autosomique dominante qui résulte d'une mutation du gène codant la PTH ou du gène codant le « glial cells missing B » (GCMB), protéine qui joue un rôle dans le développement des glandes parathyroïdes. Les pseudo-hypoparathyroïdies correspondent à une résistance à la PTH. Elles se manifestent par les mêmes signes cliniques et les mêmes anomalies du métabolisme phosphocalcique, mais le taux plasmatique de PTH est élevé. Il existe aussi souvent des modifications morphologiques telles que face ronde, cou et phalanges courts et parfois des calcifications cutanées. On en distingue deux types selon la réponse au test à la PTH : le type I répond par une baisse de

la phosphaturie et de l'AMPC urinaire, alors que le type II répond aussi par une baisse de la phosphaturie mais par une élévation de l'AMPc urinaire.

La troisième catégorie d'hyperphosphatémie avec élévation du rapport  $TmPi/DFG$  se caractérise par une concentration normale de PTH (6, 10, 52). Ce sont toutes des maladies en rapport avec des anomalies génétiques induites par des mutations. La calcinose tumorale familiale et le syndrome d'hyperostose hyperphosphatémique se manifestent cliniquement par des calcifications des tissus mous (épaule, genou, hanche) du fait de l'association hyperphosphatémie hyper-(ou normo-) calcémie et augmentation du calcitriol. La phosphaturie et la calciurie sont basses. Ces pathologies rares, qui touchent préférentiellement les jeunes et la race noire, sont des maladies génétiques autosomiques récessives en rapport avec une mutation génétique codant pour le FGF-23 ou le N-acétylgalactosaminytransférase3 (GALNT-3) qui est impliqué dans la synthèse et la stabilité du FGF-23. Dans les deux cas, la concentration plasmatique en FGF-23 intacte et active est basse, alors que sa fraction inactive C-terminale est très élevée. La mutation génétique peut aussi concerner le cofacteur Klotho et le taux plasmatique de FGF-23 sera dans ce cas élevé.

### *Hyperphosphatémies avec $TmPi$ normal et $DFG$ diminué*

Ces hyperphosphatémies acquises sont une des complications métaboliques majeures de l'insuffisance rénale chronique. Plusieurs études rapportent un risque accru de morbi-mortalité chez les insuffisants rénaux chroniques avec anomalies du métabolisme phosphocalcique (65-71).

Dans ces pathologies, les modifications du métabolisme phosphocalcique se caractérisent par une hyperphosphatémie, une hypocalcémie et une faible concentration plasmatique en vitamine D active (25, 72). L'aggravation de l'insuffisance rénale chronique accroît ces anomalies, conduisant à une hyperparathyroïdie secondaire de plus en plus sévère qui explique la symptomatologie clinique. Les signes cliniques sont osseux incluent des fractures dont le risque est multiplié par 4 par rapport à une population contrôle, et une ostéodystrophie généralisée. Ces signes s'associent à des calcifications extraosseuses des tissus mous et vasculaires responsables de coronaropathies et d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique. Initialement, la baisse d'excrétion rénale de phosphate est contrebalancée par une augmentation de synthèse et de sécrétion de FGF-23 qui est secondaire à la baisse de phosphaturie (10, 23). Cette augmentation de FGF-23, en inhibant la 1- $\alpha$ hydroxylase rénale, réduit le taux de calcitriol et donc l'absorption digestive de phosphate. C'est l'ensemble de ces phénomènes qui conduisent *in fine* au développement de l'hyperparathyroïdie secondaire et de l'ostéodystrophie rénale (10, 11, 14, 23, 67, 69, 70, 73, 74). Tant que le  $DFG$  reste  $> 30$  mL/min, la phosphatémie n'augmente pas (4, 20). Lorsque le  $DFG$  diminue en deçà de cette valeur, ces mécanismes de compensation deviennent insuffisants et malgré l'augmentation croissante de FGF-23 plasmatique et son action phosphaturiante, la perte

de masse néphronique aboutit à une hyperphosphatémie. Malgré un régime pauvre en phosphate et une dialyse, la balance phosphorée devient positive. Au cours de l'insuffisance rénale chronique avancée dialysée, l'élévation de FGF-23 va s'accompagner d'une hyperparathyroïdie secondaire réfractaire et résistante à la vitamine D et l'apport de calcium. Il existe une relation entre élévation de FGF-23 plasmatique et sévérité de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique. Plusieurs études ont montré chez les patients dialysés que l'élévation de FGF-23 était un facteur pronostique de mortalité et de survenue de complications cardiovasculaires, même en situation de phosphatémie normale (69-71, 75-77). Les glandes parathyroïdes deviennent hyperplasiques, modification qui pourrait être expliquée par un défaut d'expression du complexe Klotho-FGF-R1c, expliquant la persistance d'une sécrétion de PTH malgré les taux très élevés de FGF-23. Néanmoins, le rôle précis de la FGF-23, de l'hyperphosphatémie, du cofacteur Klotho et de la vitamine D dans la physiopathologie de ces anomalies reste à préciser.

## Traitement

Le traitement des hyperphosphatémies est avant tout étiologique. Le traitement préventif passe par une restriction des apports alimentaires avec un monitoring de la phosphatémie surtout chez l'insuffisant rénal chronique. En cas d'hyperphosphatémie par lyse cellulaire, la prévention fait appel à une hydratation correcte et l'administration d'allopurinol.

Pendant de nombreuses années, le traitement de l'hyperphosphatémie de l'insuffisant rénal chronique a fait appel à la vitamine D ou analogues (Ergocalciférol®, Cholécalférol®) ou médicaments antiparathormone (72, 78). Les chélateurs digestifs du phosphate à base d'aluminium ont été abandonnés du fait de leur toxicité. La supériorité du traitement par les nouveaux chélateurs digestifs appelés « phosphate binders » justifie leur indication actuelle préférentielle (25, 79). Ces chélateurs existent sous plusieurs formes. Les chélateurs calciques sont les plus utilisés sous forme de carbonate de calcium (Os-Cal®, Caltrate®) ou d'acétate de calcium (Phoslo®, Eliphos®) à la dose de 500 à 1200 mg par jour. Ils sont efficaces sur l'hyperphosphatémie, mais leur impact sur la mortalité de ces patients reste à démontrer. Les résines échangeuses d'anions, type sevelamer, ont la même efficacité que les précédents traitements (800 mg/jour). Le carbonate de lanthanum (Fosrenol®) ne contient ni calcium, ni aluminium, mais semble induire plus d'effets secondaires (250 à 1000 mg/jour). Les chélateurs à base de magnésium (Gaviscon®) peuvent aggraver une hypermagnésémie chez ces patients et ne peuvent plus être recommandés de première intention. En résumé, les recommandations de traitement actuel de l'hyperphosphatémie de l'insuffisant rénal chronique préconisent un régime pauvre en phosphate, des chélateurs calciques de phosphate et un apport calcique exogène (200 mg/jour). En cas d'échec thérapeutique, des chélateurs à base de magnésium peuvent représenter une alternative avec monitoring de la magnésémie. Du fait de leur coût élevé et l'absence de preuve d'une efficacité

supérieure, le sevelamer et le lanthanum ne peuvent être préconisés de première intention. Dans tous les cas, l'objectif thérapeutique est d'atteindre un taux plasmatique normale de phosphate.

## Conclusion

Le phosphore joue un rôle majeur dans le maintien de nombreuses fonctions cellulaires, en particulier dans l'apport d'énergie. Il est l'objet d'échanges permanents entre les différents secteurs. Son métabolisme, qui est étroitement lié à celui du calcium, est régulé par de nombreux facteurs. Parmi eux, trois hormones que sont la vitamine D, la parathormone et le *fibroblast growth factor* 23 jouent un rôle majeur en ayant pour cible principalement le tube digestif, l'os et le rein. Cette régulation intégrée conduit à parler d'un véritable axe intestin-os-rein. Les hypophosphatémies, fréquentes en réanimation, ne sont symptomatiques que si elles sont sévères. Les hypophosphatémies par transfert sont les plus fréquentes. Les hypovitaminoses D, en diminuant l'absorption intestinale de phosphate, peuvent entraîner des hypophosphatémies. Les hyperparathyroïdies entraînent aussi des hypophosphatémies par baisse de réabsorption rénale du phosphate. De nombreuses mutations génétiques peuvent être responsables d'hypophosphatémies acquises avec taux de PTH normal. La supplémentation n'est indiquée qu'en cas de signes cliniques, préférentiellement par voie orale. Les hyperphosphatémies peuvent survenir lors de surcharge exogène ou de transferts endogènes. Les hyperphosphatémies secondaires à une baisse d'excrétion rénale sont dues soit à un hypoparathyroïdisme primaire, soit à un pseudo-hypoparathyroïdisme. Certaines mutations génétiques peuvent aussi induire ce trouble qui sera alors associé à un taux normal de parathormone. Mais la cause la plus fréquente d'hyperphosphatémie reste l'insuffisance rénale chronique au cours de laquelle se développe une hyperparathyroïdie secondaire qui nécessite un traitement par régime pauvre en phosphore, l'apport de calcium et de chélateurs de phosphate pour diminuer la morbi-mortalité de ces patients.

## Références

1. Nangaku N, Fukagawa M, Lee DBN, Kurokawa K (1995) Normal and abnormal phosphorus metabolism. In: Arieff AI, DeFronzo RA, eds. Fluid, electrolyte and acid-base disorders. New York, Churchill Livingstone: 493-526
2. Albouy S, Rami L, Grimaud D (2006) Métabolisme phosphocalcique. In: Martin C, Riou B, Vallet B, eds. Physiologie humaine appliquée. Rueil-Malmaison, Arnette : 471-84
3. Pointorero G, Locatelli F, Ritz E (1998) Calcium phosphate and magnesium balance in patients with acute illness. In: Ronco C, Bellomo R, eds. Critical Care Nephrology. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher: 211-23
4. Hruska KA (2002) Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. In: DuBose TD, Hamm LL, eds. Acid-base and electrolyte disorders: a companion to Brenner's and Rector's the kidney. Philadelphia, Saunders: 489-512

5. Yanagawa N, Nakhoul F, Kurokawa K, Lee DBN (1994) Physiology of phosphorus metabolism. In: Narins RG, ed. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte metabolism*. New York, MacGraw Hill: 307-372
6. Prié D, Friedlander G (2010) Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 362: 2399-409
7. Taylor JG, Bushinsky DA (2009) Calcium and phosphorus homeostasis. *Blood Purif* 27: 387-94
8. Gaasbeek A, Meinders AE (2005) Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 118: 1094-101
9. Magyar CE, Friedman PA (2002) Renal regulation of calcium, phosphate and magnesium. In: DuBose TD, Hamm LL, eds. *Acid-base and electrolyte disorders: a companion to Brenner's and Rector's the kidney*. Philadelphia, Saunders: 435-52
10. Lee R, Weber TJ (2010) Disorders of phosphorus homeostasis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17: 561-7
11. Razzaque M, Lanske B (2007) The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol* 194: 1-10
12. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, Levi M, Kempson A, Biber J (1996) Renal brush border membrane Na/Pi-co-transport: Molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int* 49: 1769-73
13. Murer H, Forster I, Hilfiker H *et al.* (1998) Cellular/molecular control of renal Na/Pi-co-transport. *Kidney Int* 65 (suppl): S2-10
14. Prié HD, Urena Torres P, Friedlander G (2009) Fibroblast Growth Factor 23-Klotho: a new axis of phosphate balance. *Med Sci* 25: 489-95
15. Segawa H, Onitsuka A, Furutani J *et al.* (2009) Npt2a and Npt2c in mice play distinct and synergistic roles in inorganic phosphate metabolism and skeletal development. *Am J Physiol Renal Physiol* 297: F671-8
16. Tomoe Y, Segawa H, Shiozawa K *et al.* (2010) Phosphaturic action of fibroblast growth factor 23 in Npt2 null mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F1341-50
17. Biber J (1989) Cellular aspects of proximal tubular phosphate reabsorption. *Kidney Int* 36: 360-5
18. Marks J, Debnam ES, Unwin RJ (2010) Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *Am J Physiol Renal Physiol* 299: F285-96
19. Delanaye P, Krzesinski JM (2005) News about phosphorus metabolism. *Rev Med Liege* 60: 1889-97
20. Walton RJ, Bijvoet OL (1975) Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2: 309-10
21. Ritthaler T, Traebert M, Lötscher M, Biber J, Murer H, Kaissling (1999) Effects of phosphate intake on distribution of type I Na/Pi cotransporter mRNA in rat kidney. *Kidney Int* 55: 976-83
22. Quarles LD (2008) Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 118: 3820-8
23. Nakai K, Komaba H, Fukagawa M (2010) New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *J Nephrol* 23: 619-25
24. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ (2010) Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care* 14: R147
25. Tonelli M, Pannu N, Manns B (2010) Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 362: 1312-24
26. Amanzadeh J, Reilly RF Jr (2006) Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 136-48
27. Cohen J, Kogan A, Sahar G, Lev S, Vidne B, Singer P (2004) Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardiothorac Surg* 26: 306-10

28. Buell JF, Berger AC, Plotkin JS, Kuo PC, Johson LB (1998) The clinical implications of hypophosphatemia following major hepatic resection or cryosurgery. *Arch Surg* 133: 757-61
29. Daily WH, Tonnesen AS, Allen SJ (1990) Hypophosphatemia-incidence, etiology, and prevention in the trauma patient. *Crit Care Med* 18: 1210-4
30. Berger MM, Rothen C, Cavadini C, Chioléro RL (1997) Exsudative mineral losses after serious burns: a clue to the alterations of magnesium and phosphate metabolism. *Am J Clin Nutr* 65: 1473-81
31. Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, Girbes AR (2000) Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med* 28: 2022-5
32. Kruse JA, Al-Douhaji M, Carlson RW (1992) Hypophosphatemia in critically ill patients: incidence and associations. *Crit Care Med* 20: s107
33. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD (2006) Electrolytes disturbances in the intensive care unit. *Semin Dialysis* 19: 496-501
34. Salem RR, Tray K (2005) Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia. *Ann Surg* 241: 343-8
35. Marik PE, Bedigian MK (1996) Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg* 131: 1043-7
36. Ravenscroft AJ, Valentine JM, Knappett PA (1999) Severe hypophosphatemia and insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Anaesthesia* 54: 198
37. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd AE, Eknoyan G (1982) Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 142: 517-20
38. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y (1998) Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med* 104: 40-7
39. Shor R, Halabe A, Rishver S *et al.* (2006) Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci* 36: 67-72
40. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359: 7-20
41. The Renal Replacement Therapy Study Investigators (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361: 1627-38
42. Fall P, Szerlip HM (2010) Continuous renal replacement therapy: cause and treatment of electrolyte complications. *Semin Dial* 23: 581-5
43. Hoffman M, Zemlin AE, Meyer WP, Erasmus RT (2008) Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa. *J Clin Pathol* 61: 1104-7
44. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE (1977) Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 297: 901-3
45. Knochel JP (1980) Hypophosphatemia in the alcoholic. *Arch Intern Med* 140: 613-5
46. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J (1992) Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 92: 458-64
47. Falcone N, Compagnoni A, Meschini C, Perrone C, Nappo A (2004) Central pontine myelinolysis induced by hypophosphatemia following Wernicke's encephalopathy. *Neurol Sci* 24: 407-10
48. Schwartz A, Gurman G, Cohen G *et al.* (2002) Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in the early stages of sepsis. *Eur J Intern Med* 13: 434
49. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y *et al.* (1985) Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 313: 420-4
50. Gravelyn TR, Brophy N, Siegert C, Peters-Golden M (1988) Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med* 84: 870-6
51. Marinella MA (2005) Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med* 20: 155-9



52. Levitchenko E, Schoeber J, Jaeken J (2010) Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 363:
53. Prié D, Ravery V, Boccon-Gibod L, Friedlander G (2001) Frequency of renal phosphate leak among with calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 60: 272-6
54. Kraft MD, Braiche IF, Sacks GS, Kudsk KA (2005) Treatment of electrolytes disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 62: 1663-82
55. Brown KA, Diocerson RN, Morgan LM, Alexander KH, Minard G, Brown RO (2006) A new graduated dosing regimen for phosphorus replacement in patients receiving nutrition support. *J Parenter Enteral Nutr* 30: 209-14
56. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, Boyle WA, Coopersmith CM (2004) Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg* 198: 198-204
57. Charron T, Bernard F, Shrobik Y, Simoneau N, Gagnon N, Leblanc M (2003) Intravenous phosphate in the intensive care unit: more aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med* 29: 1273-8
58. Perreault MM, Ostrop NJ, Tierney mg (1997) Efficacy and safety of intravenous phosphate replacement in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 31: 683-8
59. Rosen GH, Boullata JI, O'Rangers EA, Enow NB, Shin B (1995) Intravenous phosphare repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med* 23: 1204-10
60. Kruse JA, Al-Douhaji M, Carlson RW (1992) Rapid intravenous phosphate replacement in critically ill patients. *Crit Care Med* 20: s107
61. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD *et al.* (2005) Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 520-8
62. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP (2009) Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 87: 1040-4
63. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS *et al.* (2007) Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 167: 879-85
64. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M *et al.* (2009) Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause of cardiovascular mortality. *Circulation* 120: 1784-92
65. Goodman WG (2005) Calcium and phosphorus metabolism in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 89: 631-47
66. London G, Coyne D, Hruska K, Malluche HH, Martin KJ (2010) The new kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) guidelines - expert clinical focus on bone and vascular calcification. *Clin Nephrol* 74: 423-32
67. Spasovski G, Massy Z, Vanholder R (2009) Phosphate metabolism in chronic kidney disease: from pathophysiology to clinical management. *Semin Dial* 22: 357-62
68. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Challan A, Goldsmith D (2009) Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 24: 1506-23
69. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM (2004) Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208-18
70. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakowa T *et al.* (2009) Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 119: 2545-52
71. Parker BD, Schugers LJ, Brandenburg VM *et al.* (2010) The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the heart and soul study. *Ann Intern Med* 152: 640-8



72. Qazi RA, Martin KJ (2010) Vitamin D in kidney disease: pathophysiology and the utility of treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 39: 355-63
73. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W *et al.* (2006) Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int* 69: 1945-53
74. Mason MA, Shepler BM (2010) Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy* 30: 741-8
75. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L *et al.* (2006) Changes in serum calcium, phosphate and PTH, and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 70: 351-7
76. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T *et al.* (2008) Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 359: 584-92
77. Jean G, Terrat JC, Vanel T *et al.* (2009) High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2792-7
78. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD (2011) Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 50-62
79. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF (2009) Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 54: 619-37

# **TROUBLES ACIDOBASIQUES**

<http://coursdemedecine.com>

# Interprétation d'un trouble acidobasique

H. Quintard, J.-C. Orban et C. Ichai

## Introduction

La définition d'un acide ou d'une base a fait l'objet de nombreuses versions selon le contexte. En physiologie, la notion de solution acide ou alcaline repose sur sa capacité de libérer des protons ou au contraire de les consommer. Après avoir abordé les concepts physiopathologiques de l'équilibre acidobasique, les mécanismes impliqués dans sa régulation seront détaillés. L'interprétation d'un trouble acidobasique nécessite une analyse structurée par étapes successives basées sur certains outils biologiques.

## Acide-base : notions fondamentales

### Définitions

Depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle, de nombreuses définitions d'un acide se sont succédé. Toutes sont justes, mais différentes selon le contexte. Ainsi, en cuisine, acide définit un goût. Pour un chimiste, la définition de l'acide repose sur des mouvements d'électrons, alors que le physiologiste prend en compte la production de protons  $H^+$  (1-3). En 1887, Arrhenius définit un acide comme une substance qui produit des ions  $H^+$  en se dissolvant dans l'eau. Une base est au contraire une substance qui se dissocie dans l'eau en donnant des ions hydroxyles  $OH^-$ . La limite de cette définition tient à sa restriction aux solutions aqueuses, excluant les acides (ou alcalins) non aqueux tels que le  $CO_2$ . Un demi-

siècle plus tard, Bronsted et Lowry (1923) proposent une définition proche, un acide étant une substance donneuse de protons et inversement. En se dissociant dans une solution, un acide HA va produire un  $H^+$  et son anion  $A^-$  conjugué. À la même époque, Lewis apporte une vision totalement chimique, permettant d'inclure le  $CO_2$ , en définissant un acide comme un accepteur d'électrons et inversement pour une base.

Toutes ces définitions sont parfaitement appropriées à une approche chimique et adaptées au plasma qui est capable à partir de l'eau plasmatique de générer des protons et des hydroxyls selon la réaction :  $H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$ . Néanmoins, aucune d'entre elles n'est parfaitement adaptée à la vision physiologique. Dans les années 1920, Van Slyke souligne le rôle des électrolytes dans l'équilibre du pH (4). Un acide se voit alors défini comme un donneur de cations ou un accepteur d'anions, et inversement pour une base. C'est cette notion qui sera reprise dans les années 1980 par Stewart pour interpréter un pH (5). Ainsi, il faut distinguer une solution acide pour laquelle la concentration en protons  $[H^+]$  est supérieure à celle en  $[OH^-]$ , de la substance acide qui produit des ions  $H^+$  ou se lie aux ions  $OH^-$ .

Le proton  $H^+$  n'existe en réalité pas tel que mais combiné à un cation. Sa concentration dans les liquides physiologiques est extrêmement faible. Cependant, du fait de sa petite taille, il procure une grande capacité de charge électrique. En se liant à des protéines, il modifie leur structure et donc leur activité (exemple les enzymes). Le pH n'est qu'une expression logarithmique de la concentration de la solution en  $[H^+]$ . La relation mathématique entre les deux s'exprime par la formule :

$$pH = \log_{10} (1/[H^+]) \text{ ou } [H^+] = 10^{-pH}$$

Ainsi, de faibles modifications de pH permettent d'exprimer de grandes variations de  $[H^+]$ .

## Relations pH, acide et base

Le pH d'une solution exprime *in fine* un potentiel chimique de protons, témoin du gain ou de la perte d'hydrogène. Pour des raisons pratiques, la concentration en  $[H^+]$  d'une solution est toujours exprimée par le pH. En effet, il est aisé de mesurer directement le pH (mesure d'une différence de potentiel électrique) grâce à un appareil, le « pH-mètre ». Mathématiquement, le pH est le rapport entre un acide non dissocié (AH) et sa forme dissociée en sel d'anion ( $A^-$ ), le degré de dissociation étant déterminé par la constante de dissociation  $K_a$  :  $K_a = ([H^+] \cdot [A^-])/[HA]$ . Exprimé en pH, le formule devient :  $pH = pK_a + \log_{10} ([A^-]/[AH])$  (1-3, 6-8). Appliqué au plasma, en considérant le système bicarbonate-acide carbonique, on obtient la fameuse équation d'Henderson-Hasselbalch :

$$pH = 6,10 + \log_{10} ([HCO_3^-]/[\alpha PCO_2])$$

6,10 étant le  $pK_a$  plasmatique,  $\alpha$  le coefficient de solubilité du  $CO_2$ ,  $PCO_2$  le reflet de l'acide carbonique selon  $H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$  spontanée anhydrase carbonique.

Cependant, tous les acides plasmatiques peuvent exprimer le pH selon cette équation, en tenant compte de leur propre contrainte de dissociation (tableau I).

**Tableau I** – Principaux acides plasmatiques et leur constante de dissociation pKa.

| Acides plasmatiques            | pKa     |
|--------------------------------|---------|
| <i>Acides forts</i>            |         |
| Lactate                        | 3,7-3,9 |
| Sulfate                        | 0,3-2,0 |
| Pyruvate                       | 2,3-2,5 |
| Acétoacétate                   | 3,6     |
| Bétagydroxybutyrate            | 4,3     |
| Succinate                      | 5,2-5,6 |
| Citrate                        | 1,7-6,4 |
| Ammoniaque ( $\text{NH}_4^+$ ) | 9,2-9,3 |
| <i>Acides faibles</i>          |         |
| Bicarbonate                    | 6,0-6,4 |
| Phosphate                      | 6,7-6,8 |
| Albuminate                     | 7,6     |

## Différents concepts physiopathologiques de l'équilibre acide-base

### Concept d'Henderson-Hasselbalch

Proche de la définition de Bronsted et Lowry, les deux physiologistes Henderson et Hasselbalch ont focalisé leur théorie sur le rôle quasi exclusif du bicarbonate plasmatique et sa relation avec les acides forts au niveau plasmatique. Dans cette approche, les variations de pH plasmatique sont la conséquence de variations des bicarbonates plasmatiques (trouble métabolique) ou de la  $\text{PaCO}_2$  (trouble respiratoire) (6-12). C'est cette théorie qui a dominé pendant toute la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Bien que mathématiquement exacte, l'équation d'Henderson-Hasselbalch omet de nombreux paramètres impliqués dans l'équilibre acide-base :

- la présence de tampons non volatils non bicarbonates tels que albumine, globuline, phosphore ou citrate ;
- l'implication des acides faibles (albuminate, phosphate) ;
- la dépendance mathématique entre bicarbonates-acide carbonique et  $\text{PCO}_2$ .

## Base excess (BE) de Siggaard-Andersen

Dans les années 1950, Siggaard-Andersen propose une évaluation plus pragmatique et globale des troubles acidobasiques (TAB). C'est ainsi que naît le concept de BE qui se définit comme la quantité d'acide (ou de base) forte (en mEq/L) nécessaire pour ramener à un pH à 7,40 un sang oxygéné et maintenu à 37 °C en présence d'une  $\text{PCO}_2$  à 40 mmHg (3, 13-16). Si le pH plasmatique est égal à 7,40 avec une  $\text{PaCO}_2$  à 40 mmHg, le BE sera égal à 0. Par rapport à l'équation d'Henderson-Hasselbalch, le BE s'affranchit des variations de  $\text{PCO}_2$ . Il permet donc une bonne évaluation globale de la charge acide ou alcaline du plasma car il tient compte de tous les tampons non volatils extracellulaires. Grâce à des nomogrammes, le BE est directement calculé par les machines à gaz du sang (4). Malgré ces avantages et sa simplicité, le BE présente également des limites (2). Il reste une mesure *in vitro* qui ne tient pas compte :

- des modifications de  $\text{PaCO}_2$  induites physiologiquement par un TAB métabolique ;
- de la continuité entre le secteur vasculaire et le secteur interstitiel dont le pouvoir tampon est moindre, ce qui surestime le BE. Pour s'affranchir de ce problème, il est possible de calculer le standard BE (SBE) qui prend en compte une concentration en hémoglobine de 5 g/L, concentration théorique qu'aurait l'hémoglobine si elle se distribuait dans le même volume que le bicarbonate.

Malgré ces ajustements, le SBE reste une mesure globale qui ne permet pas de distinguer les variations des acides forts de celles des acides faibles. Il procure une idée globale de l'acidité (ou alcalinité) du sang sans discriminer la cause initiale du trouble de sa compensation.

## Concept de Stewart

À la fin des années 1970, Stewart revient sur une approche physicochimique proche de celle d'Arrhenius et de Von Slyke. Dans ce concept, les variations de pH sont la conséquence des variations du degré de dissociation de la solution. Ainsi, une substance est acide car elle augmente la dissociation de l'eau (en augmentant la production d' $\text{H}^+$  ou sa liaison aux ions  $\text{OH}^-$ ) et inversement pour une base (5, 8, 17-21). Au niveau plasmatique, la dissociation de l'eau donc la concentration en  $\text{H}^+$  obéit au respect simultané de trois principes physicochimiques :

- le principe de l'électroneutralité selon lequel l'ensemble des charges positives est égal à celui des charges négatives ;
- la loi de conservation de masse selon laquelle toute substance en solution aqueuse reste constante. Ainsi, pour un acide faible  $[\text{HA}] + [\text{A}^-] = [\text{Atot}]$  ;
- l'équilibre de dissociation électrochimique. Le degré de dissociation des molécules en solution aqueuse dépend de la constante de dissociation  $K$ . Pour les ions forts, le  $\text{pK}$  est éloigné du pH, de sorte que l'ion est quasi complètement dissocié. Ainsi, le lactate anion fort contenu dans le plasma

se trouve donc presque exclusivement sous forme dissociée et la forme acide lactique est quasi virtuelle. Les ions faibles dont le pK est proche du pH voient leur degré de dissociation variable selon le pH : plus le pH s'éloigne du pK, plus la forme dissociée sera importante. Dans tous les cas, le pH est calculé selon l'équation  $\text{pH} = \text{pKa} + \log_{10} ([\text{A}^-]/[\text{Atot}] - [\text{A}^-])$ .

Dans cette optique, les variations de pH plasmatique ne peuvent être induites que par une variation de l'une (ou plusieurs) des trois variables indépendantes suivantes (17, 22-24) :

- la différence de charge entre tous les cations et anions forts plasmatiques classiquement appelée *strong ion difference* ou SID ;
- la  $\text{PaCO}_2$ , variable capitale puisqu'il s'agit du seul système tampon ouvert *via* la ventilation ;
- la masse totale des acides faibles appelée Atot.

Du fait de leur dépendance mathématique, les variations de bicarbonates ne sont pas une cause possible de modification du pH, mais une simple conséquence de modifications d'une (ou plusieurs) des trois variables indépendantes précédemment citées. Les ions forts peuvent être produits ou éliminés, mais les ions faibles  $\text{H}^+$  et  $\text{OH}^-$  sont générés ou consommés en fonction du degré de dissociation de l'eau plasmatique. Une augmentation de  $[\text{Cl}^-]$  accroît la dissociation de l'eau plasmatique et donc génère des ions  $[\text{H}^+]$  ; à l'inverse une augmentation de  $[\text{Na}^+]$  diminue la dissociation de l'eau plasmatique et se lie aux ions  $[\text{H}^+]$ .

## Équilibre acide-base dans l'organisme

### Régulation du pH : notions générales

La charge acide de l'organisme la plus importante est issue du  $\text{CO}_2$  (acide carbonique) qui correspond à une charge de 15 à 20 000 mEq/jour. La production de lactate est d'environ 1 500 mEq/jour qui sera normalement métabolisé en bicarbonate et finalement aboutira à une charge acide en  $\text{CO}_2$  d'environ 4 500 mEq/jour. La charge en acides fixes non volatils qui provient principalement du métabolisme protidique produit 100 à 150 mEq/jour. L'ensemble aboutit à une production d'ions  $[\text{H}^+]$  de 15 à 25 000 mEq/jour. La stabilité du pH est obtenue grâce à des systèmes de régulation dont la nature, le délai de mise en route et l'efficacité sont variables. Les systèmes tampons sont des couples de molécules non dissociées/dissociées capables de capter ou relarguer des protons dans un système clos. Ce sont les variations du degré de dissociation qui vont donc minimiser les variations de pH. Ces tampons sont dits volatils s'ils sont éliminés par le poumon ( $\text{CO}_2$ ), non volatils s'ils sont excrétés par le rein. Leur efficacité est d'autant plus grande qu'il s'agit d'acides faibles/et de leurs sels d'anions ionisés (comme par exemple le couple  $\text{HCO}_3^-/\text{H}^+/\text{H}_2\text{CO}_3$ ).

et que leur pK est proche du pH. Leur nature et leur concentration varient selon les organes et leur localisation (2, 6, 8, 22, 25). Alors que le bicarbonate/CO<sub>2</sub> représente le système tampon essentiel en système ouvert, en système clos ce sont les acides faibles qui permettent à 93 % de réguler le pH. Ceci explique qu'en cas de TAB métabolique, la régulation se fasse très rapidement grâce à des modifications de ventilation. En revanche, lorsque le TAB est initié par des anomalies ventilatoires, les tampons non volatils acides faibles (protéines) sont la première ligne de régulation mise en route très rapidement, en attendant d'être complétée plus lentement par l'excrétion rénale des ions forts. Par ailleurs, il est important de souligner que la réaction H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O n'est pas spontanée, mais catalysée par l'enzyme anhydrase carbonique dont l'activité dépend des tissus (et cellules) et de leur environnement.

### Régulation du pH plasmatique et du secteur interstitiel

Le tampon extracellulaire (interstitiel et plasmatique) majeur est le tampon bicarbonate/acide carbonique. À pH 7,40 (40 nanomoles d'H<sup>+</sup>), pour 1 mmol d'acide carbonique (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), il existe 6 800 mmol de bicarbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) et 340 mmol de CO<sub>2</sub>. Ainsi, dans des valeurs physiologiques, le rapport HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/CO<sub>2</sub> doit être maintenu aux alentours de 20/1. Malgré un pKa peu favorable (6,1), ce tampon est primordial car il est le seul système ouvert permettant une réelle élimination du CO<sub>2</sub> par le poumon. Les autres tampons plasmatiques non volatils sont aussi des acides faibles comme les protéines et le phosphore dont le pKa est de 6,8. Les globules rouges possèdent un système tampon particulier qui est celui de l'hémoglobine/hémoglobinate dont le pKa est de 6,8 (tableau II).

**Tableau II** – Relation mathématique entre le pH et les tampons plasmatiques.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pH = pKa + log <sub>10</sub> [anion A <sup>-</sup> /acide AH]                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Plasma</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Acide fort</i><br>pH = 3,9 + log <sub>10</sub> [lactate/acide lactique]                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Acides faibles</i><br>pH = 6,10 + log <sub>10</sub> [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> /(0,03 × PaCO <sub>2</sub> )]<br>pH = 7,60 + log <sub>10</sub> [albuminate <sup>-</sup> /albumine]<br>pH = 6,80 + log <sub>10</sub> [HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> /HPO <sub>4</sub> <sup>-</sup> ]<br>pH = 6,80 + log <sub>10</sub> [protéinate <sup>-</sup> /protéine] |
| <b>Globules rouges</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| pH = 6,80 + log <sub>10</sub> [hémoglobinate <sup>-</sup> /hémoglobine]                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Ka = constante de dissociation plasmatique

Le pH du secteur interstitiel est équivalent à celui du plasma, mais il se caractérise par sa pauvreté en protéines donc en acides faibles. En dehors des protéines, ces deux liquides voient leur composition électrolytique donc en ions



forts très proche grâce aux échanges passifs à travers la membrane capillaire (tableau III).

**Tableau III** – Équilibre acide-base et composition électrolytique des principaux secteurs de l'organisme.

|                                       | Secteur extracellulaire |                      | Globules rouges | Secteur intracellulaire |
|---------------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------|-------------------------|
|                                       | Plasma artériel         | Secteur interstitiel |                 |                         |
| pH                                    | 7,40                    | 7,40                 | 7,20            | 7                       |
| H <sup>+</sup> (nEq/L)                | 41                      | 42                   | 64              | 100                     |
| OH <sup>-</sup> (μEq/L)               | 1,1                     | 1,1                  | 0,69            | 0,43                    |
| PCO <sub>2</sub> (mmHg)               | 40                      | 50                   | 40              | 50                      |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L) | 25                      | 31                   | 15              | 46                      |
| Na <sup>+</sup> (mEq/L)               | 143                     | 137                  | 19              | 10                      |
| K <sup>+</sup> (mEq/L)                | 4                       | 3                    | 9,5             | 155                     |
| Mg <sup>++</sup> (mEq/L)              | 2                       | 2                    | 5               | 10                      |
| Ca <sup>++</sup> (mEq/L)              | 1                       | 1                    | –               | –                       |
| Cl <sup>-</sup> (mEq/L)               | 107                     | 111                  | 10              | 10                      |
| Atot (mEq/L)                          | 20                      | –                    | 60              | 200                     |
| SID (mEq/L)                           | 42                      | 31                   | 57              | 130                     |

Atot : masse totale des acides faibles plasmatiques ; SID : *strong ion difference*.

## Régulation du pH intracellulaire

Le pH intracellulaire varie selon les cellules de 6,2 à 7,2 (2, 6, 8, 25). Au sein même de la cellule, il varie aussi selon les structures, allant de 8 pour les mitochondries à 5 pour les lysosomes. Le pH intracellulaire module de nombreux processus intracellulaires tels que réactions enzymatiques, régulation du potentiel énergétique (ATP/ADP), activité des pompes ou des canaux. La régulation de ce pH est donc capitale pour maintenir le volume cellulaire et maintenir les molécules sous forme ionisée. Les protéines représentent le système tampon essentiel du cytoplasme cellulaire. Il en est de même pour le bicarbonate. Du fait de sa forte diffusibilité transmembranaire, le CO<sub>2</sub> produit par la cellule est en permanence évacué vers le secteur extracellulaire, puis dans les poumons, évitant l'acidose intracellulaire. En revanche, toute augmentation du CO<sub>2</sub> dans le secteur extracellulaire (par exemple par acidose respiratoire) peut induire une acidose intracellulaire par pénétration passive de CO<sub>2</sub>. La régulation du pH intracellulaire repose également sur des modifications du SID intracellulaire, secondaires à des mouvements transmembranaires des ions forts. Ceux-ci sont réalisés par des systèmes de cotransports, ou d'échangeurs activés par des pompes ou à travers des canaux.

## Régulation du pH de l'organisme et échanges entre secteurs

Indépendamment des systèmes tampons, plusieurs organes sont impliqués dans la régulation de l'équilibre acide-base plasmatique (fig. 1). Le poumon joue un rôle fondamental en éliminant de façon quasi instantanée l'acide volatil  $\text{CO}_2$ . Cette élimination ( $\text{VCO}_2$ ) dépend de trois paramètres que sont le  $\text{CO}_2$  produit, la ventilation alvéolaire (VA) et le débit cardiaque (Qc): ( $\text{VCO}_2$ ) =  $\text{VA} \times (\text{k} \times \text{PaCO}_2)$ , k étant le facteur de conversion de pression en volume. Normalement, le  $\text{CO}_2$  produit est égal à  $\text{VCO}_2$  pour maintenir la  $\text{VCO}_2$  aux alentours de 40 mmHg. Cet équilibre peut être rompu en cas de modification de la ventilation ou du débit cardiaque:  $\text{VCO}_2$  augmente et  $\text{PaCO}_2$  diminue si VA et/ou le Qc augmentent, et inversement. Comme le  $\text{CO}_2$  est extrêmement diffusible à travers les membranes, il est aisé de comprendre l'impact majeur et immédiat de modifications respiratoires aiguës sur le pH plasmatique (mais aussi de tout l'organisme).

Le rein intervient dans la régulation acide-base du plasma *via* la détermination des concentrations plasmatiques des ions forts (1, 2, 8, 12, 25, 27). C'est l'excrétion-réabsorption de chlore qui est le mécanisme principal de régulation. En cas d'acidose par baisse du SID, le rein va filtrer et excréter du  $\text{Cl}^-$ , conduisant à une baisse du SID/pH urinaires et une remontée du SID/pH plasmatiques, et inversement. Du fait de son implication dans le maintien du volume extracellulaire, le  $\text{Na}^+$  n'est pas l'ion fort de choix de régulation acidobasique par le rein. La classique acidité titrable longtemps considérée comme une élimination de protons dans les urines n'est en fait que le reflet d'une excrétion urinaire d'anions forts plus importante que celle des cations forts. Les classiques tampons urinaires – urée et phosphates – ne jouent qu'un rôle négligeable dans la régulation du pH plasmatique. Leur concentration élevée dans les urines contribue à augmenter celle des protons, mais du fait de leur très faible concentration plasmatique, leur variation ne peut pas avoir d'effet notable sur le SID et donc le pH plasmatique. Enfin, l'excrétion d'ammoniaque ( $\text{NH}_4^+$ ) issue de la glutamine est couplée à celle du  $\text{Cl}^-$ , d'où l'effet alcalinisant. Le foie (et accessoirement le muscle) intervient indirectement en modulant différentes voies métaboliques (28-30). Il a un effet acidifiant en produisant du  $\text{CO}_2$  issu de l'oxydation des lipides et des glucides. Le métabolisme des acides organiques – tels que corps cétoniques, lactate ou citrate – aboutit à la production de bicarbonate de sodium, ce qui engendre *in fine* une augmentation du SID et donc du pH. Le métabolisme des acides aminés peut aboutir à la production d'urée ou de glutamine. La glutamine est le substrat nécessaire à la formation de  $\text{NH}_4^+$  au niveau rénal.

Le tube digestif est également fortement impliqué dans l'équilibre acide-base de l'organisme, en éliminant ou réabsorbant de grandes quantités d'ions forts dans les liquides digestifs. Selon la zone de tube digestif considérée, les effets sont variables (2). Au niveau de l'estomac, le  $\text{Cl}^-$  plasmatique est sécrété dans le liquide gastrique, mais de nouveau réabsorbé au niveau du grêle, aboutissant

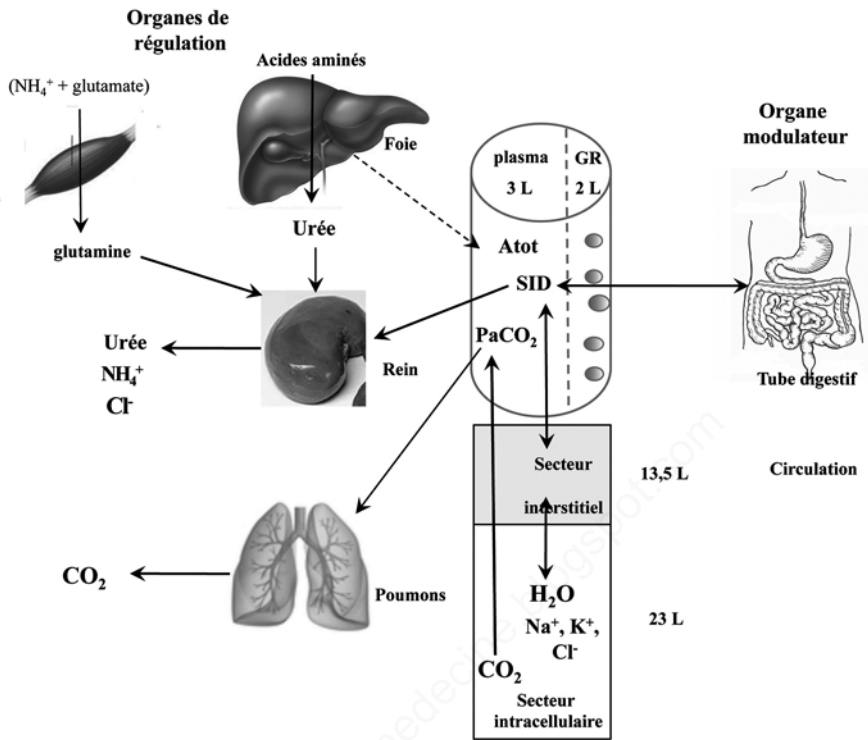


**Fig. 1** – Paramètres et organes principaux impliqués dans l'équilibre acidobasique de l'ensemble de l'organisme.

La valeur de pH est différente selon les organes : 7,40 dans le secteur extracellulaire (plasma et interstitiel), 7,20 au niveau des globules rouges (GR), et 7,0 dans le secteur intracellulaire. Chacun d'entre eux possède des moyens pour réguler immédiatement leur pH grâce aux systèmes tampons. Tous ces secteurs sont étroitement liés du fait d'échanges transmembranaires permanents. La régulation du pH plasmatique fait intervenir essentiellement trois organes. Le poumon joue un rôle essentiel dans l'équilibre acidobasique en régulant la  $PCO_2$  (élimination ou rétention via la ventilation alvéolaire). Ce paramètre est capital car du fait de sa haute capacité de diffusion, il intervient *in fine* dans la régulation de l'équilibre acidobasique de l'ensemble des secteurs de l'organisme. Le rein joue un rôle fondamental dans la régulation de l'équilibre acidobasique de l'organisme en faisant varier le SID. Il intervient aussi sur l'élimination d'urée provenant du foie (et plus accessoirement de la glutamine provenant du muscle). Les modifications de concentrations en albumine issue d'une synthèse par le foie influencent peu le pH plasmatique. La répartition très différente d'eau au sein des différents secteurs explique que les modifications des paramètres impliqués dans le pH ont un impact variable selon les secteurs : le secteur intracellulaire représente environ 23 litres, alors que le secteur interstitiel 13 litres et le secteur plasmatique 3 litres.

SID : *strong ion difference*; Atot : masse totale des acides faibles plasmatiques.

à un échange neutre pour le pH. Néanmoins, en cas de vomissements importants, la perte chlorée persiste et va induire une élévation du SID donc du pH plasmatique, c'est-à-dire une alcalose métabolique. L'intestin grêle est un lieu majeur de réabsorption de  $Na^+$  et  $Cl^-$ . Le côlon est essentiellement impliqué dans l'élimination de  $Na^+$  et  $K^+$  dans les selles, ce qui diminue le SID plasmatique. De ce fait, les diarrhées importantes augmentent ce phénomène et sont responsables d'une acidose métabolique.

## Au total

Le pH intracellulaire est plus acide que le pH plasmatique. Au sein même de la cellule, le pH varie selon la structure et la localisation. Ces différences sont la conséquence de contenus différents en ions forts et en tampons non volatils tels que les acides faibles (protéines) (tableau III). Seul le pH plasmatique est utilisé en pratique clinique, car il est le seul directement mesurable par un pH-mètre. L'approche de l'équilibre acide-base de l'ensemble de l'organisme par le seul pH plasmatique est donc une approche très sommaire, mais reste la seule possible. Du fait d'échanges ioniques permanents entre les différents secteurs, toute modification de contenu en ions forts ou en tampons de l'un d'entre eux peut avoir un impact sur l'équilibre acidobasique des autres. Le pH plasmatique dépend du SID, de la  $\text{PaCO}_2$  et des Atot. Le poumon régule fortement et rapidement le pH plasmatique *via* le tampon volatil  $\text{CO}_2$ . Comme le  $\text{CO}_2$  est hautement diffusible à travers les membranes cellulaires, le poumon intervient également fortement dans la régulation du pH intracellulaire. Le rein agit plus lentement en modifiant les concentrations d'ions forts et donc le SID (fig. 1). Ceci explique l'impact immédiat et profond des modifications respiratoires aiguës sur le pH plasmatique, mais aussi interstitiel et intracellulaire, alors que les modifications de pH induites par des troubles respiratoires chroniques laissent le temps au rein de jouer son rôle de régulation. À l'inverse, les troubles acidobasiques métaboliques secondaires à des variations du SID plasmatique ou des Atot entraînent une modification immédiate de la ventilation alvéolaire, permettant une adaptation du  $\text{CO}_2$  plasmatique ; c'est la réponse ventilatoire classique. Enfin, le tube digestif peut aussi moduler le pH plasmatique en modifiant le SID plasmatique et induire des troubles acidobasiques dans certaines pathologies digestives. Le foie se positionne aussi comme un organe modulateur, faisant varier la production de  $\text{CO}_2$  par le métabolisme des glucides et des lipides, et celle de la glutamine et de l'urée par le métabolisme des acides aminés. Son influence sur les acides faibles (production d'albumine) reste accessoire (fig. 1)

## Quels sont les outils nécessaires à l'interprétation d'un trouble acidobasique ?

Le diagnostic d'un TAB ne peut pas se passer d'un interrogatoire pour reconstituer l'histoire du patient et de l'examen clinique du patient. Mais les données biologiques sont indispensables et doivent être issues de la mesure des gaz du sang et du ionogramme sanguin réalisés simultanément au niveau artériel (tableau IV).

**Tableau IV** – Les outils du diagnostic d'un trouble acidobasique (valeurs normales).

| Paramètres mesurés                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Outils de base                                                                                                                                                                             | Outils complémentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gaz du sang artériels :<br>– pH ( $7,40 \pm 2$ )<br>– $\text{PaCO}_2$ ( $40 \pm 4$ mmHg)<br>– $\text{HCO}_3^-$ calculés ( $24 \pm 2$ mmol/L)                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ionogramme sanguin :<br>– $\text{CO}_2$ total ( $26 \pm 2$ mmol/L)<br>– $\text{Na}^+$ ( $140 \pm 2$ mmol/L); $\text{K}^+$ ( $3,5 \pm 0,5$ mmol/L)<br>– $\text{Cl}^-$ ( $105 \pm 2$ mmol/L) | – Phosphore ( $0,8\text{-}1,2$ mmol/L)<br>– Albumine ( $40$ g/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                            | – pH urinaire, osmolarité urinaire<br>– Ionogramme urinaire ( $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Cl}^-$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Paramètres calculés                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| – $\text{TA} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 2$ mEq/L<br><br>– $\text{TA corrigé} = \text{TA calculé} + 0,25 \times (40 - \text{albumine mesurée [g/L]})$          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Base excess</i> (<math>0</math> mEq/L)</li> <li>• <i>Standard base excess</i> (<math>0</math> mEq/L)</li> <li>– <math>\text{SIDa} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}) - (\text{Cl}^- + \text{lactate}^-) = 40 \pm 2</math> mEq/L</li> <li>– <math>\text{SIDe} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{albumine (g/L)} \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631)] + \text{phosphore (mEq/L)} \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469) = 40 \pm 2</math> mEq/L</li> <li>– <math>\text{SIG} = \text{SIDa} - \text{SIDe} = 2 \pm 2</math> mEq/L</li> </ul> |

TA = trou anionique plasmatique; SIDa = différence apparente en ions forts (*apparent strong ion difference*); SIDe = différence effective en ions forts (*effective strong ion difference*); SIG = *strong ion gap*.

## Gaz du sang (10, 11, 21, 22, 31)

La gazométrie artérielle n'est nécessaire qu'en présence de signes cliniques ou biologiques d'appel. Le prélèvement doit éviter douleur et anxiété qui peuvent être causes d'hyperventilation (6, 32). Il faut éliminer les bulles d'air et verrouiller immédiatement l'embout de la seringue. La mesure doit être faite le plus rapidement possible (mise dans de la glace en cas de délai pour diminuer le métabolisme des cellules sanguines). La mesure du pH sanguin est faite de façon fiable par une électrode de verre, alors que celle de la  $\text{PaCO}_2$ , réalisée par microélectrode, peut comporter jusqu'à 10 % de marge d'erreur en pratique quotidienne. Sa valeur normale se situe entre 38 et 42 mmHg. La gazométrie donne aussi accès aux bicarbonates calculés ( $\text{HCO}_3^-$ ) à partir de l'équation d'Henderson-Hasselbalch, c'est-à-dire du pH et de la  $\text{PaCO}_2$  mesurés par les appareils d'analyse des gaz du sang. Sa valeur normale est de  $24 \pm 2$  mmHg. Les BE et SBE sont aussi fournis par calcul à partir des autres paramètres.

## Ionogramme sanguin (10, 11, 21, 22, 31)

Il doit être pratiqué sur sang artériel prélevé au même moment que celui de la gazométrie (6, 19, 20, 32). Il fournit les paramètres suivants.

### **CO<sub>2</sub> total artériel (CO<sub>2</sub>T)**

La mesure exclusive d'HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dans le sang est techniquement impossible du fait de sa labilité et sa transformation permanente en acide carbonique ou CO<sub>2</sub>. Ainsi, la mesure des « bicarbonates » dans le sang est celle du CO<sub>2</sub> total qui correspond à la somme des concentrations en bicarbonates réels (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), en acide carbonique (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et en CO<sub>2</sub> dissous. Sa valeur normale est légèrement supérieure à celle calculée avec les gaz du sang à 26 ± 2 mmHg.

### **Chlorémie**

Le chlore est le principal anion fort plasmatique. Il est donc un élément essentiel du diagnostic étiologique des TAB. Cependant, la chlorémie peut varier de façon indépendante d'un TAB dans certaines dysnatrémies (33, 34). Dans cette dernière situation, les variations de chlorémie sont proportionnelles à celles de la natrémie et sont mises en évidence par le calcul du rapport Cl/Na normalement = 0,75 ou celui de la chlorémie corrigée par la formule Cl corr = Cl mesurée × 140/Na = 105 mEq/L.

### **Kaliémie**

Ce n'est pas à proprement parler un élément du diagnostic des TAB, mais il est plutôt utile à établir la cause du trouble (35). La kaliémie n'évolue pas toujours de façon inverse au pH (36). Les acidoses induites par l'accumulation d'acides organiques n'entraînent pas d'hyperkaliémie, car la libre pénétration intracellulaire de l'anion organique s'accompagne d'une entrée concomitante de protons, ce qui permet le maintien de l'électroneutralité indépendamment des mouvements transmembranaires de K<sup>+</sup>. La présence d'une hyperkaliémie dans ces situations doit faire rechercher une autre cause que l'acidose : insulino-pénie, insuffisance rénale ou hyperglycémie. Dans les acidoses hyperchlorémiques, la non-pénétration de chlore dans les cellules impose une sortie de potassium du secteur intra- vers le secteur extracellulaire pour respecter l'électroneutralité. Les acidoses respiratoires n'induisent pas non plus de modifications de kaliémie (37). Enfin, l'hypokaliémie est souvent associée à l'alcalose hypochlorémique.

## **Natrémie**

Le sodium est le cation fort le plus important du secteur plasmatique. La natrémie est donc un paramètre nécessaire au diagnostic d'un TAB abordé par le concept de Stewart. Elle est également indispensable au calcul du trou anionique plasmatique (*cf. infra*).

## **Albumine et phosphore**

L'albumine et le phosphore, principaux acides faibles plasmatiques, représentent respectivement environ 78 % et 20 % de ces charges négatives. Selon le modèle de Stewart, une élévation d'un de ces paramètres (3<sup>e</sup> variable indépendante) entraîne une acidose métabolique et inversement (21, 26, 38). Ainsi, Fencl *et al.* (21) ont montré qu'à pH = 7,40, les protéinates représentent une charge négative de 12 mEq/L.

## **Autres paramètres**

Le calcium, le magnésium, ainsi que le lactate, sont des ions forts qui entrent dans le calcul du SID. Leur dosage, bien que non routinier, doit toujours être réalisé (au même titre que l'albumine) chez des malades complexes de réanimation avec des TAB sévères.

## **Paramètres urinaires (10, 11, 21, 22, 31)**

### **pH urinaire**

Il reflète le degré d'acidification des urines en l'absence de problèmes infectieux (39). C'est essentiellement un outil du diagnostic étiologique de certaines acidoses métaboliques, et un paramètre de surveillance de l'efficacité du traitement de certaines alcaloses métaboliques.

### **Électrolytes urinaires**

La mesure de la concentration urinaire de sodium, potassium et chlore, est le principal élément utile à l'évaluation de la réponse rénale à un TAB déterminé. Elle oriente le diagnostic étiologique.

Toutes ces mesures peuvent se faire sur un échantillon d'urine : c'est le « spot urinaire » (39). Néanmoins, l'interprétation des résultats doit être prudente, surtout en cas de traitement préalable par diurétique ou d'apports hydrosodés. Dans tous les cas, il est nécessaire de le réaliser avant d'introduire un traitement qui peut modifier les résultats.

Calculs

Trou anionique plasmatique (6, 10, 11, 21, 31, 32, 40, 41)

Le trou anionique (TA) est basé sur le principe de l'électroneutralité du plasma selon lequel la somme des charges positives (cations) est égale à la somme des charges négatives (anions). Le TA n'est qu'un artifice de calcul, car le dosage usuel des ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$  méconnaît les autres ions qui assurent eux aussi l'électroneutralité: cations indosés tels que  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  et anions indosés tels que protéinates, sulfates, phosphates et autres acides organiques (fig. 2). Le TA, reflet des anions indosés, peut être calculé au lit du patient selon la formule (10, 11, 21, 31, 32, 41):

$$\text{TA (mEq/L)} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 2 \text{ mEq/L}$$

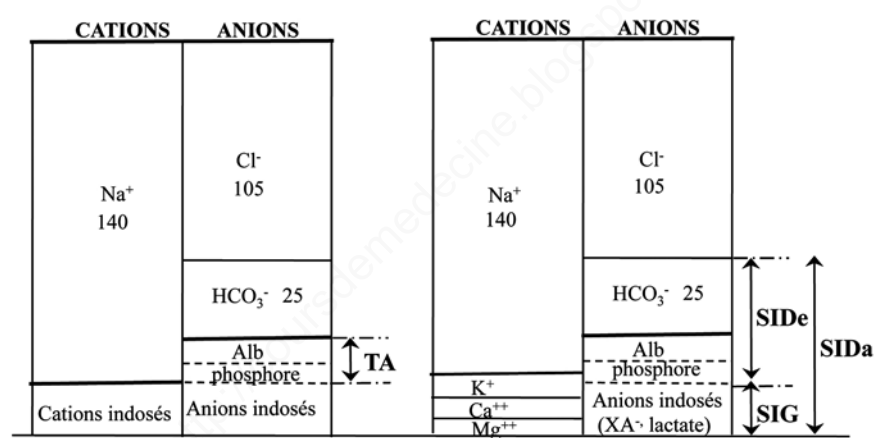


**Fig. 2** – Représentation des charges positives et négatives dans le plasma permettant le calcul du trou anionique plasmatique (TA), du *strong ion difference* apparent (SIDa), du *strong ion difference* effectif (SDe) et du *strong ion gap* (SIG).  
Les cations indosés comprennent principalement le  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$  ; Le SID est toujours positif, normalement égal à  $40 \pm 4 \text{ mEq/L}$ . La différence entre SIDa et SDe qui est le SIG est normalement égale  $2 \pm 2 \text{ mEq/L}$  et s'élève en cas d'accumulation d'anions. Le trou anionique est constitué d'anions forts indosés mais aussi d'acides organiques faibles, c'est-à-dire albuminate et phosphate. Ce TA est normalement égal à  $12 \pm 2 \text{ mEq/L}$ ; il est augmenté en cas d'accumulation plasmatique acides organiques (lactate, corps cétoniques).  
Alb: albuminate, Ph: phosphates.

Ce paramètre est largement utilisé dans l'approche classique d'Henderson-Hasselbalch comme marqueur des acidoses métaboliques. On distingue ainsi les acidoses métaboliques à TA élevé (ou organiques) des acidoses métaboliques à TA normal hyperchlorémiques (minérales) (fig. 3). Le TA connaît cependant des limites d'interprétation (8, 9, 26, 38, 40-44). L'hypoalbuminémie, présente chez 50 % des patients de réanimation, est la cause la plus fréquente de diminution du TA. Ainsi, pour un pH constant, une baisse de 10 g/L



d'albumine, induit une baisse du TA d'environ 2,5 mEq/L. Pour s'affranchir de cette erreur, Figge *et al.* (38) ont proposé de corriger la valeur du TA en tenant compte de l'albuminémie selon la formule :

$$\begin{aligned} & \text{TA corrigé (mEq/L)} \\ &= \text{TA calculé} + 0,25 \times (\text{albumine normale} - \text{albumine mesurée (g/L)}) \\ &= \text{TA calculé} + 0,25 (40 - \text{albumine mesurée}) \end{aligned}$$

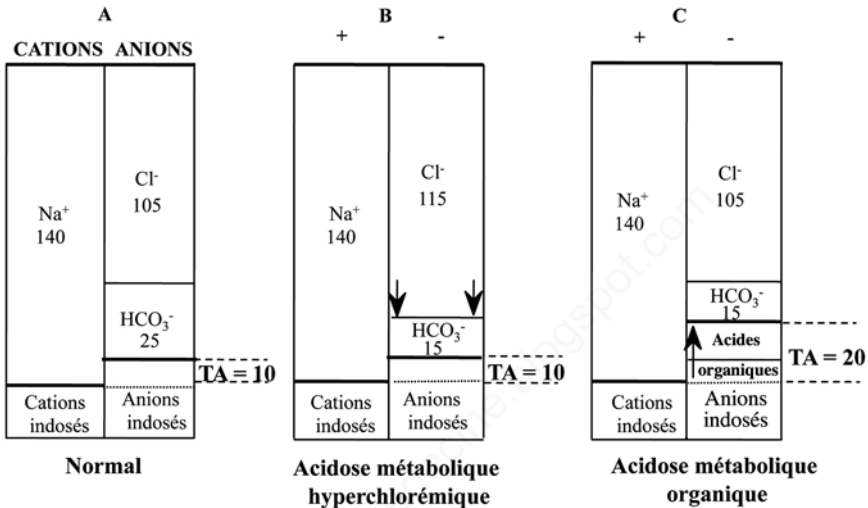


**Fig. 3** – Représentation schématique des deux grandes catégories d'acidoses métaboliques selon Henderson-Hasselbalch.

**A :** Normalement, le trou anionique plasmatique (TA) correspond à la différence entre la somme des indosés anioniques et des indosés cationiques. **B :** Dans les acidoses métaboliques minérales, chaque HCl en excès libère un ion H<sup>+</sup> tamponné par un ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et un Cl<sup>-</sup> ; le TA est donc normal. **C :** Dans les acidoses métaboliques organiques, chaque acide organique en excès libère un ion H<sup>+</sup> tamponné par un ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et un sel d'acide<sup>+</sup> qui est un anion ; le TA est donc élevé > 12 mmol/L.

Néanmoins, cette correction ne suffit pas toujours à s'affranchir des limites diagnostiques du TA (42, 45). Toute variation de natrémie qui n'est pas associée à une variation de chlorémie de même amplitude peut également modifier le TA indépendamment de variation de concentrations d'acides organiques.

### **Base excès (BE), standard base excess (SBE)** (6, 10, 11, 21, 31, 32, 40, 41)

Le BE se calcule en prenant en considération le bicarbonate, tampon principal du secteur extracellulaire, et de l'hémoglobine, tampon des globules rouges (tableau IV). Il est le plus souvent donné avec les gaz du sang grâce à la formule :

$$\begin{aligned} \text{SBE} : & [(\text{HCO}_3^-) - 24,4 + (2,3 \times \text{Hb} + 7,7) \times (\text{pH} - 7,4)] \times 1 \\ & - 0,023 \times \text{Hb} \text{ (mEq/L)} \\ & \text{Hb exprimée en mmol/L} \end{aligned}$$

Le SBE s'affranchit de l'hémoglobine du patient selon la formule :

$$\text{SBE (mEq/L)} = 0,9287 \times [((\text{HCO}_3^-) - 24 + 14,83 \times (\text{pH} - 7,4))]$$

### **Strong ion difference** (5, 9, 14, 17, 19-21, 24, 26, 46, 47)

Le *strong ion difference* ou SID peut être calculé de différentes façons. En tenant compte du respect de l'électroneutralité, le SID effectif (SIDE) correspond à la somme de l'ion bicarbonate et des deux principaux anions faibles plasmatiques que sont l'albuminate et le phosphate (fig. 2):  $\text{SIDE (mEq/L)} = \text{HCO}_3^- + \text{albuminate} + \text{phosphate}$ . La concentration en  $\text{HCO}_3^-$  est calculée dans les gaz du sang à partir de l'équation d'Henderson-Hasselbalch. La concentration en albuminate et en phosphate (Atot) peut se calculer à partir de leur pH et leur pK respectifs. Ces données permettent au final de calculer le SIDE selon la formule (2, 5, 17, 22, 47) :

$$\begin{aligned} \text{SIDE (mEq/L)} &= [\text{HCO}_3^-] + [\text{albumine (g/L)} \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631)] \\ &+ [\text{phosphore (mEq/L)} \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)] = 40 \pm 2 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

L'utilisation pratique de cette formule reste limitée et le calcul du SID apparent (SIDa) semble plus facile et accessible au lit du patient :

$$\begin{aligned} \text{SIDa (mEq/L)} &= [\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}] - [\text{Cl}^- + \text{lactate}^-] \\ &= 40 \pm 2 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

Cependant, les valeurs normales chez un sujet sain ont des fourchettes assez larges qui peuvent conduire à des extrêmes du SID de 35 à 54 mEq/L (21, 24, 46). Une diminution du SID traduit une acidose en rapport avec la présence d'acides forts en excès ou la diminution de cations normalement présents ( $\text{Na}^+$ ) et inversement (48).

### **Strong ion gap** (5, 17, 21, 26, 43, 49)

Les anions forts indosés appelés  $\text{XA}^-$  peuvent être quantifiés par le calcul du *strong ion gap* ou SIG, différence entre tous les cations et anions indosés, selon la formule :  $\text{SIG (mEq/L)} = \text{SIDa} - \text{SIDE}$ . Normalement, ce SIG devrait être égal à 0, mais les cations et anions forts présents en faible concentration et qui ne sont pas pris en considération dans le SIDa conduisent à retrouver un SIG légèrement positif.

## **Définition et classification physiopathologique des troubles acidobasiques**

### **Identification et classification des troubles acidobasiques**

Tous les outils biologiques nécessaires à l'établissement du diagnostic d'un déséquilibre acidobasique sont résumés dans le tableau IV. L'identification d'un TAB passe par quatre étapes successives qui sont résumées dans la figure 4 (7, 10, 11, 19, 20, 22, 32).

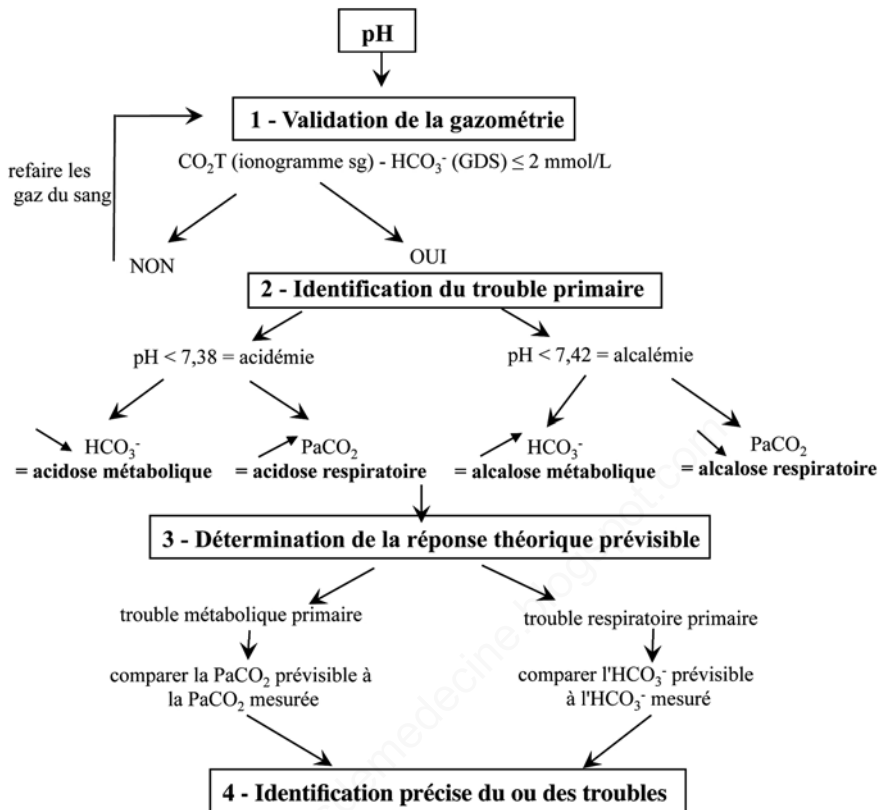


Fig. 4 – Identification précise du ou des troubles.

### Validation de la gazométrie

La gazométrie artérielle ne peut être interprétée que si les bicarbonates calculés ( $\text{HCO}_3^-$ ) à partir de la gazométrie ne diffèrent pas de plus de 2-3 mmol/L des bicarbonates mesurés ( $\text{CO}_2\text{T}$ ) sur le ionogramme sanguin (19, 20). Une discordance entre ces deux valeurs traduit le plus souvent une erreur technique et impose de répéter les mesures.

### Identification du trouble acidobasique primaire

Au sens strict du terme, il convient de distinguer acidémie (alcalémie) d'acidose (alcalose). L'acidémie se définit par une valeur de  $\text{pH} < 7,38$  et l'alcalémie par une valeur de  $\text{pH} > 7,42$  (6, 19, 20). L'acidose se définit comme un processus physiopathologique aboutissant à une augmentation de la concentration en protons plasmatiques et inversement. Ces définitions se rapportent donc au processus causal et n'impliquent pas obligatoirement une modification de  $\text{pH}$  dans le même sens. Néanmoins, en pratique courante, acidémie (alcalémie) et

acidose (alcalose) sont confondues. Un trouble métabolique primaire se traduit par une variation des bicarbonates plasmatiques, alors qu'un trouble respiratoire est induit par une variation première de la  $\text{PaCO}_2$ .

### Évaluation de la réponse prévisible au trouble primaire

Face à toute variation acidobasique primitive, il existe des mécanismes de régulation capables d'atténuer les modifications du pH, sans toutefois jamais pouvoir totalement les normaliser. Cette réponse est hautement reproductible à partir de modèles statistiques qui sont déterminés selon une droite de régression (6, 25, 31). En cas de trouble métabolique primitif, la réponse prévisible est une réponse respiratoire rapide qui se traduit par une variation de la  $\text{PaCO}_2$ . Face à un trouble respiratoire primitif, la réponse prévisible est une réponse rénale. Son délai de mise en route est plus lent (au minimum 12 heures) et son importance dépend de la rapidité d'installation du trouble respiratoire. On distingue ainsi les TAB respiratoires aigus des chroniques. Les réponses théoriques prévisibles se caractérisent finalement par leur nature, leur délai de mise en route et leur limite (tableau V) (20). L'existence d'un pH normal associé à une  $\text{PaCO}_2$  et/ou des bicarbonates plasmatiques anormaux traduit la présence de deux ou trois troubles associés.

**Tableau V** – Caractéristiques des réponses théoriques prévisibles aux troubles acidobasiques (TAB) primitifs.

| TAB primitif                            | Degré de réponse                                                              | Délai      | Limites                             |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|
| <b>Troubles métaboliques</b>            |                                                                               |            |                                     |
| Acidose ( $\downarrow \text{HCO}_3^-$ ) | $\downarrow \text{PaCO}_2 = 1,3 \times \downarrow \text{HCO}_3^-$             | 12 à 24 h  | $\text{PaCO}_2 = 10 \text{ mmHg}$   |
| Alcalose ( $\uparrow \text{HCO}_3^-$ )  | $\uparrow \text{PaCO}_2 = 0,6 \times \text{HCO}_3^-$                          | 24 à 36 h  | $\text{PaCO}_2 = 55 \text{ mmHg}$   |
| <b>Troubles respiratoires</b>           |                                                                               |            |                                     |
| Acidose ( $\uparrow \text{PaCO}_2$ )    |                                                                               |            |                                     |
| – aiguë                                 | $\uparrow 10 \text{ mmHg PaCO}_2$<br>$= \uparrow 1 \text{ mEq/L HCO}_3^-$     | 5 à 10 min | $\text{HCO}_3^- = 30 \text{ mEq/L}$ |
| – chronique                             | $\uparrow 10 \text{ mmHg PaCO}_2$<br>$= \uparrow 3,5 \text{ mEq/L HCO}_3^-$   | 72 à 96 h  | $\text{HCO}_3^- = 45 \text{ mEq/L}$ |
| Alcalose ( $\downarrow \text{PaCO}_2$ ) |                                                                               |            |                                     |
| – aiguë                                 | $\downarrow 10 \text{ mmHg PaCO}_2$<br>$= \downarrow 2 \text{ mEq/L HCO}_3^-$ | 5 à 10 min | $\text{HCO}_3^- = 18 \text{ mEq/L}$ |
| – chronique                             | $\downarrow 10 \text{ mmHg PaCO}_2$<br>$= \downarrow 5 \text{ mEq/L HCO}_3^-$ | 48 à 72 h  | $\text{HCO}_3^- = 14 \text{ mEq/L}$ |

## **Détermination précise du ou des troubles**

Un trouble métabolique (respiratoire) simple se caractérise par une variation des bicarbonates plasmatiques (une variation de la  $\text{PaCO}_2$ ) sans autre perturbation associée, c'est-à-dire avec une réponse respiratoire (rénale) théorique prévisible qui correspond à celle mesurée dans le sang du patient. Un trouble mixte (appelé complexe dans la littérature anglo-saxonne) correspond à l'association d'une perturbation métabolique et respiratoire allant dans le même sens. Un trouble complexe correspond à l'association de deux ou trois troubles simples qui ne vont pas tous dans le même sens. Comme les variations de  $\text{PaCO}_2$  par la ventilation représentent les seules causes de TAB respiratoires, il ne peut y avoir qu'un seul trouble respiratoire à la fois. De ce fait, les TAB les plus complexes ne peuvent associer au maximum que trois perturbations : acidose et alcalose métaboliques associées à un seul trouble respiratoire (acidose ou alcalose). Le diagnostic de trouble métabolique complexe repose sur la comparaison de variation du bicarbonate à celle du chlore et du TA ou du SID (19, 20, 51-53).

## **Physiopathologie des TAB**

### **Troubles métaboliques** (12, 19, 20, 32, 54, 55)

Selon l'approche classique d'Henderson-Hasselbalch, c'est la baisse des bicarbonates plasmatiques induite par l'accumulation d'ions  $\text{H}^+$  qui génère la baisse du pH. Ces modifications peuvent résulter d'une accumulation d'acides organiques (lactate, corps cétoniques) ou de chlore (acidose minérale) ou d'une perte de bicarbonates (digestive ou rénale) (6, 10, 11). Dans le concept de Stewart, l'acidose métabolique résulte d'un déplacement du degré de dissociation de l'eau plasmatique vers la droite, ce qui entraîne une augmentation de concentration d'ions  $\text{H}^+$  dans le sang. Ce mouvement peut être généré par une baisse du SID ou une augmentation de concentration des acides faibles (Atot). La baisse du SID peut être la résultante d'une hyperchlorémie, d'une accumulation d'anions forts (lactate, corps cétoniques ou autres anions indosés  $\text{XA}^-$ ), ou d'une diminution des cations forts (surtout le  $\text{Na}^+$ ) (2, 3, 5, 7, 8, 12, 47, 56-58). Dans ce dernier cas, la dilution plasmatique du sodium s'accompagne d'une dilution proportionnelle du chlore, qui aboutit à une baisse plus marquée en valeur absolue du sodium que du chlore et donc au final à une baisse du SID. Le même raisonnement peut être appliqué aux alcaloses métaboliques en sens inverse.

### **Troubles respiratoires** (12, 19, 20, 32, 54, 55, 59)

Que l'on se base sur l'approche d'Henderson-Hasselbalch ou de Stewart, la  $\text{PaCO}_2$  est la variable déterminante des troubles respiratoires.

## Diagnostic des troubles acidobasiques

### *Acidoses métaboliques*

Dans tous les cas, le diagnostic d'acidose métabolique repose sur l'association baisse du pH, des bicarbonates plasmatiques et de la  $\text{PaCO}_2$  qui correspond à la réponse respiratoire prévisible et qui tend à ramener le pH vers les valeurs normales (19, 20, 60, 61). Cependant, pour les acidoses métaboliques graves, l'ampleur de la réponse respiratoire a des limites : en deçà d'un pH à 6,90, la  $\text{PaCO}_2$  ne s'abaisse plus mais a tendance à remonter.

#### *Selon l'approche d'Henderson-Hasselbalch*

C'est la baisse des bicarbonates plasmatiques, induite par l'accumulation d'ions  $\text{H}^+$ , qui est la cause de la baisse du pH. Il est alors classique d'orienter le diagnostic par le calcul du trou anionique plasmatique (TA) (6, 8, 10, 11, 31, 40). Le TA est basé sur le principe de l'électroneutralité du plasma selon lequel la somme des charges positives (cations) est égale à la somme des charges négatives (anions) (fig. 2). Il permet de détecter les anions indosés tels que sulfates, phosphates et autres acides organiques qui ne font pas partie des dosages usuels du ionogramme sanguin. On distingue ainsi les acidoses métaboliques à TA élevé (ou organiques) des acidoses métaboliques à TA normal hyperchlorémiques (ou minérales) (fig. 3). Le TA connaît cependant des limites d'interprétation, principalement en rapport avec des variations de son constituant principal, l'albumine (8, 9, 26, 38, 40, 41, 62). Ainsi, l'hypoalbuminémie est la cause la plus fréquente de diminution du TA. Pour un pH constant, une baisse de 10 g/L d'albumine, induit une baisse du TA d'environ 2,5 mEq/L. Le TA corrigé peut minimiser cette erreur (38). La chlorémie doit être interprétée avec les variations de sodium en s'aidant du calcul du rapport chlorémie/natrémie ou de la chlorémie corrigée (33, 34).

#### *Selon l'approche de Stewart*

La baisse du pH peut être secondaire à une diminution du SID et/ou une élévation des acides faibles, qui induira une baisse des bicarbonates plasmatiques, signe d'accompagnement obligatoire pour respecter l'électroneutralité plasmatique (5, 9, 19-21, 24, 46, 47, 55). Ainsi, une diminution du SID traduit une acidose en rapport avec la présence d'acides forts organiques ou minéral ( $\text{Cl}^-$ ) en excès ou la diminution de cations normalement présents ( $\text{Na}^+$ ) et inversement (2, 8, 17, 48, 59). Les anions forts indosés peuvent être quantifiés ainsi par le calcul du SIG (5, 21, 24, 43, 49, 53). La valeur pronostique du SID par rapport à celle du TA reste controversée (5, 18, 43, 46, 49, 50, 60, 63).

## **Alcaloses métaboliques**

Dans tous les cas, l'alcalose métabolique se caractérise par une élévation du pH, des bicarbonates plasmatiques et de la  $\text{PaCO}_2$  qui correspond à la réponse respiratoire prévisible et tend à ramener le pH vers les valeurs normales (6, 8, 10, 11, 64-66). La réponse ventilatoire est cependant autolimitée par l'hypoxémie qu'elle induit.

### *Selon Henderson-Hasselbalch*

C'est l'élévation des bicarbonates plasmatiques qui est la cause première de l'élévation du pH. Dans les alcaloses hypochlorémiques, le mécanisme de l'alcalose fait appel à une perte en protons non volatils, d'origine digestive le plus souvent ou rénale. Ces pertes s'associent à une perte concomitante de chlore, d'où l'existence de l'hypochlorémie et sont souvent associées à une perte en potassium qui explique l'hypokaliémie. Enfin, l'alcalose métabolique chlorosensible peut résulter d'une surcharge en bicarbonates (le plus souvent d'origine iatrogène). Les alcaloses métaboliques chlororésistantes sont dues à une réabsorption rénale de bicarbonates.

### *Dans le concept de Stewart*

L'alcalose métabolique chlorosensible est induite par une baisse plus importante de chlore que de sodium, ce qui augmente le SID et conduit à augmenter le pH. Les pertes en chlore proviennent soit de pertes digestives, soit de pertes rénales. L'alcalose métabolique peut également résulter d'une élévation du sodium, le plus souvent d'origine exogène iatrogène (apport de bicarbonate de sodium), qui aboutit aussi à une élévation du SID (8, 22). Les alcaloses dites de contraction relèvent du même mécanisme, c'est-à-dire une élévation du SID secondaire à une élévation de la natrémie. Les alcaloses chlororésistantes sont dues à une réabsorption rénale de sodium qui augmente le SID. Enfin, l'augmentation du pH peut résulter de la baisse des acides faibles, principalement une hypoalbuminémie.

## **Au total**

Le tableau VI résume la classification et causes des TAB selon le concept d'Henderson-Hasselbalch et de Stewart. Il est important de souligner que les TAB induits par les dysnatrémies ne sont pas identifiés par l'approche classique d'Henderson-Hasselbalch.

**Tableau VI** – Classification des principaux troubles acidobasiques (TAB) primaires selon les concepts d’Henderson-Hasselbalch et de Stewart.

|                                        | TAB métaboliques                                                         |                               | TAB respiratoires |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| <b>Concept d'Henderson-Hasselbalch</b> |                                                                          |                               |                   |
|                                        | pH                                                                       | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | PaCO <sub>2</sub> |
| - Acidose                              | ↓<br>- Trou anionique élevé<br>- Hyperchlorémie                          | ↓                             | ↑                 |
| - Alcalose                             | ↑                                                                        | ↑                             | ↓                 |
| <b>Concept de Stewart</b>              |                                                                          |                               |                   |
|                                        | SID                                                                      | Atot                          | PaCO <sub>2</sub> |
| - Acidose                              | ↓<br>- hyperchlorémie ↑<br>- hyponatrémie<br>- ↑ XA <sup>-</sup> (± SIG) | ↑<br>albuminate<br>phosphate  | ↑                 |
| - Alcalose                             | ↑<br>- hypochlorémie ↓<br>- hypernatrémie                                | ↓<br>albuminate               | ↓                 |

SID : *strong ion difference* ; Atot = acides faibles totaux ; XA<sup>-</sup> = acides forts indosés ; SIG = *strong ion gap*

## Conclusion

Le pH d’une solution exprime son degré d’acidité (ou d’alcalinité). Au sein de l’organisme, il est variable selon les organes et les structures. Seul le pH plasmatique est facilement accessible en clinique grâce à sa mesure par un pH-mètre. Il est finement régulé grâce à des systèmes tampons et à l’élimination (ou la rétention) du CO<sub>2</sub> par le poumon et des électrolytes par le rein.

L’approche classique d’Henderson-Hasselbalch, fondée sur l’analyse des valeurs de pH, PaCO<sub>2</sub>, bicarbonates et TA, permet souvent de définir la nature d’un TAB. C’est celle qui reste en pratique la plus facile à appliquer au lit du malade.

L’approche de Stewart est fondée sur l’analyse de trois variables indépendantes que sont la PaCO<sub>2</sub>, le SID et la mesure des acides faibles Atot (albuminate et phosphate). Elle reste plus difficile à mettre en pratique courante et nécessite un apprentissage et une réflexion plus approfondie. Cependant, chez les malades complexes de réanimation, elle apporte une analyse beaucoup plus précise des TAB. Elle est particulièrement utile en cas d’hypoalbuminémie et d’hypernatrémie qui induisent une alcalose métabolique. Ce trouble, ignoré par l’approche classique, peut cacher ou minimiser la gravité d’une éventuelle acidose métabolique, et donc conduire à des erreurs diagnostiques et thérapeutiques. Dans ces cas-là, il est indispensable de doser la lactatémie, l’albuminémie, ainsi que tous les autres paramètres utiles au calcul du SID.



## Références

1. Hasan A (2009) Handbook of blood gas/acid-base interpretation. London, Springer Verlag: 361 p
2. Kellum J, Elbers PWG (2009) Stewart's textbook of acid-base. USA, Lulu.com: 501 p
3. Story DA (2004) Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Crit Care* 8: 253-8
4. Siggaard-Andersen O (1977) The Van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest* 37 (Suppl): 15-20
5. Stewart PA (1978) Independent and dependent variables of acid-base control. *Resp Physiol* 33: 9-26
6. Narins RG, Kupin W, Faber MD, Goodkin DA, Dunfee DP (1995) Pathophysiology, classification, and therapy of acid-base disturbances. In: Arieff AI, DeFronzo RA, eds. *Fluid, electrolyte and acid-base disorders*. New York, Churchill Livingstone: 105-98
7. Spital A, Garella S (1998) Pathophysiology of metabolic acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher: 327-44
8. Madger S (1998) Pathophysiology of metabolic acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher: 279-96
9. Corey HE (2005) Bench-to-bedside review: fundamental principles of acid-base physiology. *Crit Care* 9: 184-92
10. Adroque H, Madias NE (1998) Medical progress: management of life-threatening acid-base disorders: first of two parts. *N Engl J Med* 338: 26-34
11. Gluck SL (1998) Acid-base. *Lancet* 352: 474-9
12. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H (2003) Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 7: R41-6
13. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N (1995) Base excess or buffer base (strong ion difference) as a measure of non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand* 39 (Suppl 107): 123-8
14. Schlichtig R (1997) [Base excess] vs [strong ion difference]: which is more helpful? *Adv Exp Med Biol* 411: 91-5
15. Kofstad J (2001) Base excess: a historical review- has the calculation of base excess been more standardised the last 20 years? *Clin Chim Acta* 307: 193-5
16. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R (2004) Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencel-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *Br J Anaesth* 92: 54-60
17. Gunnerson KJ, Kellum JA (2003) Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millenium? *Curr Opin Crit Care* 9: 468-73
18. Kaplan LJ, Frangos S (2005) Clinical review: acid-base abnormalities in the intensive care unit. *Crit Care* 9: 198-203
19. Quintard H, Hubert S, Ichai C (2007) Qu'apporte le modèle de Stewart à l'interprétation des troubles de l'équilibre acide-base? *Ann Fr Anesth Réanim* 26: 423-33
20. Ichai C, Massa H, Hubert S (2006) Troubles de l'équilibre acidobasique chez l'adulte. *Encycl Med Chir (Paris-France). Anesthésie-Réanimation* 36-860-A-50, 17 p
21. Fencel V, Leith DE (1993) Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 91: 1-16
22. Kellum JA (2000) Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 4: 6-14
23. Story DA, Poustie S, Bellomo R (2001) Quantitative physical chemistry analysis of acid-base disorders in critically ill patients. *Anaesthesia* 56: 530-535
24. Gunnerson K (2005) Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit. Part I - Epidemiology. *Crit Care* 9: 508-515

25. Leblanc M, Kellum JA (1998) Biochemical and biophysical principles of hydrogen ion regulation. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher: 261-77
26. Figge J, Rossing TH, Fencel V (1991) The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 117: 453-67
27. Soriano JR (2002) Renal tubular acidosis; the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 13: 2160-68
28. Cohen RD (1995) The liver and acid-base regulation. In: Arieff AI, DeFronzo F, eds. *Fluid, electrolyte and acid-base disorders* (2<sup>nd</sup> ed). New York, Churchill Livingstone: 777-90
29. Atkinson DE, Camien MN (1982) The role of urea synthesis in the removal of metabolic bicarbonate and the regulation of blood pH. *Curr Top Cell Regul* 21: 261-302
30. Haussinger D, Gerok W (1985) Hepatic urea synthesis and pH regulation: role of CO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, pH and the activity of carbonic anhydrase. *Eur J Biochem* 152: 381-6
31. Kraut JA, Madias NE (2001) Approach to patients with acid-base disorders. *Respir Care* 46: 392-403
32. Narins RG (1994) Acid-base disorders: definitions and introductory concepts. In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG, eds. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (5<sup>th</sup> ed). New York, MacGraw Hill: 755-67
33. Funk GC, Doberer D, Heinze G, Madi C, Holzinger U, Schneeweiss B (2004) Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critically illness. *Anaesthesia* 59: 1111-5
34. Durward A, Skellett S, Mayer A, Taylor D, Tibby SM, Murdoch IA (2001) The value of chloride:sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 27: 223-54
35. Wiseman AC, Linas S (2005) Disorders of potassium and acid-base balance. *Am J Kidney Dis* 45:941-9
36. Perez G, Oster J, Vaamonde D (1983) Serum potassium concentration in acidemic state. *Nephron* 27: 233-43
37. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, Zettle R, Halperin ML (1988) The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 11: 220-4
38. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V (1998) Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26: 1807-10
39. Fumeaux Z, Stoermann-Chopard C (2005) Le spot urinaire: utilité et pièges à éviter. *Rev Med Suisse* 1: 557-61
40. Reilly RF, Anderson RJ (1998) Interpreting the anion gap. *Crit Care Med* 26: 1771-2
41. Moe OW, Fuster D (2003) Clinical acid-base pathophysiology: disorders of plasma anion gap. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 17: 559-74
42. Gabow PA (1985) Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 27: 472-8
43. Story DA, Poustie S, Bellomo R (2002) Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion gap, base deficit, and strong ion gap. *Anesthesia* 57: 1109-14
44. Emmett M (2006) Anion-gap interpretation: the old and the new. *Nat Clin Pract* 2: 4-8
45. Dinh CH, Grandinetti A, Joffe A *et al.* (2006) Correcting the anion gap for hypoalbuminemia does not improve detection of hyperlactatemia. *Emerg Med J* 23: 627-32
46. Wilkes P (1998) Hypoproteinemia, strong ion difference and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol* 84: 1740-8
47. Kellum JA (2007) Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 35: 2630-6
48. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R (2006) Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? *Anesth Analg* 103: 144-8
49. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR (1995) Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 10: 51-5
50. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P *et al.* (2002) The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 28: 864-9

51. Emmett M, Narins RG. Mixed acid-base disorders (1994) In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG, eds. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5th ed). New York, MacGraw Hill: 991-1007
52. Adroge HJ, Madias NE. Mixed acid-base disorders (1995) In: Jacobson HR, Striker GE, Klarh S, eds. The principles and practice of nephrology (2<sup>nd</sup> ed). St Louis, Mosby-Year Book: 953-62
53. Fall PJ (2000) A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. Postgrad Med 107: 75-82
54. Fencil V, Jabor A, Kazda A, Figge J (2000) Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Resp Crit Care Med 162: 2246-51
55. Sinker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED (2002) Acid-base physiology: the «traditional» and the «modern» approaches. Anaesthesia 57: 348-56
56. Story DA, Tosolini A, Bellomo R, Leblanc M, Bragantini L, Ronco C (2005) Plasma acid-base changes in chronic renal failure: a Stewart analysis. Int J Artif Organs 28: 961-5
57. Constable PD (2003) Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis. Anesth Analg 96: 919-22
58. Ichai C, Levraut J (2003) Hyperchloremic metabolic acidosis and fluid resuscitation. Crit Care & Shock 6: 31-9
59. Gattinoni L, Lissoni A (1998) Pathophysiology and diagnosis of respiratory acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R, eds. Critical Care Nephrology. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher: 297-311
60. Gauthier PM, Szerlip HM (2002) Metabolic acidosis in the intensive care unit. Crit Care Clin 18: 289-308
61. Narins RG, Krishna GG, Yeel J, Ikemiyashiro D, Schmidt RJ (1994) The metabolic acidosis. In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG, eds. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5<sup>th</sup> ed). New York, MacGraw Hill: 769-825
62. Levraut J, Bounatirou T, Ichai C, Ciaï JF, Jambou P, Grimaud D (1997) Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate level in critically ill patients. Intensive Care Med 23: 417-22
63. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S *et al.* (2003) Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? Crit Care Med 31: 2131-4
64. Galla JH (1995) Metabolic alkalosis. In: Arieff AI, DeFronzo F, eds. Fluid, electrolyte and acid-base disorders (2<sup>nd</sup> ed). New York, Churchill Livingstone: 199-221
65. Sabatini S (1996) The cellular basis of metabolic alkalosis. Kidney Int 49: 906-17
66. Ichai C, Verdier JF, Grimaud D (1997) Les alcaloses. In: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, ed. Conférence d'actualisation. Paris, Elsevier: 499-521

# Acidoses : diagnostic et traitement

H. Quintard, C. Ichai

## Introduction

L'acidose se caractérise par une baisse du pH plasmatique. Dans un premier chapitre, nous développerons les principes physiopathologiques expliquant la survenue d'une acidose. Les signes cliniques de l'acidose n'ont aucune spécificité et c'est le contexte, associé aux données biologiques, qui permet d'affirmer le diagnostic positif. Il faut distinguer les acidoses métaboliques des acidoses respiratoires dont les causes sont bien différentes. Le traitement des acidoses sera abordé dans le dernier chapitre.

## Physiopathologie des acidoses

Au sens strict du terme, la baisse du pH plasmatique ( $< 7,38 \pm 2$ ) est une acidémie. L'acidose définit un processus physiopathologique qui augmente la concentration en protons  $H^+$  plasmatique (ou baisse du pH) (1–4). En effet, il peut exister un trouble acidobasique complexe associant une acidose et une alcalose, la valeur de pH résultant dépendant de l'importance de chaque trouble. De façon pratique, les deux termes acidémie et acidose sont confondus et l'on parle d'acidose.

La physiopathologie des acidoses métaboliques diffère selon le concept considéré. Dans l'approche traditionnelle d'Henderson-Hasselbalch, la baisse du pH est la conséquence d'une accumulation de protons plasmatiques issus d'un acide minéral ou organiques, ou d'une perte des bicarbonates plasmatiques (5). Le concept de Stewart qui considère tous les paramètres impliqués dans

l'équilibre acidobasique et pas seulement les bicarbonates, attribue la baisse du pH plasmatique à une dissociation accrue de l'eau plasmatique qui augmente la concentration plasmatique de protons selon la relation :  $\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{OH}^-$ . Deux paramètres indépendants et majeurs peuvent avoir un impact sur cette dissociation et donc sur le pH plasmatique : le *strong ion difference* ou SID qui est la différence en cations et anions forts, et la masse en acides faibles (cf. chapitre interprétation troubles acidobasiques). Toute baisse du SID plasmatique, qu'elle résulte d'une diminution des cations forts ( $\text{Na}^+$ ) ou d'une augmentation des anions forts ( $\text{Cl}^-$ , lactate $^-$ , corps cétoniques $^-$ ), induit une baisse du pH et des bicarbonates plasmatiques. Toute élévation des acides faibles (albuminate) aura les mêmes conséquences (5-7). Au final, quel que soit le mécanisme, l'acidose métabolique se caractérise par un pH et des bicarbonates plasmatiques bas et obéit mathématiquement à l'équation d'Henderson-Hasselbalch :  $\text{pH} = 6,10 + \log [\text{HCO}_3^-]/0,03 \times \text{PaCO}_2$  (6,1 étant la constante pKa de demi-dissociation plasmatique du bicarbonate, 0,03 étant le coefficient de solubilité du  $\text{CO}_2$ ). La réponse ventilatoire (autrement appelée compensation) consiste en une hyperventilation destinée à augmenter l'élimination de  $\text{CO}_2$  pour atténuer la baisse du pH plasmatique. Si l'acidose métabolique est simple (seul trouble), l'intensité de cette réponse ventilatoire peut être calculée : c'est la  $\text{PaCO}_2$  prévisible (tableau I). Mais cette seule réponse respiratoire ne peut en aucun cas normaliser totalement le pH plasmatique.

Quel que soit le concept physiopathologique, l'acidose respiratoire résulte d'une élévation de la  $\text{PaCO}_2$  (5-8). La production endogène quotidienne normale de  $\text{CO}_2$  est de 15 à 20 000 mEq/j, issue principalement du métabolisme protidique. C'est le poumon principalement qui l'élimine (anion volatil). Ainsi, le maintien constant de  $\text{PaCO}_2$  nécessite une ventilation alvéolaire efficace, mais aussi une circulation suffisante. Il est important de distinguer les acidoses respiratoires aiguës des chroniques qui se manifestent différemment sur le plan clinique, biologique et étiologique. En cas d'acidose respiratoire aiguë, la réponse rénale est faible car elle n'a pas le temps de s'installer correctement : toute augmentation de 10 mmHg de  $\text{PaCO}_2$  induit une élévation de 1 mEq/L de  $\text{HCO}_3^-$  (tableau I). Dans les acidoses respiratoires chroniques, la réponse rénale est plus complète et l'augmentation de 10 mmHg de  $\text{PaCO}_2$  induit une élévation de 3,5 mEq/L de  $\text{HCO}_3^-$  (tableau I). Souvent, cette augmentation de bicarbonates plasmatiques s'accompagne d'une élimination simultanée de chlore dans les urines qui entraîne une alcalose : c'est la fameuse alcalose métabolique des acidoses respiratoires chroniques. Dans tous les cas, la seule réponse rénale prévisible ne peut en aucun cas totalement corriger la baisse du pH plasmatique. L'existence d'un pH plasmatique normal associé à une  $\text{PaCO}_2$  et/ou des  $\text{HCO}_3^-$  anormaux doit faire évoquer un trouble acidobasique complexe (association de deux ou trois troubles).

**Tableau I** – Caractéristiques des réponses théoriques prévisibles aux acidoses métaboliques et respiratoires simples.

| TAB primitif                            | Degré de réponse                                                                         | Délai      | Limites                                  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------|
| <b>Troubles métaboliques</b>            |                                                                                          |            |                                          |
| Acidose ( $\downarrow \text{HCO}_3^-$ ) | $\downarrow \text{PaCO}_2 = 1,3 \times \downarrow \text{HCO}_3^-$                        | 12 à 24 h  | $\text{PaCO}_2 = 10 \text{ mmHg}$        |
| <b>Troubles respiratoires</b>           |                                                                                          |            |                                          |
| Acidose ( $\uparrow \text{PaCO}_2$ )    |                                                                                          |            |                                          |
| – aiguë                                 | $10 \text{ mmHg PaCO}_2 = \uparrow 1 \text{ mEq.l}^{-1} \text{ HCO}_3^-$                 | 5 à 10 min | $\text{HCO}_3^- = 30 \text{ mEq.l}^{-1}$ |
| – chronique                             | $\uparrow 10 \text{ mmHg PaCO}_2$<br>$= \uparrow 3,5 \text{ mEq.l}^{-1} \text{ HCO}_3^-$ | 72 à 96 h  | $\text{HCO}_3^- = 45 \text{ mEq.l}^{-1}$ |

## Diagnostic des acidoses métaboliques

Seules les données biologiques permettent de poser avec certitude le diagnostic d'acidose métabolique. Néanmoins, la reconstitution de l'histoire de la maladie par un interrogatoire soigneux ainsi que l'examen clinique du patient restent des étapes indispensables au diagnostic.

### Interrogatoire – Signes cliniques

L'interrogatoire doit faire préciser le contexte, la prise éventuelle de toxiques ou de médicaments pouvant orienter le diagnostic. Les signes cliniques de l'acidose métabolique sont peu spécifiques et ne s'observent généralement qu'en cas d'acidose sévère (3, 5, 8). Les manifestations cardiovasculaires incluent troubles du rythme, collapsus ou état de choc. Les signes neurologiques peuvent aller de la céphalée, à la simple obnubilation, confusion, épilepsie jusqu'au coma. Il peut aussi exister une baisse de la contractilité des muscles squelettiques par diminution de calcium ionisé intracytoplasmique. L'acidose peut se manifester par des signes digestifs tels que nausées–vomissements et diarrhées. L'hyperventilation en réponse à l'acidose métabolique se manifeste sous forme de cycles respiratoires amples, réguliers et profonds. Chez les patients en ventilation contrôlée, elle peut induire une désadaptation du patient du respirateur. L'acidose peut également entraîner une vasoconstriction pulmonaire. Elle dévie la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite, ce qui favorise la délivrance d' $\text{O}_2$  aux tissus. Les acidoses métaboliques chroniques (comme dans l'insuffisance rénale chronique) ont aussi des conséquences métaboliques : augmentation du catabolisme protéique, insulino-résistance, modifications du métabolisme du calcium, hyperparathyroïdie avec ostéodystrophie, anomalies de sécrétion l'hormone thyroïdienne et hormone de croissance.

## Signes biologiques

Le diagnostic de certitude repose sur les paramètres mesurés et calculés à partir des gaz du sang et ionogramme artériels réalisés de façon concomitante. Le diagnostic d'acidose métabolique est porté sur la baisse du pH et des bicarbonates plasmatiques (et du *standard base excess* ou SBE) associée à une baisse de la  $\text{PaCO}_2$  (réponse respiratoire) (2, 5). L'acidose métabolique est simple (ou pure) si la  $\text{PaCO}_2$  mesurée est égale à celle prévisible et s'il n'existe pas d'alcalose métabolique associée.

## Diagnostic étiologique

Traditionnellement, les acidoses métaboliques se classent en fonction de la valeur du trou anionique plasmatique (TA) et de la chlorémie (2). Le TA repose sur l'électroneutralité du plasma qui veut que la somme des cations soit égale à celle des anions. Le TA est le reflet des anions indosés et se calcule selon la formule:  $\text{TA} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 8-12 \text{ mEq/L}$  (4, 7). On distingue ainsi les acidoses métaboliques à TA élevé de celles à TA normal (tableaux II et III, fig. 1). C'est la présence d'anions indosés dans le plasma qui est responsable de l'élévation du TA associée dans le même temps à la baisse des bicarbonates et du pH plasmatique. Lorsque l'acidose métabolique est en rapport avec une hyperchlorémie (classique acidose minérale) ou une perte des bicarbonates (de sodium), la baisse du pH et des bicarbonates ne s'accompagnent pas de modification du TA. Cependant, la fiabilité du TA reste médiocre, surtout chez les patients de réanimation. En effet, l'albuminate, anion plasmatique faible, représente un des composants majeur du TA et ses variations peuvent engendrer des erreurs d'interprétation (1, 9, 10). Pour un pH constant, une variation de 10 g/L d'albumine modifie le TA d'environ 2,5 mEq/L. Pour s'affranchir de ce problème, Figge *et al.* (9) ont proposé de corriger le TA par la formule:  $\text{TAC (mEq/L)} = \text{TA} + 0,25 (40 - \text{Alb mesurée})$ . Mais cette correction ne suffit pas toujours à éviter les écueils de calcul car des variations de cations forts ( $\text{Na}^+$ ) non proportionnelles à celles des anions forts ( $\text{Cl}^-$ ) peuvent aussi modifier la valeur du TA (10, 11).

L'approche physiopathologique de Stewart permet de distinguer les acidoses métaboliques induites par une baisse du SID de celles en rapport avec une augmentation des acides faibles (tableau II). La diminution du SID peut être la conséquence de trois anomalies (6) :

- une diminution de la différence entre le principal cation ( $\text{Na}^+$ ) et anion fort ( $\text{Cl}^-$ ) extracellulaires non organiques. Du fait de leur faible concentration plasmatique, le  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{K}^+$  ne peuvent pas entraîner de variation notable du SID et donc du pH plasmatique (1) ;
- une augmentation d'anions forts organiques (lactate, corps cétoniques) ;
- la présence anormale d'anions forts d'origine exogènes provenant de médicaments ou de toxiques.

**Tableau II** – Classification étiologique des acidoses selon les concepts d'Henderson-Hasselbalch et de Stewart.

| Acidoses métaboliques                                                  |                                      | Acidoses respiratoires |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| <b>Concept d'Henderson-Hasselbalch</b>                                 |                                      |                        |
| pH                                                                     | $\text{HCO}_3^-$                     | $\text{PaCO}_2$        |
| ↓<br>– Trou anionique élevé<br>– Hyperchlorémie                        | ↓                                    | ↑                      |
| <b>Concept de Stewart</b>                                              |                                      |                        |
| SID                                                                    | Atot                                 | $\text{PaCO}_2$        |
| ↓<br>– hyperchlorémie<br>– hyponatrémie<br>– ↑ $\text{XA}^-$ (± ↑ SIG) | ↑<br>– ↑ albuminate<br>– ↑ phosphate | ↑                      |

SID : *strong ion difference* ; Atot = acides faibles totaux ;  $\text{XA}^-$  = acides forts indosés ; SIG = *strong ion gap*.

**Tableau III** – Classification des acidoses métaboliques selon la valeur du trou anionique plasmatique.

| Acidoses métaboliques à trou anionique élevé                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Par production d'acides organiques</b>                                                                                                                                             |
| – hyperlactatémie<br>– corps cétoniques : acidocétose diabétique, acidocétose de jeûne                                                                                                |
| <b>Par défaut d'élimination rénale d'acides organiques : insuffisance rénale aiguë</b>                                                                                                |
| – hyperphosphorémie, hypersulfatémie                                                                                                                                                  |
| <b>Intoxications par des anions exogènes</b>                                                                                                                                          |
| – salicylés<br>– méthanol, éthylène glycol<br>– paraldéhyde                                                                                                                           |
| Acidoses métaboliques à trou anionique normal                                                                                                                                         |
| <b>– Causes rénales</b>                                                                                                                                                               |
| – acidoses tubulaires rénales<br>– hyperparathyroïdie<br>– hypoadostéronisme<br>– maladies néoplasiques                                                                               |
| <b>Causes digestives</b>                                                                                                                                                              |
| – diarrhées<br>– drainage ou fistules pancréatiques, intestinales                                                                                                                     |
| <b>Acidoses de dilution</b>                                                                                                                                                           |
| <b>Apports exogènes (iatrogènes ou intoxications)</b>                                                                                                                                 |
| – $\text{NH}_4\text{Cl}$ , $\text{CaCl}_2$ , $\text{MgCl}_2$<br>– nutrition parentérale<br>– inhibiteurs de l'anhydrase carbonique<br>– résines échangeuses d'anions (cholestyramine) |



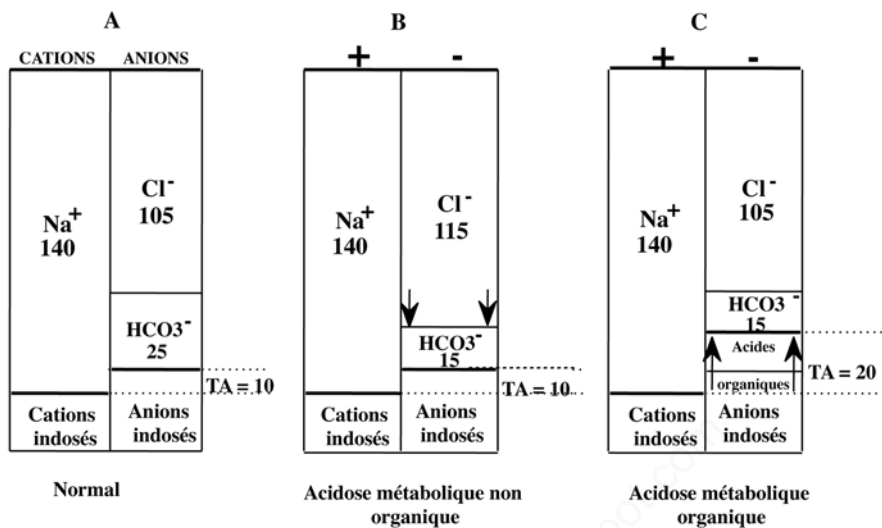


**Fig. 1** – Représentation schématique des deux grandes catégories d'acidoses métaboliques.

**A :** Normalement, le trou anionique plasmatique (TA) correspond à la différence entre la somme des indosés anioniques et des indosés cationiques. **B :** Dans les acidoses métaboliques minérales, chaque HCl en excès libère un ion  $\text{H}^+$  tamponné par un ion  $\text{HCO}_3^-$  et un  $\text{Cl}^-$  ; le TA est donc normal < 12 mmol/L. **C :** Dans les acidoses métaboliques organiques, chaque acide organique en excès libère un ion  $\text{H}^+$  tamponné par un ion  $\text{HCO}_3^-$  et un sel d'acide<sup>+</sup> qui est un anion ; le TA est donc élevé > 12 mmol/L.

La présence d'anions forts organiques (endogènes ou exogènes) sera décelée par le calcul du *strong ion gap* ou SIG selon la formule:  $\text{SIG (mEq/L)} = \text{SID apparent} - \text{SID effectif}$  (tableau IV). Il n'est pas rare en pratique que ces anomalies s'associent entre elles (6, 12). La seule augmentation d'anions faibles (sulfate, phosphate) ne peut réellement modifier à elle seule le pH car elle est négligeable sur le plan quantitatif par rapport aux autres paramètres (1). Tous les calculs nécessaires au diagnostic d'acidose métabolique sont résumés dans le tableau V et la figure 2.

**Tableau IV** – Classification des acidoses métaboliques selon la valeur du *strong ion gap* (SIG) plasmatique et du *strong ion difference* urinaire (SID urinaire).

| Acidoses métaboliques à SIG élevé                                                                                                                                                        | Acidoses métaboliques à SIG normal                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anions endogènes</b><br>– lactate<br>– corps cétoniques                                                                                                                               | <b>SID urinaire &gt; 0 = causes rénales</b><br>– acidoses tubulaires rénales                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Anions exogènes</b><br>– salicylate<br>– méthanol, éthylène glycol, paraldéhyde                                                                                                       | <b>SID urinaire &lt; 0 = causes extrarénales</b><br>– pertes gastro-intestinales: diarrhées, drainages pancréatiques, du grêle, anastomoses urétérodigestives, néovessies<br>– iatrogènes: nutrition parentérale, perfusion de solutés non équilibrés<br>– résines échangeuses d'anions |
| <b>Anions peu identifiables</b><br>– Intermédiaires du cycle de Krebs (produits lors du sepsis, de l'insuffisance rénale ou hépatique): pyroglutamate, formate, oxalate, glycolate, etc. |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Tableau V** – Calculs destinés au diagnostic étiologique des acidoses métaboliques.

- $TA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = 8-12 \text{ mEq/L}$   
ou  $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) = 8-17 \text{ mEq/L}$
- $TA \text{ corrigé} = TA \text{ calculé} + 0,25 \times (40 - \text{albumine mesurée [g/L]})$
- $Standard \text{ base excess} = 0,9287 \times [HCO_3^- - 24,4 + 14,83 \times (pH - 7,4)] = 0 \text{ mEq/L}$
- $SIDa = (Na^+ + K^+ + Ca^{++} + Mg^{++}) - (Cl^- + \text{lactate}^-) = 40 \pm 2 \text{ mEq/L}$
- $SIDe = [HCO_3^-] + [\text{albumine (g/L)} \times (0,123 \times pH - 0,631)] + \text{phosphore (mEq/L)} \times (0,309 \times pH - 0,469) = 40 \pm 2 \text{ mEq/L}$
- $SIG = SIDa - SIDe = 2-6 \text{ mEq/L}$
- $SID \text{ urinaire} = (Na \text{ urinaire} + K \text{ urinaire}) - Cl \text{ urinaire}$

TA = trou anionique plasmatique ; SIDa = différence apparente en ions forts (*apparent strong ion difference*) ; SIDe = différence effective en ions forts (*effective strong ion difference*) ; SIG = *strong ion gap*.

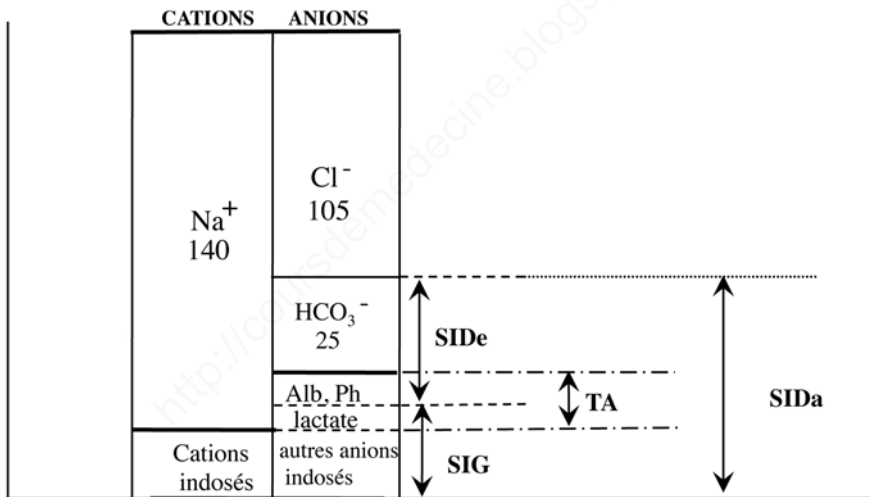


**Fig. 2** – Représentation de la balance des charges positives et négatives dans le plasma. TA : trou anionique plasmatique ; SIDa : *strong ion difference* apparent ; SIDe : *strong ion difference* effectif ; SIG : *strong ion gap* ; Alb : albuminate, Ph : phosphates.

Les cations indosés comprennent le  $Ca^{++}$  et  $Mg^{++}$  ; Le SID est toujours positif, normalement égal à 40 mEq/L. La différence entre SIDe et SIDa est normalement égale à 0, sauf s'il y a accumulation d'anions indosés dont la présence sera attestée par la présence d'un SIG. Le trou anionique est constitué aussi d'anions indosés mais aussi d'acides organiques faibles, c'est-à-dire albuminate et phosphate. Ce TA est normalement égal à 12 mEq/L ; il est normalement augmenté en cas d'accumulation plasmatique d'acides organiques (lactate, corps cétoniques).

## **Acidoses métaboliques à SIG augmenté**

### *Acidose métabolique par hyperlactatémie (cf. chapitre Lactate)*

C'est une des causes les plus fréquentes d'acidose métabolique en réanimation, présente chez deux tiers des patients (6, 10, 13). L'acidose lactique se définit comme une acidose associée à une hyperlactatémie  $\geq 5$  mmol/L. L'hyperlactatémie n'est pas forcément associée à une acidose (11, 14). Le lactate est un anion organique fort et fait partie classiquement des acidoses métaboliques à TA et TAc élevés. Cependant, la faible fiabilité de ces paramètres dans ces contextes impose la mesure de lactatémie pour affirmer le diagnostic (6, 11). Selon le principe de Stewart, l'acidose avec hyperlactatémie se caractérise par une baisse du SID avec augmentation du SIG. En 1976, Cohen et Wood classent les acidoses métaboliques avec hyperlactatémie en deux groupes selon l'existence ou non d'un défaut d'oxygénation tissulaire (cf. chapitre Lactate). Néanmoins, cette distinction s'avère le plus souvent inexacte, l'hyperlactatémie relevant le plus souvent de mécanismes multiples associant métabolisme aérobie et anaérobie comme dans le sepsis. Dans ces situations, seule l'élévation du rapport lactate/pyruvate permet d'affirmer l'existence d'un métabolisme anaérobie (6). Mais, en pratique courante, le dosage de pyruvate reste difficile car long et le pyruvate est particulièrement labile.

### *Acidose métabolique par acidocétose*

L'acidocétose diabétique est une des complications métaboliques aiguës du diabète. Depuis plus de 15 ans, grâce à une prise en charge optimisée, elle se complique de décès dans moins de 5 % des cas (10, 15, 16). L'acidocétose diabétique est liée à l'accumulation de corps cétoniques (acétone, acétoacétate, bêta-hydroxybutyrate), anions organiques forts qui proviennent de la bêta-oxydation accrue des acides gras libres en rapport avec l'insulinopénie et l'augmentation des hormones de contre régulation. Classiquement, dans sa forme pure, l'acidocétose diabétique est décrite comme une acidose métabolique à TA élevé associée à une hyperglycémie. Mais il est préférable de la caractériser par une diminution du SID et une augmentation du SIG témoin de la présence d'anions forts organiques. Le dosage des corps cétoniques plasmatiques (cétonémie) est long, justifiant leur détection indirecte mais rapide dans les urines (cétonurie). Le plus souvent, la polyurie induite par l'hyperglycémie provoque une insuffisance rénale aiguë responsable d'une accumulation d'acides faibles (sulfate, phosphate) qui aggravent l'acidose métabolique. Au départ, la rétention rénale de corps cétoniques s'accompagne d'une élimination rénale concomitante de chlore pour maintenir l'électroneutralité. Ce phénomène peut donc entraîner une discrète alcalose métabolique contemporaine de l'acidose métabolique. Cette alcalose métabolique hypochlorémique est aggravée par de fréquents vomissements (16). Ainsi, les troubles acidobasiques de l'acidocétose

diabétique ne sont que rarement résumés à une simple acidose métabolique organique pure. Lors du traitement de l'acidocétose diabétique, il est fréquent d'observer le développement d'une hyperchlorémie qui est induite par deux phénomènes : l'apport important de chlore par les solutés de remplissage vasculaire (cristalloïdes) et la récupération de la fonction rénale qui permet l'élimination de corps cétoniques dans les urines en échange de la réabsorption de chlore. Il est donc normal lors de l'amélioration de l'acidocétose diabétique de voir l'acidose métabolique organique de départ devenir une acidose métabolique hyperchlorémique. Le diagnostic d'acidocétose diabétique est en général simple, orienté par les antécédents, le contexte et la fameuse polypnée de Küssmaul. L'efficacité du traitement repose sur la décroissance glycémique et la disparition des corps cétoniques surveillée par la cétonurie. Il est important de savoir que le dosage urinaire des corps cétoniques par bandelette fait appel à une réaction par nitroprusside qui détecte l'acétoacétate exclusivement. Lorsque la quantité des corps cétoniques est importante, la réaction est thermodynamiquement orientée préférentiellement de l'acétoacétate vers le bêta-hydroxybutyrate et inversement. Ainsi, lorsque le patient s'améliore et que la cétonémie diminue, le piège classique est d'observer une réaugmentation paradoxale de la cétonurie qui témoigne simplement de la reconversion préférentielle du bêta-hydroxybutyrate en acétoacétate.

Le jeûne prolongé, qui s'accompagne physiologiquement d'une insulino-pénie et d'une hyperglucagonémie, peut également stimuler la production de corps cétoniques aboutissant à l'acidocétose de jeûne avec les mêmes caractéristiques acidobasiques que celles du diabétique.

### *Acidose métabolique par ingestion de toxiques*

L'acidose, qui est encore dans ces cas induite par une accumulation d'anions forts, se caractérise par un TA élevé ou mieux encore par une baisse du SID avec SIG augmenté. Ces anions forts, généralement issus du métabolisme de médicaments ou de toxiques, incluent surtout le salicylate, pyroglutamate, formate, oxalate et glycolate (17).

L'intoxication à l'acétylsalicylate (aspirine) a la particularité d'associer acidose métabolique avec alcalose respiratoire prédominante par stimulation des centres respiratoires induite par le salicylate. Ainsi, le pH est le plus souvent alcalin, tout au moins au début et dans les formes les moins sévères (1). Dans un contexte d'intoxication, l'association troubles de conscience et acidose métabolique à TA élevé ou SIG élevé doit orienter vers la prise de méthanol ou d'éthylène glycol. Le diagnostic est fortement suspecté devant l'existence d'un trou osmotique élevé (osmolarité plasmatique mesurée – osmolarité plasmatique calculée [mOsm/L]). Le dosage plasmatique de ces deux toxiques peut conforter le diagnostic. L'oxydation du méthylène en formate et formaldéhyde peut entraîner une cécité par toxicité directe sur le nerf optique. L'intoxication à l'éthylène glycol peut aussi se manifester par des troubles neurologiques, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale

aiguë. Son métabolisme en oxalate et formate est responsable de la baisse du SID avec élévation du SIG.

Chez les patients de réanimation, le SIG est fréquemment retrouvé élevé, indépendamment de la présence anormale d'anions tels que lactate, corps cétoniques ou toxiques. Le calcul du SIG met en évidence des anions forts indosés inconnus qui, pour certains, sont des intermédiaires du cycle de Krebs (17).

### *Acidose métabolique par insuffisance rénale*

L'acidose observée au cours de l'insuffisance rénale a été classiquement attribuée à des problèmes d'élimination des protons et/ou de réabsorption de bicarbonates (1). Mais cette vision physiopathologique ignore totalement la dépendance des bicarbonates et des protons avec les autres facteurs plasmatiques impliqués dans l'équilibre acidobasique. Le rein joue un rôle majeur dans l'équilibre acidobasique grâce à son implication dans les échanges plasma–urine d'électrolytes, c'est-à-dire en modulant le SID urinaire et donc le SID plasmatique (1, 6). Les trois ions forts principalement impliqués dans ces phénomènes sont le cation  $\text{Na}^+$  (et plus accessoirement le  $\text{K}^+$ ) et l'anion  $\text{Cl}^-$ . Ainsi, si la perte urinaire de  $\text{Na}^+$  est plus importante que celle de  $\text{Cl}^-$ , le SID et le pH urinaires vont augmenter alors que le SID et le pH plasmatiques vont diminuer (6). L'élimination de  $\text{Cl}^-$  serait le mécanisme principal de régulation rénale du pH plasmatique. Pour acidifier les urines (et donc alcaliniser le pH plasmatique), le rein doit excréter des anions chlore sans excrétion concomitante de  $\text{Na}^+$  ou de  $\text{K}^+$ . Pour des raisons d'électroneutralité, le cation qui accompagne l'excrétion de  $\text{Cl}^-$  dans les urines est l'ammoniaque  $\text{NH}_4^+$  qui est issue du métabolisme azoté.

Les mécanismes de l'acidose métabolique au cours de l'insuffisance rénale sont complexes, multiples et dépendent de l'ancienneté de la maladie (2, 3, 6, 18). À la phase initiale d'une insuffisance rénale, l'hyperchlorémie est la cause majeure de la baisse du SID donc de l'acidose (19). C'est donc une acidose métabolique avec baisse du SID mais avec un SIG normal (et TA normal). Lorsque l'insuffisance rénale évolue, elle est responsable d'une altération d'excrétion d'anions forts qui peuvent participer à plus de 50 % de l'acidose métabolique avec baisse du SID et augmentation du SIG (et du TA). Dans l'insuffisance rénale aiguë, l'accumulation de sulfate et phosphate plasmatiques associée à une hypocalcémie peuvent participer au développement d'une acidose métabolique à SIG augmenté. D'un autre côté, tous ces paramètres acidifiants sont souvent contrebalancés par l'hypoalbuminémie et l'hyperkaliémie qui ont des effets alcalinisants, de sorte que l'acidose métabolique de l'insuffisance rénale est souvent peu sévère.

### **Acidoses métaboliques à SIG normal**

Elles sont dues à des modifications exclusives d'électrolytes qui résultent en une baisse du SID plasmatique, soit par diminution des cations, soit par augmentation des anions, ou par l'association des deux. La distinction entre

cause rénale ou extrarénale est affirmée par le calcul du SIG urinaire selon la formule :  $\text{SIGu (mEq/L)} = (\text{Na}^+\text{u} - \text{K}^+\text{u}) - \text{Cl}^-\text{u}$  (tableau V) (6).

### *Acidoses tubulaires rénales*

Elles sont en rapport avec des anomalies de la fonction tubulaire alors que la filtration glomérulaire n'est pas altérée (5, 6, 20, 21). Quel que soit le type d'acidose tubulaire, il s'agit d'une acidose métabolique hyperchlorémique avec baisse du SID, mais SIG normal, associée à un SIG urinaire positif. Toutes les acidoses tubulaires se caractérisent par des anomalies des canaux ou transporteurs d'électrolytes qui induisent *in fine* une réabsorption rénale accrue de chlore et une augmentation d'excrétion rénale de sodium, aboutissant à une augmentation du SID urinaire et donc une baisse du SID et du pH plasmatiques.

Dans l'acidose tubulaire distale (type 1), les anomalies touchent essentiellement les cellules intercalaires alpha du tube collecteur. Pour l'acidose tubulaire proximale (type 2), les anomalies se situent sur les cellules du tube contourné proximal. L'acidose tubulaire type 4 ou pseudo-hypoaldostéronisme type 2 induit des anomalies métaboliques diverses caractérisées par une acidose métabolique hyperchlorémique avec hypertension artérielle et hyperkaliémie (5, 6). Cette acidose est due à des anomalies de multiples canaux situés sur les cellules du tube contourné distal et du tube collecteur et qui sont impliqués dans les mouvements de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , et  $\text{Cl}^-$  et dans le fonctionnement des transporteurs par des kinases.

### *Acidoses métaboliques par pertes digestives*

Les pertes intestinales par diarrhée ou drainage pancréatique ou du grêle provoquent des acidoses métaboliques car le tube digestif réabsorbe le sodium et le chlore en quantité égale ce qui diminue le SID plasmatique. Il s'agit donc d'une acidose métabolique hyperchlorémique avec SID plasmatique bas, SIG normal, mais le SID urinaire est négatif, témoin d'une réponse adaptée du rein (tableau V). Les patients porteurs d'une néovessie digestive développent le même type d'acidose car les urines qui s'accumulent dans le colon subissent une réabsorption égale de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Cl}^-$ .

### *Acidoses métaboliques par solutés de remplissage vasculaire*

L'administration de volumes importants de liquides de remplissage peut induire des troubles acidobasiques complexes et variables selon leur composition. La composition en cations et anions des principaux solutés est représentée dans le tableau VI. Un des troubles acidobasiques les plus fréquemment observé est l'acidose métabolique hyperchlorémique. Basées sur le principe d'Henserson-Hasselbalch, ces acidoses ont été mises sur le compte d'une dilution des bicarbonates plasmatiques, d'où leur nom d'acidose de dilution (22). Mais plusieurs travaux infirment l'existence d'une variation du volume plasmatique ou d'une hémodilution (23). C'est encore le concept de Stewart qui permet

**Tableau VI** – Classification des principaux solutés de remplissage selon leur concentration en sodium et en chlore.

| Solutés                       | Na <sup>+</sup> (meq/L) | Cl <sup>-</sup> (meq/L) | Anions organiques (meq/L)    |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>Cristalloïdes</b>          |                         |                         |                              |
| <i><b>Non Équilibrés</b></i>  |                         |                         |                              |
| NaCl 0,9 %                    | 154                     | 154                     |                              |
| NaCl 3 %                      | 510                     | 510                     |                              |
| NaCl 7,5 %                    | 1275                    | 1275                    |                              |
| <i><b>Équilibrés</b></i>      |                         |                         |                              |
| Ringer-Lactate                | 130                     | 108                     | Lactate (27,6)               |
| Ringer acétate-gluconate      | 140                     | 98                      | Acétate (27), Gluconate (23) |
| Ethyl Pyruvate                | 137                     | 112                     | Ethyl Pyruvate (28)          |
| Ringer acétate-malate         | 140                     | 127                     | Acétate (24), Malate (5)     |
| <b>Colloïdes</b>              |                         |                         |                              |
| Hydroxyéthylamidons           |                         |                         |                              |
| <i><b>Non Équilibrés</b></i>  |                         |                         |                              |
| 130/0,42-6 %                  | 154                     | 154                     |                              |
| 130/0,4-6 %                   | 154                     | 154                     |                              |
| <i><b>Équilibrés</b></i>      |                         |                         |                              |
| 130/0,42-6 %                  | 140                     | 118                     | Acétate (24), Malate (5)     |
| Gélatines Fluides modifiées   |                         |                         |                              |
| <i><b>Non Équilibrées</b></i> |                         |                         |                              |
| Albumine                      | 154                     | 154                     |                              |
| <i><b>Équilibrées</b></i>     |                         |                         |                              |
| 4 %                           | 154                     | 120                     |                              |
| 3 %                           | 154                     | 100                     |                              |

l'approche la plus précise, attribuant l'acidose à une baisse du SID par deux mécanismes. La perfusion de solutés hypotoniques va induire une diminution de Na<sup>+</sup> proportionnellement plus importante que celle de Cl<sup>-</sup>, aboutissant à une réduction du SID et donc du pH plasmatique: la classique acidose de dilution est donc une acidose par hyponatrémie. Mais le trouble le plus fréquent est l'acidose métabolique inorganique par hyperchlorémie, en rapport avec la perfusion de solutés riches en chlore, appelés solutés non équilibrés (3, 6, 7, 19, 24, 25). Les solutés les mieux équilibrés sont ceux qui ont un SID aux alentours de 24 mEq/L. Les cristalloïdes, type sérum salé (iso- ou hypertoniques) ont un SID à zéro, la concentration de sodium étant égale à celle de chlore, d'où leur effet acidifiant. Dans le même temps, ils sont dépourvus d'albumine et ont aussi un effet alcalinisant. La résultante des deux est quand même un effet acidifiant en rapport avec l'hyperchlorémie. Les solutés équilibrés doivent contenir une quantité d'anions forts qui permet une égalité entre la somme des anions et des cations. Selon les fabricants, ces anions sont du lactate, de l'acétate, du malate, du gluconate ou du citrate. La métabolisation de ces anions peut ensuite entraîner un rebond alcalotique par réaugmentation du SID. L'effet des colloïdes

type hydroxyéthylamidon ou dextran sur l'équilibre acidobasique dépend du SID du solvant. S'il s'agit de NaCl 0,9 %, ils peuvent induire une acidose hyperchlorémique (26). Les gélatines et albumine sont des protéines et donc ont une activité d'acides faibles. Elles peuvent donc avoir un effet acidifiant par ce biais-là (27). Mais les charges négatives de ces protéines impliquent d'augmenter le SID du solvant, ce qui atténue l'effet acidifiant. L'étude SAFE a montré qu'en pratique clinique le remplissage par NaCl ou par albumine 4 % induit le même degré d'acidose métabolique, trouble qui a tendance à s'atténuer dans les 5 jours qui suivent (28). La transfusion de sang a un effet alcalinisant, dû à la dilution de l'albumine plasmatique et à la présence de citrate de sodium qui une fois métabolisé augmente le SID et donc le pH plasmatique. Cet effet n'est notable qu'en cas de transfusion massive. Mais en cas d'insuffisance hépatique sévère, l'accumulation de l'anion fort citrate produit une acidose métabolique à TA et SIG augmentés associés à une hypocalcémie ionisée.

De nombreuses études menées en périopératoire confirment le lien entre perfusions de solutés non équilibrés et acidose hyperchlorémique (26, 29, 30, 31). Dans une étude expérimentale, des souris en choc hémorragique étaient réanimées avec du sérum salé iso- ou hypertonique. Tous les animaux développaient une acidose hyperchlorémique dès les 5 premières minutes, acidose beaucoup plus marquée avec le sérum salé hypertonique (29). L'étude de Scheingraber *et al.* (23) comparant un remplissage peropératoire de chirurgie gynécologique par du sérum salé isotonique *versus* du Ringer Lactate, a montré que seuls les patients recevant le salé isotonique développaient une acidose hyperchlorémique. Une étude observationnelle prospective incluant différents types de chirurgie, a montré que les patients présentaient une acidose métabolique avec baisse du SID sans élévation du TA, confirmant le rôle du chlore dans le développement du trouble (26). Par ailleurs, il n'existait aucune modification du volume plasmatique mesuré tout au long de l'observation, ce qui élimine le mécanisme de dilution pour la baisse des bicarbonates plasmatiques. Le travail randomisé contrôlé en double aveugle de Liskaser *et al.* (27) a comparé deux méthodes d'amorçage de la pompe de CEC en chirurgie cardiaque : dans un groupe le priming est réalisé par des solutés riches en chlore alors que dans l'autre groupe les solutés sont pauvres en chlore, mais contiennent de l'acétate et du gluconate. Alors que les bicarbonates et l'albumine plasmatique diminuent initialement dans les mêmes proportions dans les deux groupes, une acidose métabolique hyperchlorémique durable avec baisse du SID ne survient que dans le groupe recevant les solutés non équilibrés. Dans le groupe recevant les solutés équilibrés, la chlorémie et le SID restent normaux, mais le pH et les bicarbonates plasmatiques diminuent initialement comme en témoignent l'augmentation du TA et du SIG. Ces résultats s'expliquent par la présence des anions forts, acétate et gluconate contenus dans les solutés. L'équilibre acidobasique des patients se normalise par la suite du fait de la métabolisation de ces acides forts. Globalement, la sévérité de l'acidose est corrélée à la richesse du soluté en chlore, au volume et la rapidité de perfusion. Si la fonction rénale est normale, l'acidose hyperchlorémique est souvent transitoire. En réanimation,



l'acidose hyperchlorémique est fréquente, présente chez 60 à 80 % des patients (3). Sur un modèle de chiens endotoxiques, Kellum *et al.* (31) ont montré que le remplissage vasculaire par sérum salé isotonique entraînait une acidose métabolique induite pour au moins un tiers par l'hyperchlorémie.

Toutes ces données soulèvent le problème pratique du risque de mesures thérapeutiques inappropriées face à l'acidose hyperchlorémique. En peropératoire, l'acidose peut être interprétée comme la persistance d'une instabilité hémodynamique par hypovolémie, ce qui pourrait conduire alors à l'administration supplémentaire de cristalloïdes qui aggraveraient l'hyperchlorémie et l'acidose. Il est donc capital, dans ce contexte, de distinguer l'acidose hyperchlorémique iatrogène de celle qui traduit une souffrance cellulaire (acidose par hyperlactatémie). De plus, l'hypoalbuminémie secondaire à la dilution peut masquer les marqueurs biologiques habituels de l'acidose en atténuant la baisse du pH et des bicarbonates plasmatiques.

Le deuxième problème pratique est celui de l'impact de ce trouble sur les patients. Il n'existe à ce jour pas de preuve formelle de conséquences délétères de l'acidose hyperchlorémique chez les patients. Néanmoins, depuis quelques années des travaux semblent montrer que l'hyperchlorémie peut avoir de réels effets délétères. Ainsi, dans des études expérimentales et chez des volontaires sains, il a été montré que l'acidose hyperchlorémique entraînait une altération de la fonction rénale. Expérimentalement, la perfusion intrarénale de chlore induit une vasoconstriction rénale soutenue (32). Ces effets sont liés à la réabsorption tubulaire du chlore et sont aggravés par la déplétion préalable de sodium. Le mécanisme responsable de ces effets serait indépendant du sodium, mais étroitement lié à la quantité de chlore délivrée au rein. Les études cliniques sur ce sujet restent contradictoires (26, 33). Plusieurs d'entre elles ont montré que la perfusion de NaCl 0,9 % diminue la diurèse horaire comparée à la perfusion de solutés balancés (33). Une étude randomisée contrôlée menée chez des patients greffés rénaux a montré que la perfusion de sérum salé isotonique comparée à du Ringer Lactate s'associait à une acidose hyperchlorémique avec hyperkaliémie (34). La littérature rapporte également un lien entre hyperchlorémie et anomalies hématologiques au cours de la chirurgie majeure réglée et de l'aorte abdominale (26). La dilution du sang avec du NaCl 0,9 % induit des troubles de coagulation avec altération des fonctions plaquettaires et du thromboélastogramme sur du sang *in vitro*, mais aussi chez des patients en périopératoire (35). L'hyperchlorémie pourrait aussi altérer les fonctions du tube digestif, conduisant à l'apparition de nausées-vomissements postopératoires associés à une baisse du pH de la muqueuse intragastrique (33, 36). Des études expérimentales soulignent également l'impact de l'hyperchlorémie sur les phénomènes pro-inflammatoires en stimulant les IL6, IL10 et du TNF (37). Ces effets semblent indépendants du pH: pour un pH comparable, l'acidose lactique a des effets anti-inflammatoires alors que l'acidose hyperchlorémique a les effets inverses (38). Chez le rat septique, la perfusion de solutés balancés prévient la survenue d'acidose et allonge leur survie par rapport aux rats perfusés avec du NaCl (30).

# Diagnostic des acidoses respiratoires

## Signes cliniques (8)

L'hypercapnie aiguë entraîne une hypertension artérielle périphérique avec augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral. L'acidose respiratoire aiguë s'accompagne d'une hypersécrétion de catécholamines, de glucocorticoïdes, de rénine, d'aldostérone et d'ADH plasmatiques avec rétention hydrosodée. Plus l'hypercapnie est d'installation rapide, plus les signes neurologiques centraux sont importants : nausées, vomissements, céphalées, *flapping tremor*, voire astéraxis, agitation, confusion, obnubilation, coma, crises comitiales...

L'hypercapnie chronique s'accompagne des signes de cœur pulmonaire chronique avec hypertension artérielle pulmonaire. Les troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire sont plus liés à l'hypoxie et aux troubles ioniques associés qu'à une myocardiopathie. Sauf aggravation aiguë, l'acidose respiratoire chronique entraîne peu de troubles neurologiques centraux.

## Signes biologiques

L'hypercapnie est responsable de la baisse du pH. La réponse métabolique est variable en fonction du caractère aigu ou chronique de cette hypercapnie (tableau I). L'hypoxémie est en rapport avec l'hypoventilation alvéolaire. Dans l'acidose respiratoire aiguë, il n'existe pas de modification des concentrations en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et du TA, sauf en cas de trouble surajouté en particulier une acidose métabolique. Dans l'acidose respiratoire chronique, les concentrations de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et le TA sont normaux : l'augmentation de  $\text{HCO}_3^-$  est contrebalancée par une baisse identique de  $\text{Cl}^-$  ( $\Delta\text{HCO}_3^- = \Delta\text{Cl}^-$ ).

## Diagnostic étiologique (8)

### Acidoses respiratoires aiguës

Les causes les plus souvent rencontrées en anesthésie-réanimation sont la décompensation d'une atteinte pulmonaire antérieure, une obstruction des voies aériennes ou un bronchospasme sévère (tableau VII). L'œdème pulmonaire n'entraîne une acidose respiratoire aiguë qu'à un stade très évolué. En peranesthésique, une acidose respiratoire est possible lors d'une ventilation/minute insuffisante, d'une obstruction des voies aériennes, d'un pneumothorax ou d'une anomalie dans le circuit machine. Une mention particulière doit être faite pour l'hypercapnie permissive observée et respectée lors de la prise en charge de certains syndromes de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA), et qui n'entraîne pas d'effet délétère tant qu'elle ne dépasse pas un niveau de  $\text{PaCO}_2$  de 60 mmHg (8).

**Acidoses respiratoires chroniques**

Elles se voient essentiellement chez les patients porteurs de maladies pulmonaires obstructives ou plus rarement restrictives (tableau VII). En pratique, il est parfois difficile de faire la part entre acidose respiratoire aiguë ou chronique. Seule l'histoire clinique permet d'avancer dans le diagnostic.

**Tableau VII** – Principales causes des acidoses respiratoires.

| Acidoses respiratoires aigus                                                                                            | Acidoses respiratoires chroniques                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Obstruction des voies aériennes</b>                                                                                  |                                                                                                                     |
| Inhalation, laryngospasme, bronchospasme sévère, obstacle des voies aériennes supérieures                               | BPCO                                                                                                                |
| <b>Dépression des centres respiratoires</b>                                                                             |                                                                                                                     |
| Anesthésie générale, sédatifs, traumatisme crânien, AVC                                                                 | Surdosage chronique en sédatifs, syndrome de Pickwick, tumeur cérébrale                                             |
| <b>Défaillances cardiovasculaires</b>                                                                                   |                                                                                                                     |
| Arrêt cardiaque, œdème pulmonaire grave                                                                                 |                                                                                                                     |
| <b>Déficits neuromusculaires</b>                                                                                        |                                                                                                                     |
| Botulisme, tétanos, hypokaliémie, syndrome de Guillain-Barré, crise de myasthénie, toxiques (curares, organophosphorés) | Polyomyélite, sclérose latérale amyotrophique, sclérose en plaque, myopathies, paralysie diaphragmatique, myxoedème |
| <b>Atteintes thoracopulmonaires</b>                                                                                     |                                                                                                                     |
| Pneumothorax, hémithorax, pneumonie sévère, SDRA                                                                        | Cyphoscoliose, fibrose pulmonaire, obésité, hydrothorax, ascite, altération de la fonction diaphragmatique          |
| <b>Ventilation artificielle</b>                                                                                         |                                                                                                                     |
| Hypoventilation accidentelle, hypercapnie permissive                                                                    |                                                                                                                     |

**Traitement des acidoses**

Le traitement étiologique des acidoses métaboliques, non détaillé dans ce chapitre, est indispensable et bien souvent suffisant. Le traitement symptomatique généralisé qui a pour objectif l'alcalinisation du pH plasmatique est encore débattu du fait de données contradictoires.

## Moyens d'alcalinisation

### Bicarbonate de sodium (BS)

Du fait de sa réaction  $\text{NaHCO}_3^- + \text{H}^+ \Leftrightarrow \text{Na}^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ , le BS est éliminé *in fine* sous forme de  $\text{CO}_2$ , ne laissant dans le plasma que le cation fort  $\text{Na}^+$ . Il s'ensuit une augmentation du SID, qui induit l'élévation du pH plasmatique. Ainsi, le BS est réellement une solution alcalinisante efficace (39, 40). Dans de nombreuses études expérimentales ou cliniques observationnelles, cet effet s'accompagne d'effets hémodynamiques bénéfiques. Cependant, le lien de causalité entre bénéfice et correction de l'acidose est loin d'être établi et cette amélioration pourrait être le fait exclusif de l'apport de sodium (lié au bicarbonate). Vu sous cet angle, le BS pourrait se positionner comme soluté de remplissage. Une étude récente (41) montre que l'apport équi-osmotique de NaCl et de BS hypertoniques chez 90 patients en choc septique améliore leurs paramètres hémodynamiques de façon comparable.

### Carbicarb®

C'est un mélange équimolaire de bicarbonate et de carbonate de sodium qui réagit avec l'eau et le  $\text{CO}_2$  de la façon suivante :  $\text{Na}_2\text{HCO}_3^- + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \Leftrightarrow 2\text{HCO}_3^- + 2\text{Na}^+$  (38). Il produit ainsi moins de  $\text{CO}_2$  que le BS. Cependant, cet avantage par rapport au BS n'est pas démontré ni expérimentalement, ni en clinique. Ce produit n'est pas commercialisé en France.

### Tham (tris-hydroxyméthyl-aminométhane)

C'est aussi un tampon synthétique qui permet l'alcalinisation avec une production moindre de  $\text{CO}_2$  selon la réaction :  $\text{Tham} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \Leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{Tham}-\text{Na}^+$ . Il a aussi l'avantage théorique de traverser la membrane cellulaire facilement et donc de se comporter comme un tampon intracellulaire. En revanche, il peut produire des effets secondaires tels que vasodilatation, hyperkaliémie, hypoglycémie et nécrose vasculaire. Comme le Carbicarb®, sa supériorité sur le BS comme agent alcalinisant n'est pas démontrée et l'expérience clinique de ce produit reste limitée.

### Épuration extrarénale

L'épuration extrarénale avec tampon bicarbonate reste le traitement le plus élégant de l'acidose métabolique en cas d'insuffisance rénale. Elle permet d'augmenter le pH plasmatique en augmentant le SID par plusieurs mécanismes : épuration d'anions organiques (sulfate, phosphate) et

inorganiques, augmentation de la concentration plasmatique de  $\text{Na}^+$  apporté par le BS des liquides de dialyse ou hémofiltration (42, 43).

## Quels arguments pour traiter une acidose ?

Traiter une acidose par BS amène plusieurs questions dont les réponses restent débattues : la gravité de l'acidose est-elle imputable au niveau du pH ? À l'étiologie de l'acidose ? Est-ce que le traitement alcalinisant par BS améliore le pronostic des patients ?

### ***L'acidose : ami ou ennemi ?***

L'impact pronostique d'un pH bas dépend clairement plus de la cause du trouble que de la profondeur de l'acidose. Dans une étude rétrospective, Gunnerson *et al.* (44) ont montré que chez les patients de réanimation, la mortalité hospitalière était plus élevée dans l'acidose par hyperlactatémie que dans celles dues à d'autres anions forts ou à une hyperchlorémie. L'hyperphosphorémie et l'hyperlactatémie étaient des paramètres indépendants de mauvais pronostic, alors que le pH ne l'était pas. Ces données montrent clairement qu'alcaliniser un patient pour seulement normaliser un pH bas, quel que soit le contexte, n'a pas de sens.

Les données de la littérature sur l'utilité du BS dans l'acidose sont contradictoires et alimentent le débat. Néanmoins, s'il persiste encore des éléments de discussion, la prise en compte des mécanismes physiopathologiques responsables des acidoses permet de réconcilier les résultats apparemment contradictoires des différentes études. Il n'est pas étonnant d'observer des effets différents entre acidose respiratoire et acidose métabolique, ni au sein des acidoses métabolique entre acidose survenant dans un contexte de défaillance énergétique où la cellule est responsable de l'acidose et celle que la cellule subit comme dans les hyperchlorémies.

### *L'acidose : ennemi*

L'acidose métabolique aiguë a été rendue responsable de nombreux effets délétères. Les altérations cardiovasculaires sont les plus importantes et la dépression myocardique est la plus décrite sur des modèles expérimentaux de cœur isolé ou sur animal entier (45). Ces effets sont réversés par l'administration de BS. D'autres travaux rapportent une augmentation des troubles du rythme, un effet vasodilatateur contrebalancé par une stimulation du système sympathique, et une diminution de la réponse aux catécholamines (46, 47). En fait, l'interprétation de ces données doit être prudente du fait de biais méthodologiques dont l'absence de groupe contrôle, et des conditions expérimentales avec acidose sévère ( $\text{pH} < 7$ ) sur des cellules ou animaux en dehors de toute pathologie et dans des conditions d'oxygénation tissulaire normales. Ainsi, dans d'autres conditions avec des pH plus élevés, la dépression myocardique n'a pas été confirmée (47). Au cours du

choc hémorragique, l'acidose métabolique est classiquement considérée comme un trouble aggravant le choc et les anomalies de coagulation en diminuant le fibrinogène et les plaquettes. Cependant, l'alcalinisation par BS ne permet pas de rétablir une coagulation normale (48). Les conséquences de l'acidose respiratoire aiguë restent débattues (49-51). Jaber *et al.* (49), sur un modèle de cochons, ont montré que l'hypercapnie diminuait la contractilité diaphragmatique de façon prolongée avec un retard dans la récupération de contractilité. Chez des rats ventilés avec une acidose hypercapnique, Caples *et al.* (50) ont montré que l'administration de BS ou de  $\text{Tham}^{\circ}$  diminuait les lésions pulmonaires. Sur un modèle d'ischémie-reperfusion myocardique de lapins, le préconditionnement par acidose hypercapnique a entraîné une diminution de la taille de l'infarctus (51). Les acidoses chroniques (métaboliques ou respiratoires) peuvent induire des anomalies hormonales, une ostéodystrophie avec hypocalcémie ionisée, ou une fatigue musculaire.

### *L'acidose: ami*

L'acidose freine la glycolyse en inhibant la phosphofructokinase (PFK). Elle est aussi responsable d'une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, facilitant le relargage d' $\text{O}_2$  à partir de l'hémoglobine pour les tissus. Il est licite de voir une finalité adaptative à ces modifications destinée à faciliter le fonctionnement cellulaire en situation de faillite énergétique. Ainsi, l'acidose facilite l'apport d'oxygène aux cellules hypoxiques, en freinant la glycolyse, elle permet de lutter contre l'épuisement prématuré des réserves énergétiques.

Les effets bénéfiques de l'acidose en condition d'hypoxie ou d'ischémie/reperfusion sont très largement rapportés dans la littérature sur divers modèles expérimentaux. Sur des modèles d'ischémie/reperfusion, l'application d'un milieu acide lors de la reperfusion améliore la reprise de la fonction myocardique, de la fonction endothéliale, et la fonction cérébrale (52-55). Dans les mêmes conditions, l'acidose protège les cellules de la mort cellulaire et de l'apoptose qu'il s'agisse de cellules myocardiques, d'hépatocytes ou de neurones (53-55). Le mécanisme le plus vraisemblable de ces effets protecteurs serait l'acidification intracellulaire (pHi) qui déclencherait un processus de préconditionnement (53) ou de post-conditionnement (54). D'autres auteurs ont au contraire retrouvé des effets proapoptotiques sur des myocytes *ex vivo*, mais en dehors de situations d'hypoxie (56).

### *Bicarbonate de sodium : balance bénéfices/risques*

La majorité des études cliniques randomisées n'a pas pu mettre en évidence de bénéfice à l'administration de BS dans les acidoses métaboliques organiques. Au cours de l'acidocétose diabétique, même en cas de pH très bas, l'alcalinisation par BS augmente le pH sans toutefois accélérer la normalisation glycémique ou l'élimination des corps cétoniques, ni améliorer la fonction myocardique ou

la mortalité (15). Certaines études rapportent même des effets délétères tels que la baisse d'oxygénation tissulaire (57). Les études randomisées contrôlées chez les patients en acidose lactique par état de choc n'ont pas non plus retrouvé un quelconque bénéfice en termes de mortalité malgré la correction de l'acidose par le BS (39). Aucun bénéfice de l'administration de BS n'a pu être montré non plus dans l'arrêt cardiorespiratoire, sauf s'il est prolongé au-delà de 10 min (58, 59). Ce résultat suit une logique puisque l'acidose observée au début de l'arrêt cardiorespiratoire est principalement d'origine respiratoire et le meilleur traitement est donc d'optimiser la ventilation et d'induire la reprise de circulation spontanée.

À notre connaissance, aucune étude clinique randomisée n'a évalué l'efficacité du BS dans les acidoses métaboliques inorganiques. Le traitement de ces acidoses, si elles sont chroniques comme dans les insuffisances rénales chroniques, semble licite pour lutter contre les effets indésirables tels que la fatigue musculaire, l'ostéodystrophie et les anomalies hormonales. Dans ce cas, c'est l'épuration extrarénale qui permet de traiter au mieux ce trouble. L'alcalinisation par BS des acidoses métaboliques inorganiques aiguës d'origine digestive reste affaire de convictions face à l'absence de données cliniques objectives. L'approche du trouble par le concept d'Henderson-Hasselbalch selon lequel l'acidose est secondaire à une perte de bicarbonates supporte l'idée de remplacer ce pool par un apport exogène. Si l'on se réfère au concept de Stewart, le traitement de l'acidose doit tendre à normaliser le SID plasmatique. Le BS peut atteindre cet objectif grâce à l'apport de  $\text{Na}^+$  sans  $\text{Cl}^-$ . Mais les autres solutés équilibrés pauvres en chlore tels que lactate de sodium, ou citrate de sodium, auront les mêmes effets alcalinisants (60).

Certaines données expérimentales trouvent des effets délétères induits par l'hyperchlorémie et indépendamment de l'acidose, ce qui peut représenter un argument en faveur du traitement préventif et curatif de l'hyperchlorémie. Pendant très longtemps, de nombreux processus pathologiques tels que œdème cellulaire ou hypertension artérielle ont été attribués exclusivement au sodium. Mais des travaux plus récents confirment que l'impact de chlore a été jusqu'à présent méconnu. Ainsi, la classique hypertension artérielle sodium-dépendante induite chez des rats néphrectomisés ou observée en clinique ne se développe ni lors de l'administration exclusive de sodium sans chlore (bicarbonate ou citrate de sodium), ni lors de l'administration exclusive de chlore sans sodium (chlorure d'ammonium) (61). La meilleure connaissance des canaux chlore qui sont des protéines membranaires permet de souligner l'implication du chlore dans de nombreux processus physiopathologiques incluant la régulation du volume cellulaire, le transport et les échanges de liquides transépithéliaux, la contraction musculaire et la neuroexcitabilité (62). De nos jours, cinq classes de canaux chlore sont décrites chez les mammifères. Parmi ceux-ci, certains sont AMPc dépendants, d'autres calcium-activés ou encore activés sous forme liée à des médiateurs tels que le GABA ou la glycine. Les plus étudiés sont les canaux régulateurs de volume (VSC) qui dépendent du potentiel de membrane et les canaux voltage-dépendants appelés CIC. La répartition, la nature et



le rôle de chacun d'entre eux sont résumés dans une revue récente (62). Les échanges de chlore sont réalisés sous forme de cotransport avec d'autres anions ou cations. Les cotransporteurs les plus connus sont le  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  appelé NCC, le  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$  ou KCC et les  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  ou NKCC (63, 64). NCC et NKCC facilitent l'entrée de sodium, potassium et chlore dans les cellules et est inhibé par l'augmentation de concentration de chlore intracellulaire. KCC facilite l'extrusion de potassium et de chlore hors des cellules et est stimulé par la baisse de concentration de chlore intracellulaire. Les canaux voltage-dépendants type CIC-3 semblent particulièrement impliqués dans la régulation du volume cellulaire, la prolifération et l'apoptose (65). Le rôle des cotransporteurs de chlore a été bien mis en exergue au niveau du système nerveux central et de ses pathologies. La concentration intracellulaire de chlore dans les neurones régule l'excitabilité neuronale en médiant la neurotransmission GABAergique grâce aux canaux chlore liés au ligand GABA. Ce paramètre est également impliqué dans la régulation du volume intracellulaire face à des variations osmotiques ou à des agressions de type ischémie (66). L'hypertonie plasmatique active le cotransporteur NKCC 1 qui enrichit la cellule en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Cl}^-$  (molécules osmotiquement actives) aboutissant au fameux mécanisme de régulation par augmentation du volume cellulaire (*regulatory volume increase*, RVI). Ainsi, la déshydratation cellulaire cérébrale induite par l'hypertonie plasmatique est atténuée. L'hypotonie plasmatique active le cotransporteur KCC 3 qui extrude le  $\text{K}^+$  et le  $\text{Cl}^-$  de la cellule : c'est le fameux mécanisme de régulation par diminution du volume (*regulatory volume decrease*, RVD) qui atténue l'œdème cérébral (66, 67). L'ischémie cérébrale induit des modifications métaboliques et de concentrations électrolytiques majeures caractérisées par une accumulation intracellulaire de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Cl}^-$ , et extracellulaire de  $\text{K}^+$ . Ces phénomènes concernent tous les types de cellules (neurones, astrocytes et cellules endothéliales de la barrière hématoencéphalique) et aboutissent à un œdème cérébral qui peut aller jusqu'à la mort cellulaire (63, 64, 68). Pond *et al.* (64) ont montré que l'inhibition des cotransporteurs NKCC 1 et KCC 2 par du furosémide ou du bumétanide rétablissait la charge en ATP et diminuait les lésions cellulaires de neurones humains soumis à une ischémie-reperfusion sans glucose. Dans un modèle d'ischémie focale-reperfusion, les souris knock-out NKCC 1<sup>-/-</sup> montraient une réduction de 30 à 45 % du volume cérébral infarci et de l'œdème cérébral par rapport aux souris sauvages NKCC 1<sup>+/+</sup> (68). Les cultures neuronales issues de souris NKCC 1<sup>-/-</sup> avaient une réduction significative du taux de mort cellulaire et de la pénétration intracellulaire de  $\text{Na}^+$  comparé aux cultures neuronales des souris NKCC 1<sup>+/+</sup>. L'inhibition du cotransporteur NKCC 1 par le bumétanide est responsable de phénomènes de protection au niveau neuronal et astrocytaire : l'œdème cérébral est associé à une accumulation intracellulaire de  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  avec forte concentration extracellulaire de  $\text{K}^+$ . L'activation du cotransporteur NKCC 1 est aussi fortement liée à l'excitotoxicité astrocytaire et neuronale (63, 69). Toute altération neurologique (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, épilepsie) entraîne des phénomènes d'excitotoxicité avec libération de glutamate



et œdème cérébral (67, 70). Le glutamate en activant les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), favorise la pénétration de chlore dans les cellules en ouvrant les canaux chlore liés au GABA, ainsi que les canaux chlore volume-sensibles. Si le phénomène persiste, il s'ensuit un œdème cérébral majeur suivi d'une nécrose cellulaire. La disparition de glutamate va au contraire faciliter la sortie cellulaire de chlore et de potassium en activant les mêmes canaux chlore volume-sensibles et les canaux potassiques (69). Ces données soulignent l'existence d'effets contraires de ces canaux en fonction de la présence ou non de phénomènes d'excitotoxicité. Si l'on tient compte de ces données, la prévention de l'hyperchlorémie semble justifiée en privilégiant l'administration de solutés équilibrés pauvre en chlore, y compris du BS. Néanmoins, un tel bénéfice reste à démontrer en pratique clinique.

À côté d'éventuels effets bénéfiques, l'administration de BS est accusée d'avoir des conséquences délétères. Parmi ceux-ci, l'acidose avec hypercapnie intracellulaire est largement soulignée dans de nombreuses études. Du fait de sa forte solubilité, le  $\text{CO}_2$  issu du BS va rapidement pénétrer dans la cellule et entraîner une acidose dite paradoxale. Ce phénomène a été montré expérimentalement *in vitro* (71) et chez des patients (39). En fait, ce phénomène dépend des conditions dans lesquelles les cellules se situent : l'acidose intracellulaire ne se développe pas si le système est ouvert, c'est-à-dire s'il y a élimination pulmonaire du  $\text{CO}_2$  ou si le milieu contient des tampons (72). En pratique, les effets indésirables les plus gênants du BS sont la baisse du calcium ionisé, l'hypernatrémie, l'hyperosmolarité, la surcharge hydrosodée et l'hypokaliémie. Ces complications peuvent être prévenues ou minimisées par l'utilisation de solutions iso- ou hypotoniques en perfusion lente et en évitant les bolus.

## Quelles indications pratiques d'alcalinisation par BS ?

Il faut distinguer les acidoses métaboliques induites par l'accumulation d'anions organiques forts de celles qui sont primaires résultants d'anomalies des ions inorganiques (Cl, Na). Les acidoses métaboliques organiques nécessitent avant tout un traitement étiologique : la métabolisation des anions organiques va conduire à la normalisation concomitante du SID et donc du pH plasmatique sans avoir besoin de faire appel au BS. Ainsi, l'acidose de l'acidocétose diabétique ne justifie pas d'alcalinisation par BS, même en cas d'acidose sévère (15). Le traitement étiologique par réhydratation et insuline permet de rétablir un métabolisme glucidique normal. La métabolisation des corps cétoniques et leur élimination rénale lors de la réhydratation se manifestent par une disparition de la cétonémie et l'acidose se corrige simultanément. Pour les mêmes raisons, il n'est pas logique d'alcaliniser les acidoses avec hyperlactatémie survenant dans un contexte de choc (73). Dans cette situation, l'acidose induite par la cellule traduit une défaillance énergétique et doit être considérée comme un phénomène adaptatif à respecter, tout au moins si le trouble reste transitoire. Le meilleur traitement est avant tout de rétablir une hémodynamique et une

oxygénation tissulaire correcte. La métabolisation du lactate va entraîner la correction du pH sans avoir recours à une quelconque alcalinisation. Au cours du choc septique, l'alcalinisation par BS reste débattue du fait de données contradictoires. Dans une étude rétrospective non contrôlée, El Sohl *et al.* (74) ont montré que l'administration de BS (0,2 mmol/kg/h) chez 72 patients en choc septique avec un pH < 7,3 diminuait le délai de sevrage ventilatoire et la durée d'hospitalisation en réanimation. Néanmoins, ce traitement n'apportait aucun bénéfice en termes de résolution de l'état de choc et de mortalité. Basée sur les deux études cliniques randomisées contrôlées (39), la Surviving Sepsis Campaign ne recommande l'alcalinisation par BS qu'en cas d'acidose sévère avec un pH < 7,15; pour les chocs septiques avec pH ≥ 7,15, le BS n'est pas recommandé (75). D'autres auteurs ne préconisent l'alcalinisation par BS que pour des pH encore plus bas, < 7 (73).

L'alcalinisation par BS n'est pas recommandée au cours de l'arrêt cardio-respiratoire de moins de 10 minutes, ou en dehors de l'existence d'une hyperkaliémie associée ou d'une intoxication aux antidépresseurs tricycliques ou d'une acidose préexistante. Comme la cause majeure de l'acidose est respiratoire, la normalisation du pH passe avant tout par le rétablissement d'une ventilation et d'une circulation efficaces. Au-delà de ces délais et en l'absence de reprise spontanée de circulation, l'administration de BS est possible (76).

Au cours des acidoses métaboliques inorganiques, l'indication de BS reste plus débattue. Dans ce cas, l'acidose est un phénomène primaire imposé à la cellule et qui résulte de modifications électrolytiques du SID, qui peut avoir des effets délétères pour la cellule. Ainsi, certains préconisent l'administration de BS si le pH est < 7,20 (59). Mais cette stratégie n'est que symptomatique et un traitement physiopathologique semble plus logique. Si l'on considère les effets délétères de l'hyperchlorémie, il paraît licite d'avoir une stratégie préventive en administrant préférentiellement des solutés équilibrés.

Les acidoses respiratoires aiguës ne justifient pas d'un apport exogène de BS, surtout si la ventilation et/ou la circulation sont compromises. Dans ce cas, le BS n'aboutirait qu'à l'aggravation de la production et l'accumulation de CO<sub>2</sub> dans les tissus et dans le sang. Néanmoins, certaines études rapportent que l'apport de BS au cours de l'acidose par hypercapnie permissive diminue les lésions alvéolaires (129) et améliore les circulations systémiques et régionales (50). En pratique, le seuil généralement toléré d'acidose par hypercapnie permissive est de 7,15-7,20, pH en-deçà duquel l'apport de BS pourrait se justifier.

La problématique de l'alcalinisation des acidoses chroniques est totalement différente. La cause la plus fréquente étant l'insuffisance rénale chronique, l'apport de BS est réalisé lors des séances d'hémodialyse. L'acidose respiratoire chronique ne s'associe généralement pas à une acidose sévère du fait de la réponse rénale qui conduit à augmenter le bicarbonate plasmatique (alcalose métabolique). L'administration de BS dans ce contexte n'est pas justifiée. En cas de ventilation artificielle, l'acétazolamide peut faciliter la baisse des bicarbonates plasmatiques et le sevrage ventilatoire.

## Conclusion

Les acidoses métaboliques sont très fréquentes en réanimation. Elles peuvent être la conséquence d'une augmentation d'anions forts (lactate, corps cétoniques) qui définit les acidoses métaboliques organiques. Lorsqu'elles résultent de modifications de concentrations entre cations et anions forts (sodium et chlore essentiellement), ce sont les acidoses métaboliques non organiques ou dites minérales. Le diagnostic positif repose essentiellement sur l'analyse des gaz du sang associé au ionogramme sanguin. La recherche de la cause de l'acidose métabolique est indispensable car elle conditionne le traitement étiologique, de loin le plus important. Le traitement symptomatique d'alcalinisation par bicarbonate de sodium reste largement débattu et dépend de l'étiologie. Au sein des acidoses respiratoires, il convient de distinguer les acidoses respiratoires aiguës des chroniques dont les causes et le traitement sont totalement différents.

## Références

1. Madger S (1998) Pathophysiology of metabolic acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher: 279-96
2. Kraut JA, Madias NE (2010) Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 6: 274-8
3. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J (2000) Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 162: 2246-51
4. Kaplan LJ, Frangos S (2005) Clinical review: acid-base abnormalities in the intensive care unit. *Crit Care* 9: 198-203
5. Stewart PA (1978) Independent and dependent variables of acid-base control. *Resp Physiol* 33: 9-26
6. Kellum J, Elbers PWG (2009) Stewart's textbook of acid-base. USA, Lulu.com: 501 p
7. Quintard H, Hubert S, Ichai C (2007) Qu'apporte le modèle de Stewart à l'interprétation des troubles de l'équilibre acide base? *Ann Fr Anesth Réanim* 26: 423-33
8. Gattinoni L, Lissoni A (1998) Pathophysiology and diagnosis of respiratory acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical Care Nephrology*. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher: 297-326
9. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V (1998) Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26: 1807-10
10. Kraut JA, Madias NE (2007) Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 162-74
11. Dinh CH, Grandinetti A, Joffe A *et al.* (2006) Correcting the anion gap for hypoalbuminemia does not improve detection of hyperlactatemia. *Emerg Med J* 23: 627-32
12. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR (1995) Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 10: 51-55
13. Orban JC, Leverve X, Ichai C (2010) Lactate : le substrat énergétique de demain. *Réanimation* 19: 384-92
14. Levraut J, Bounatirou T, Ichai C, Ciais JF, Jambou P, Grimaud D (1997) Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate level in critically ill patients. *Intensive Care Med* 23: 417-22

15. Kraut JA, Kurtz I (2005) Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 45: 978-93
16. Orban JC, Lena D, Bonciu M, Grimaud D, Ichai C (2007) Complications métaboliques aiguës du diabète. *Urgence Pratique* 83: 13-7
17. Forni LG, McKinnon W, Hilton PJ (2006) Unmeasured anions in metabolic acidosis: unravelling the mystery. *Crit Care* 10: 220-4
18. 18. Rocktäschel J, Morimatsu H, Uchino S *et al.* (2003) Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology. *Crit Care* 7: R60-6
19. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R (2006) Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? *Anesth Analg* 103: 144-8
20. Karet FE (2009) Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 20: 251-4
21. Laing CM, Unwin RJ (2006) Renal tubular acidosis. *J Nephrol* 19 (suppl 9): S46-52
22. Bruegger D, Bauer A, Rehm M *et al.* (2005) Effect of hypertonic saline dextran on acid-base balance in patients undergoing surgery of abdominal aortic aneurysm. *Crit Care Med* 33: 556-63
23. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U (1999) Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 90: 1265-70
24. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR (1998) Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 9: 364-8
25. Ichai C, Levraut J (2003) Hyperchloremic metabolic acidosis and fluid resuscitation. *Crit Care & Shock* 6: 31-9
26. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR (2001) Normal saline versus lactated ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 93: 817-22
27. Liskaser FJ, Bellomo R, Hayhoe M *et al.* (2000) Role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis. *Anesthesiology* 93: 1170-3
28. Bellomo R, Morimatsu H, French C *et al.* (2006) The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes. *Crit Care Med* 34: 2891-7
29. Moon PF, Kramer GC (1995) Hypertonic saline-dextran resuscitation for hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. *Crit Care Med* 23: 323-31
30. Kellum JA (2002) Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 30: 300-5
31. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR (1998) Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 9: 364-8
32. Wilcox CS (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 71: 726-35
33. Wilkes NJ, Wool R, Mutch M *et al.* (2001) The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 93: 811-6
34. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA *et al.* (2005) A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 100: 1518-24
35. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H *et al.* (2002) A prospective, randomized comparison of thromboelastography coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16: 441-6

36. Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ (2003) Intraoperative colloid administration reduces postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 96: 611-7
37. Kellum JA, Song M, Venkataraman R (2004) Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 125: 243-8
38. Kellum JA, Song M, Li J (2004) Lactic, and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R686-92
39. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112: 492-8
40. Gehlbach BK, Schmidt GA (2004) Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers. *Crit Care* 8: 259-65
41. Fang ZX, Li YF, Zhou XQ *et al.* (2008) Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. *BMC Infect Dis* 8: 50
42. Rocktäschel J, Morimatsu H, Uchino S, Ronco C, Bellomo R (2003) Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base balance. *Int J Artif Organs* 26: 19-25
43. Naka T, Bellomo R (2004) Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of renal replacement therapy. *Crit Care* 8: 108-14
44. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA (2006) Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 10: R22
45. Orchard C, Cingolani H (1994) Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res* 28: 1312-9
46. Barton M, Lake CR, Rainey TG, Chernow B (1982) Is catecholamine release pH mediated? *Crit Care Med* 10: 751-3
47. Huang YG, Wong KC, Yip WH, McJames SW, Pace N (1995) Cardiovascular response to graded doses of three catecholamines during lactic and hydrochloric acidosis in dogs. *Br J Anaesth* 74: 583-90
48. Martini WZ (2009) Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 67: 202-8
49. Jaber S, Jung B, Sebbane M *et al.* (2008) Alteration of the piglet diaphragm contractility in vivo and its recovery after acute hypercapnia. *Anesthesiology* 108: 651-8
50. Caples SM, Rasmussen DL, Lee WY, Wolfert MZ, Hubmayr RD (2009) Impact of buffering hypercapnic acidosis on cell wounding in ventilator-injured rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: L140-4
51. Luo H, Chang Y, Cai H, Wang D, Guo Q (2008) The effect of hypercapnic acidosis preconditioning on rabbit myocardium. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 28: 706-10
52. López D, Rodríguez-Sinovas A, Agulló L, Inserte J, Cabestrero A, García-Dorado D (2008) Acidotic reoxygenation protects against endothelial dysfunction in rat aortic rings submitted to simulated ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H2409-1
53. Flacke JP, Kumar S, Kostin S, Reusch HP, Ladilov Y (2009) Acidotic preconditioning protects endothelial cells against apoptosis through p38- and Akt-dependent Bcl-xL overexpression. *Apoptosis* 14: 90-6
54. Cohen MV, Yang XM, Downey JM (2007) The pH hypothesis of postconditioning: staccato reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation* 115: 1895-903
55. Inserte J, Barba I, Hernando V *et al.* (2008) Effect of acidic reperfusion on prolongation of intracellular acidosis and myocardial salvage. *Cardiovasc Res* 77: 782-90
56. Thatte HS, Rhee JH, Zagarins SE *et al.* (2004) Acidosis-induced apoptosis in human and porcine heart. *Ann Thorac Surg* 77: 1376-83
57. Viallon A, Zeni F, Lafond P *et al.* (1999) Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 27: 2690-3

58. Vukmir RB (2006) Sodium bicarbonate improves outcome in prolonged prehospital cardiac arrest. *Am J Emerg* 24: 156-61
59. Castaing Y, Bengler C, Delafosse B *et al.* (1998) Correction de l'acidose métabolique en réanimation. XIX<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine. *Réanim Urg* 8: 426-32
60. Leverve XM, Boon C, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Mustafa I (2008) Half-molar sodium-lactate has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 34: 1796-803
61. Kotchen TA (2005) Contributions of sodium and chloride to NaCl-induced hypertension. *Hypertension* 45: 849-50
62. Verkman AS, Galiotta LJV (2009) Chloride channels as drugs targets. *Nature* 8: 153-71
63. Beck J, Lenart B, Kintner DB, Sun D (2003) Na-K-Cl cotransporter contributes to glutamate-mediated excitotoxicity. *J Neurosci* 23: 5061-8
64. Pond BB, Galeffi F, Ahrens R, Schwartz-Bloom RD (2004) Chloride transport inhibitors influence recovery from oxygen-glucose deprivation-induced cellular injury in adult hippocampus. *Neuropharmacol* 47: 253-62
65. Sardini A (2007) Cell volume homeostasis: the role of volume-sensitive chloride channels. *Adv Mol Cell Biol* 38: 199-214
66. Kahle KT, Staley KJ, Nahed BV *et al.* (2008) Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. *Nature Clin Pract* 4: 490-503
67. O'Donnell ME, Duong V, Suvatne J, Foroutan S, Johnson DM (2005) Arginine vasopressin stimulation of cerebral microvascular endothelial cell Na-K-Cl cotransporter activity is V1 receptor and [Ca] dependent. *Am J Physiol Cell Physiol* 289: C283-92
68. Chen H, Luo J, Kintner DB, Shull GE, Sun D (2005) Na<sup>+</sup>-dependent chloride transporter (NKCC1) -null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 54-66
69. Inoue H, Okada Y (2007) Roles of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. *J Neurosci* 27: 1445-55
70. Su G, Kintner DB, Flagella M, Shull GE, Sun D (2002) Astrocytes from Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EEA release. *Am J Physiol Cell Physiol* 282: C1147-60
71. Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N (1990) Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet* 10: 1243-6
72. Levraut J, Giunti C, Ciebiera JP *et al.* (2001) Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH depends on the extracellular nonbicarbonate buffering capacity. *Crit Care Med* 29: 1033-9
73. Boyd JH, Walley KR (2008) Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock? *Curr Opin Crit Care* 14: 379-83
74. El-Solh AA, Abou Jaoude P, Porhomayon J (2010) Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern Emerg Med* 5: 341-7
75. Dellinger RP, Lévy MM, Carlet JM *et al.* (2008) Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34: 17-60
76. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT *et al.*; Advanced Life Support Chapter Collaborators (2010) Part 8: advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 122: 213-47

# Alcaloses : diagnostic et traitement

J.-C. Orban et C. Ichai

## Alcalose métabolique

### Définition et épidémiologie

L'alcalose métabolique est une augmentation primitive des bicarbonates plasmatiques supérieure à  $28 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  responsable d'une élévation du pH  $> 7,45$ . Une réponse respiratoire prévisible y est associée (0,6 mmHg par mmol de bicarbonate) (1). En termes d'épidémiologie, l'incidence de ce trouble acidobasique est peu connue. Des travaux anciens en ont fait le trouble le plus fréquent avec des incidences de l'ordre de 50 %. Sur un travail plus récent, son incidence varie dans la même population entre 5 et 85 % (2). Ces chiffres sont expliqués par deux raisons essentielles : la méthode d'interprétation et la population étudiée. Dans cette étude, l'incidence de l'alcalose métabolique en réanimation médico-chirurgicale était de 5 % en utilisant la méthode d'Henderson-Hasselbach et de 85 % en utilisant la méthode de Stewart. Cette discordance est en grande partie due à la fréquence de l'hypoalbuminémie qui a un effet alcalinisant (3). En ce qui concerne le type de patient, le travail d'Okusawa retrouvait une incidence de 60 % d'alcalose métabolique sur une population de patient en postopératoire de chirurgie digestive (4). Compte tenu de l'évolution des pratiques dans ce domaine avec la réalimentation précoce, il est très probable que l'incidence actuelle de ce trouble soit très inférieure dans la population générale de réanimation.

Une seule étude s'est intéressée à la mortalité des alcaloses métaboliques. Les résultats sont très clairs en montrant une relation linéaire entre les valeurs de



pH et la mortalité. Lorsque le pH est supérieur à 7,60, la mortalité approche les 50 % (5). Bien que l'alcalose ait des effets délétères (6), il est très probable que le pH en lui-même ne soit que le témoin de la gravité de la maladie. C'est pourquoi il est difficile d'établir un lien de causalité entre pH et mortalité.

## Physiopathologie

La physiopathologie des alcaloses métaboliques diffère selon le concept considéré. Dans l'approche traditionnelle d'Henderson-Hasselbalch, l'élévation du pH est la conséquence d'une diminution de protons plasmatiques issus d'un acide minéral ou organique ou d'un gain de bicarbonates plasmatiques ou équivalents (7). Le concept de Stewart qui considère tous les paramètres impliqués dans l'équilibre acidobasique et pas seulement les bicarbonates, attribue l'augmentation du pH plasmatique à une moindre dissociation de l'eau plasmatique qui diminue la concentration plasmatique de protons selon la relation :  $\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$ . Deux paramètres indépendants et majeurs peuvent avoir un impact sur cette dissociation et donc sur le pH plasmatique : le *strong ion difference* ou SID qui est la différence entre cations et anions forts, et la masse en acides faibles (*cf.* chapitre Interprétation troubles acidobasiques). Toute augmentation du SID plasmatique, qu'elle résulte d'une augmentation des cations forts ( $\text{Na}^+$ ) ou d'une diminution des anions forts ( $\text{Cl}^-$ , lactate $^-$ , corps cétoniques), induit une élévation du pH et des bicarbonates plasmatiques. Toute diminution des acides faibles (albuminate) aura les mêmes conséquences. Au final, quel que soit le mécanisme, l'alcalose métabolique se caractérise par un pH et des bicarbonates plasmatiques élevés et obéit mathématiquement à l'équation d'Henderson-Hasselbalch :  $\text{pH} = 6,10 + \log (\text{HCO}_3^-)/0,03 \times \text{PaCO}_2$  (6,1 étant la constante  $\text{pK}_a$  de demi-dissociation plasmatique du bicarbonate, 0,03 étant le coefficient de solubilité du  $\text{CO}_2$ ). La réponse ventilatoire consiste en une hypoventilation destinée à diminuer l'élimination de  $\text{CO}_2$  pour atténuer l'augmentation du pH plasmatique.

Dans le concept de Stewart, l'élévation du SID plasmatique résulte de plusieurs mécanismes. Au niveau digestif haut, la synthèse d'HCl entraîne une perte plasmatique de chlorure et ainsi une alcalose qui est corrigée par la réabsorption des chlorures au niveau de l'intestin grêle. En cas de vomissements, cette perte est définitive, aboutissant à une alcalose. Au niveau rénal, le développement d'une alcalose peut s'expliquer par des pertes différentielles d'anions et de cations aboutissant à une élévation de SID. L'effet alcalinisant du bicarbonate et de ses équivalents s'explique par l'apport de cations forts sans anions forts augmentant le SID. Enfin, une cause d'alcalose métabolique expliquée par le concept de Stewart et non par la méthode classique est l'hypoalbuminémie qui diminue la quantité totale d'acides faibles.

Face à une élévation importante des bicarbonates plasmatiques (quelle que soit son origine exogène ou endogène), un rein normal est capable d'excréter de grandes quantités de bicarbonates, de sorte qu'une alcalose métabolique significative ne devrait théoriquement pas pouvoir persister de façon durable.



L'apparition et la persistance d'une alcalose métabolique nécessitent donc à la fois des mécanismes de développement et d'entretien du processus. Ainsi, ce trouble acidobasique peut persister même lorsque ses mécanismes de genèse ont disparu. On distingue trois phases (8-10) :

- une phase de genèse ;
- une phase d'entretien ;
- une phase de correction.

### Phase de genèse

L'alcalose métabolique peut être due à une perte d'ions  $H^+$  non volatils du secteur extracellulaire (SEC) ou une surcharge en ions bicarbonates dans le SEC (tableau I).

**Tableau I** – Mécanismes d'apparition et principales causes des alcaloses métaboliques.

| Genèse                                                                                                          | Principales causes                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pertes d'ions <math>H^+</math> d'origine :</i>                                                               |                                                                                                                                                                              |
| – Gastro-intestinale                                                                                            | – vomissements, aspiration gastrique<br>– tumeur vilieuse, diarrhée chlorée congénitale                                                                                      |
| – Rénale :<br>• augmentation du flux tubulaire et fuite sodée                                                   | – diurétiques                                                                                                                                                                |
| • excès de minéralocorticoïdes                                                                                  | – hyperréninismes : contraction du volume extracellulaire, hypomagnésémie<br>– hyperminéralocorticismes primaires :<br>hyperaldostérionisme primaire,<br>syndrome de Cushing |
| • augmentation de la charge négative dans la lumière tubulaire                                                  | – surcharge en anions non réabsorbables :<br>pénicilline, carbénicilline, sulfates                                                                                           |
| • hypercapnie                                                                                                   | – correction de l'hypercapnie chronique<br>+ régime sans sel                                                                                                                 |
| • régime pauvre en chlore                                                                                       |                                                                                                                                                                              |
| • hypercalcémie                                                                                                 |                                                                                                                                                                              |
| • hypoparathyroïdie                                                                                             |                                                                                                                                                                              |
| <i>- Surcharge en bicarbonates :</i>                                                                            |                                                                                                                                                                              |
| – Transfert d' $H^+$ dans les cellules                                                                          | – hypokaliémie                                                                                                                                                               |
| – Surcharge alcaline exogène absolue ou relative par des bicarbonates, carbonates, acétates, lactates, citrates | – alcalinisation excessive des acidoses,<br>– hyperalimentation, polytransfusions,<br>– antiacides, syndrome des buveurs de lait                                             |
| – Contraction du volume extracellulaire                                                                         |                                                                                                                                                                              |

### **Perte en ions $H^+$ non volatils**

Ce sont les alcaloses métabolique dites « par échange d'ions », puisque toute perte d'ions  $H^+$  conduit à la production équimolaire d'ions bicarbonates secondaire à la dissociation intracellulaire de l'acide carbonique (11, 12):  $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + \text{bicarbonate}$ . Cette perte d'ions  $H^+$  se fera soit sous forme d' $H^+Cl^-$ , soit sous forme d'ammonium (peu sous forme d'acidité titrable ou associés à d'autres anions tels que sulfates ou phosphates). Il est ainsi classique de distinguer les alcaloses métaboliques s'accompagnant d'une perte de chlore, appelées alcaloses métaboliques avec déplétion chlorée, dites « chlorosensibles », des alcaloses métaboliques avec pool chloré conservé dites « chlororésistantes ».

#### *Alcaloses métaboliques chlorosensibles d'origine digestive*

Les pertes massives d'HCl par le liquide gastrique représentent les causes les plus fréquentes d'alcalose métabolique chlorosensible (13). Le liquide gastrique contient une très grande quantité d'HCl ( $H^+$ ) = 160-170 mmol · L<sup>-1</sup>, ( $Cl^-$ ) = 180 mmol · L<sup>-1</sup>) qui est très largement supérieure à celle du SEC. La perte d'HCl par cette voie induit obligatoirement une perte nette de  $Cl^-$  et de  $CO_2$  couplée à un gain équimolaire et concomitant de bicarbonates (alcalose par échange d'anions) (fig. 1). Il en résulte une charge plasmatique en bicarbonates avec élévation du pH et déplétion chlorée. La sévérité de l'alcalose métabolique dépend donc de l'importance des pertes en HCl. Le transport d'HCl à travers la paroi gastrique fait appel à une pompe  $H^+-K^+$ -ATPase au niveau de la membrane luminale qui est inhibée par les inhibiteurs de la pompe à proton et à un antiport au niveau de la membrane basale. Les pertes en  $Na^+$  et  $K^+$  sont généralement faibles car leur concentration dans le liquide gastrique est faible. L'hypokaliémie, souvent associée à cette phase, résulte des pertes urinaires de  $K^+$  dues aux pertes obligatoires avec les ions bicarbonates dans les urines et à un éventuel hyperaldostéronisme secondaire en cas d'hypovolémie efficace associée. Au niveau des urines, il existe une natriurèse et une kaliurèse élevées (> 20 mmol · L<sup>-1</sup>), une chlorurèse nulle (< 10 mmol · L<sup>-1</sup>), une bicarbonaturie et un pH > 6. La déplétion chlorée entraîne une excrétion de bicarbonates par le tube contourné distal (TCD) dès la 90<sup>e</sup> minute suivant la déplétion chlorée (14-17).

L'adénome villosus est responsable dans 15 à 20 % des cas d'une alcalose métabolique en rapport avec des pertes chlorées considérables. La diarrhée chlorée congénitale est une maladie autosomale récessive caractérisée par un défaut d'échange chlorure/bicarbonate normalement présent au niveau des membranes apicales de l'épithélium colique et iléal (fig. 1).

#### *Alcaloses métaboliques chlorosensibles d'origine rénale*

Elles sont en rapport avec une perte de chlore dans les urines. Le mécanisme d'apparition de l'alcalose métabolique est le même que celui évoqué dans les pertes digestives, c'est-à-dire un échange d'anions. Les ions  $H^+$  sont excrétés

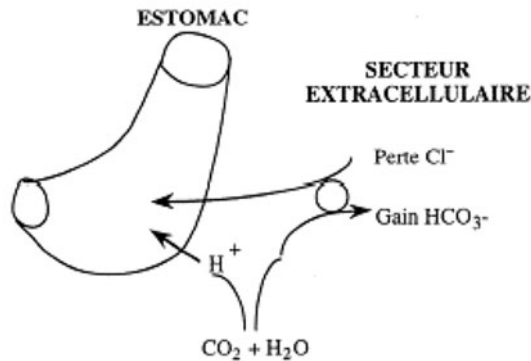


**Fig. 1** – Genèse des alcaloses métaboliques d'origine digestive (d'après Rubin *et al.* (11)). La perte d'HCl entraîne la perte nette concomitante de  $\text{Cl}^-$  et de  $\text{CO}_2$  et le gain équimolaire de bicarbonates.

essentiellement au niveau du TCD sous forme d'ammonium ou d'acidité titrable (8, 18, 19). La cause la plus fréquente de ce type d'alcalose métabolique est l'administration de diurétiques chlorurétiques tels que furosémide (Lasilix®), bumétanide (Burinex®) et thiazidiques (Fludex®) (19, 20). Ainsi, le furosémide peut générer une alcalose métabolique chez l'homme en 2 jours (8). Les urines sont alors riches en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Cl}^-$  ( $> 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), mais pauvres en bicarbonate avec un  $\text{pH} < 6$ . Une autre cause est l'alcalose métabolique post-hypercapnique. Elle s'observe chez l'insuffisant respiratoire chronique chez qui l'on corrige brutalement une acidose respiratoire (ventilation mécanique). L'acidose respiratoire induit en quelques heures une déplétion chlorée par excrétion urinaire de chlore, associée à une réabsorption de bicarbonates : c'est la réponse rénale au trouble respiratoire chronique. Quand la  $\text{PaCO}_2$  baisse brutalement, la réabsorption de bicarbonates persiste tant que la déplétion chlorée n'est pas corrigée (20). L'alcalose métabolique est aggravée chez ces patients par l'administration de diurétiques qui augmentent la déplétion chlorée et peut engendrer une déplétion potassique, facteur supplémentaire d'entretien de l'alcalose métabolique.

### **Alcaloses métaboliques chlororésistantes**

Elles sont beaucoup plus rares, dues à une perte d'ions  $\text{H}^+$  au niveau du TCD et du tube collecteur avec réabsorption concomitante d'ions bicarbonates. Ce phénomène peut être initié par :

- un excès primitif ou secondaire de minéralocorticoïdes :
  - *hyperaldostéronismes primaires* ou syndrome de Conn par adénome ou carcinome de la surrénale ou par hyperplasie surrénalienne (21). L'aldostérone plasmatique est élevée, mais la réninémie est basse ;
  - *syndromes adrénogénitaux* par déficit en 11- $\beta$ -hydroxylase ou en 17- $\alpha$ -hydroxylase ;
  - *syndrome de Cushing* par adénome, carcinome ou hyperplasie surrénalienne, qui se caractérise par un taux de cortisolémie élevé ;

- *hyperaldostéronismes secondaires* se caractérisant par un taux plasmatique d'aldostérone bas. Ils se rencontrent dans deux situations : hypertension artérielle maligne par sténose de l'artère rénale ou sur tumeur sécrétant de la rénine (réninémie élevée) ; au cours des pseudo-hyperaldostéronismes observés lors d'ingestion importantes de réglisse (acide glycyrrhinique) et plus rarement dans le syndrome de Liddle (anomalie des transports ioniques tubulaires) ;
- une déplétion potassique sévère (plus qu'une hypokaliémie) pouvant générer et maintenir une alcalose métabolique à elle seule ;
- une augmentation de la charge négative dans la lumière tubulaire qui peut être engendrée par une surcharge en anions non réabsorbables ;
- une tubulopathie congénitale de découverte tardive comme le syndrome de Bartter et le syndrome de Gitelman. Dans ce dernier une hypomagnésémie est fréquemment retrouvée.

Dans tous les cas, le tableau est celui d'une alcalose métabolique hypokaliémique avec chlorémie normale ou discrètement abaissée. Dans les urines, la natriurèse, la kaliurèse et la chlorurèse sont élevées ( $> 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) et le  $\text{pH} < 6,5$ . Le point commun de ces alcaloses métaboliques est l'hypokaliémie qui est considérée comme le facteur de développement principal de ce trouble.

### **Surcharge en ions bicarbonates**

Elle est le plus souvent liée à un apport exogène excessif de bicarbonates ou d'équivalents métaboliques tels que citrates, carbonates, acétates (22, 23). Une cause non négligeable d'alcalose métabolique est l'utilisation d'une épuration extrarénale utilisant l'anticoagulation régionale au citrate. Dans la littérature, une incidence allant jusqu'à plus de 50 % a été rapportée (24). Cependant, ces chiffres s'amendent au cours du temps (25). L'incidence la plus importante a été rapportée lors d'utilisation de citrate à forte concentration. Les études plus récentes montrent une incidence faible en raison de l'asservissement de l'administration de citrate au débit sanguin, de l'utilisation de faibles concentrations et d'une surveillance mieux codifiée (26).

De manière plus anecdotique dans le syndrome des buveurs de lait, l'alcalose métabolique est multifactorielle (27) : vomissements, hypercalcémie, baisse de la filtration glomérulaire en rapport avec l'insuffisance rénale toujours présente, absorption de bicarbonates (sous forme de bicarbonates de calcium). À l'hypercalcémie, s'associent une hyperphosphorémie et une hypermagnésémie.

### *Phase d'entretien*

L'entretien d'une alcalose métabolique est toujours d'origine rénale, due à une réabsorption tubulaire des bicarbonates avec excrétion d'ions  $\text{H}^+$  : c'est ce que l'on appelle « l'acidurie paradoxale ». Ce phénomène est caractéristique de la phase d'entretien et explique que l'alcalose métabolique peut perdurer malgré

la disparition du facteur initial responsable de l'apparition du trouble. Dans les alcaloses métaboliques avec déplétion chlorée, cette acidurie paradoxale est considérée par certains non pas comme une réponse « inadaptée », mais bien au contraire comme « adaptée » (11). En effet, malgré l'alcalose métabolique, une excrétion rénale de bicarbonates s'accompagnerait obligatoirement d'une perte équimolaire de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$  pour maintenir l'électroneutralité. Ceci pourrait induire une contraction du volume extracellulaire et une hypokaliémie sévère. Ainsi, l'acidurie paradoxale des alcaloses métaboliques chlorosensibles devrait être considérée plutôt comme une réponse rénale attendue, témoin d'un mécanisme de prévention d'une hypovolémie et d'une hypokaliémie. Ce phénomène constituerait aussi un mécanisme de protection vis-à-vis d'un rebond acidotique au moment de la réabsorption d' $\text{HCl}$ .

Plusieurs facteurs sont considérés comme responsables du maintien d'une alcalose métabolique, à part entière ou en association. Leur mécanisme d'action est l'augmentation de réabsorption rénale des bicarbonates (tableau II). Un autre facteur favorisant l'entretien de l'alcalose métabolique est la baisse de la filtration glomérulaire des bicarbonates en cas d'hypovolémie ou d'insuffisance rénale (18, 28). L'hypochlorémie diminue la filtration glomérulaire et ainsi la réabsorption de bicarbonate. De plus elle augmente la rénine et ainsi l'hyperaldostérionisme.

**Tableau II** – Facteurs d'entretien des alcaloses métaboliques d'après Sabatini *et al.*

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baisse de la filtration glomérulaire</li> <li>2. Diminution du volume extracellulaire (stimule la réabsorption tubulaire de bicarbonates)</li> <li>3. Hypokaliémie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• diminue la filtration glomérulaire</li> <li>• augmente la réabsorption tubulaire de bicarbonates</li> </ul> </li> <li>4. Hypochlorémie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• diminue la filtration glomérulaire</li> <li>• la baisse de <math>\text{Cl}</math> au niveau distal conduit à l'augmentation d'excrétion d'ions <math>\text{H}^+</math> dans le tube collecteur médullaire</li> </ul> </li> <li>5. Flux rétrograde passif de bicarbonates</li> <li>6. Aldostérone (augmente l'excrétion sodium indépendante d'ions <math>\text{H}^+</math> au niveau du tube collecteur médullaire)</li> <li>7. Perte continue d'acides</li> <li>8. Apport continu de bicarbonates</li> </ol> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### *Phase de correction*

Pour les alcaloses métaboliques chlorosensibles, elle apparaîtra avec la normalisation du pool chloré : la chlorémie remonte, alors que les bicarbonates plasmatiques diminuent pour se normaliser (évolution en miroir), de sorte que le pH se normalise ; la bicarbonaturie réapparaît et donc le pH urinaire devient  $> 6$ .

La correction des alcaloses métaboliques chlororésistantes repose avant tout sur la normalisation du pool potassique et des concentrations plasmatiques des minéralocorticoïdes.

## Diagnostic positif

### *Diagnostic positif des alcaloses métaboliques*

#### *Signes cliniques*

Les manifestations cliniques et leur sévérité dépendent de l'importance de l'alcalémie et du degré de compensation respiratoire (29). L'alcalémie est surtout responsable des troubles neurologiques induits par la baisse du débit sanguin cérébral. La compensation respiratoire conduit à une hypoventilation alvéolaire avec hypoxie-hypercapnie. Certains signes sont ceux de la cause de l'alcalose métabolique : hypokaliémie, hypophosphorémie, etc. L'alcalose métabolique peut être totalement asymptomatique, les seuls signes cliniques étant les signes étiologiques (HTA, vomissements, etc.). Elle ne sera symptomatique que dans les hyperalcalémies sévères.

#### *Signes neuromusculaires*

L'alcalose est responsable d'une diminution du débit sanguin cérébral et de la CMR glucose (30). Cela peut se manifester par des troubles du système nerveux central à type d'apathie, de confusion, d'asthénie, de crises convulsives ou plus rarement de véritable encéphalopathie avec coma surtout chez l'insuffisant hépatique (31). Parfois, le tableau est celui d'une véritable psychose et pose des problèmes de diagnostic différentiel (32). Les signes neuromusculaires sont attribués à une baisse de concentration plasmatique en calcium ionisé et une hypokaliémie. Ceci se traduit par une irritabilité neuromusculaire avec crampes, tétanie, beaucoup plus rarement un signe de Trousseau ou de Chvostek.

#### *Signes cardiovasculaires*

Ils sont attribués à l'hypoxie, l'hypophosphorémie, et la baisse du débit sanguin coronaire (18). Ils peuvent se manifester par une insuffisance cardiaque, une hypotension artérielle et surtout des troubles du rythme et de conduction : fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire ou même torsades de pointe (33, 34). Ces troubles sont généralement résistants aux traitements habituels et ne régressent qu'avec la normalisation du pH (18). De même, elle serait aussi responsable d'une augmentation des arythmies chez les patients traités par digitaliques (35). Ces données sont à modérer dans la mesure où l'hypokaliémie souvent associée à l'alcalose métabolique est un facteur connu d'arythmie ventriculaire et un facteur augmentant la toxicité des digitaliques.

### Signes respiratoires

Il s'agit d'une hypoventilation alvéolaire. La baisse du volume courant et de la fréquence respiratoire conduit à une hypercapnie qui tend à corriger le pH artériel. Elle s'associe à une hypoxémie qui est inversement corrélée à l'hypercapnie (36, 37). Chez l'insuffisant respiratoire chronique, l'alcalose métabolique peut entraîner une hypoxémie encore plus sévère et l'alcalémie peut rendre le sevrage ventilatoire difficile. L'hypoxémie s'expliquerait à la fois par un effet Bohr et par une aggravation des anomalies du rapport ventilation/perfusion. Cet effet est d'autant plus marqué qu'il existe une insuffisance respiratoire chronique préexistante (38, 39).

### Signes biologiques

#### Plasmatiques

Le *déséquilibre acidobasique* : l'alcalose métabolique associe élévation du pH, hyperbicarbonatémie et hypercapnie.

Le trouble est pur si la réponse ventilatoire est adaptée, c'est-à-dire qu'une augmentation d'environ  $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  de bicarbonates entraîne une augmentation d'environ 0,7 à 0,8 mmHg de la  $\text{PaCO}_2$ , sauf au début si le trouble s'installe brutalement ( $\text{PaCO}_2$  alors normale). Des formules de corrélation entre  $\text{PaCO}_2$  et bicarbonates permettent de déterminer la réponse ventilatoire adaptée au chiffre des bicarbonates plasmatiques ( $\text{PaCO}_2$  prévisible) (36). Cette corrélation existe même dans les alcaloses métaboliques sévères avec une bicarbonatémie  $> 40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Des alcaloses métaboliques pures très sévères non mortelles ont été décrites avec des pH atteignant 7,87, une bicarbonatémie à  $87 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  et une  $\text{PaCO}_2$  à 76 mmHg (40-42). Dans ces situations, l'hypercapnie limite l'augmentation du pH, mais pérennise l'excrétion rénale d'ions  $\text{H}^+$  et donc la réabsorption d'ions bicarbonates.

Si la  $\text{PaCO}_2$  prévisible est supérieure à la  $\text{PaCO}_2$  mesurée, cela signifie qu'une alcalose respiratoire se surajoute : c'est une alcalose *mixte*. Elle est caractérisée par une alcalémie plus sévère ainsi qu'une gravité et une mortalité plus importantes (5).

Si la  $\text{PaCO}_2$  prévisible est inférieure à la  $\text{PaCO}_2$  mesurée, il s'agit d'une alcalose métabolique associée à une acidose respiratoire, donc un trouble *complexe*.

Le *trou anionique plasmatique* est classiquement normal dans les alcaloses métaboliques pures, l'élévation des bicarbonates étant contrebalancée par la baisse du chlore. Il peut néanmoins être élevé dans trois circonstances (43) :

- hyperlactatémie modérée secondaire à une activation de la glycolyse anaérobie par stimulation de la phosphofructokinase (44), la présence d'une hyperlactatémie sévère ( $> 5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) traduit toujours une acidose métabolique associée ;
- association à une acidose métabolique ou excès d'alcalinisation d'une augmentation de la charge négative de l'albumine secondaire à l'alcalémie et

la contraction volémique. Le trou anionique peut donc être artificiellement modifié par des variations de pH, de volume du SEC et/ou d'acides faibles (albumine, phosphore). De ce fait, certains auteurs préconisent le calcul du *strong ion difference* (SID) qui tient compte des acides forts et faibles (45-48).

*L'hypoxie tissulaire*: elle est corrélée à l'hypoventilation alvéolaire. Son mécanisme n'est pas univoque. Le premier facteur en cause est la déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (effet Bohr), c'est-à-dire une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub> induite par l'alcalose. L'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus est également altéré par des phénomènes de vasoconstriction et d'aggravation des effets shunts, en particulier au niveau de la circulation pulmonaire (38, 39). Ces effets semblent néanmoins transitoires après 6 à 8 heures d'alcalémie du fait d'une baisse du taux de 2-3 DPG érythrocytaire. *Les autres électrolytes*: leur variation et le degré de sévérité de ces troubles dépendent surtout de la cause. L'hypochlorémie est constamment présente dans les alcaloses métaboliques à déplétion chlorée (8, 49). Elle est généralement associée à une déplétion du pool sodé avec ou sans hyponatrémie. L'hypokaliémie est fréquente, liée soit à une pénétration intracellulaire de K<sup>+</sup>, soit à des fuites urinaires (50, 51). L'hypophosphorémie, l'hypomagnésémie et la baisse du calcium ionisé peuvent aussi se retrouver.

### Urinaire

Les deux éléments importants sont le pH et la chlorurèse.

Le *pH urinaire* est variable selon la cause de l'alcalose métabolique et son stade. En phase d'installation d'un trouble chlorosensible il est  $\geq 6$ . Cela traduit l'excrétion rénale de bicarbonates. En revanche, il est  $< 6$  dans toutes les autres situations, traduisant l'acidurie paradoxale (11). L'élévation du pH urinaire après une phase d'acidurie témoigne de la correction des facteurs d'entretien de l'alcalose. En pratique, le pH urinaire est considéré comme un bon marqueur de l'efficacité du traitement.

La *chlorurèse* est l'élément essentiel du diagnostic étiologique (fig. 2). Elle permet de distinguer les alcaloses métaboliques chlorosensibles où la chlorurèse est nulle, des troubles chlororésistants où la chlorurèse est élevée ( $> 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) (52).

La *natriurèse* et la *kaliurèse* ne sont que des éléments d'appoint du diagnostic étiologique.

## Traitement

### Principes du traitement

Le traitement des alcaloses métaboliques repose sur la correction à la fois des causes exactes des désordres primitifs et de ses mécanismes d'entretien. La seule correction de la cause sera donc insuffisante si l'on ne traite pas les facteurs d'entretien du trouble (18, 49). La correction des alcaloses métaboliques



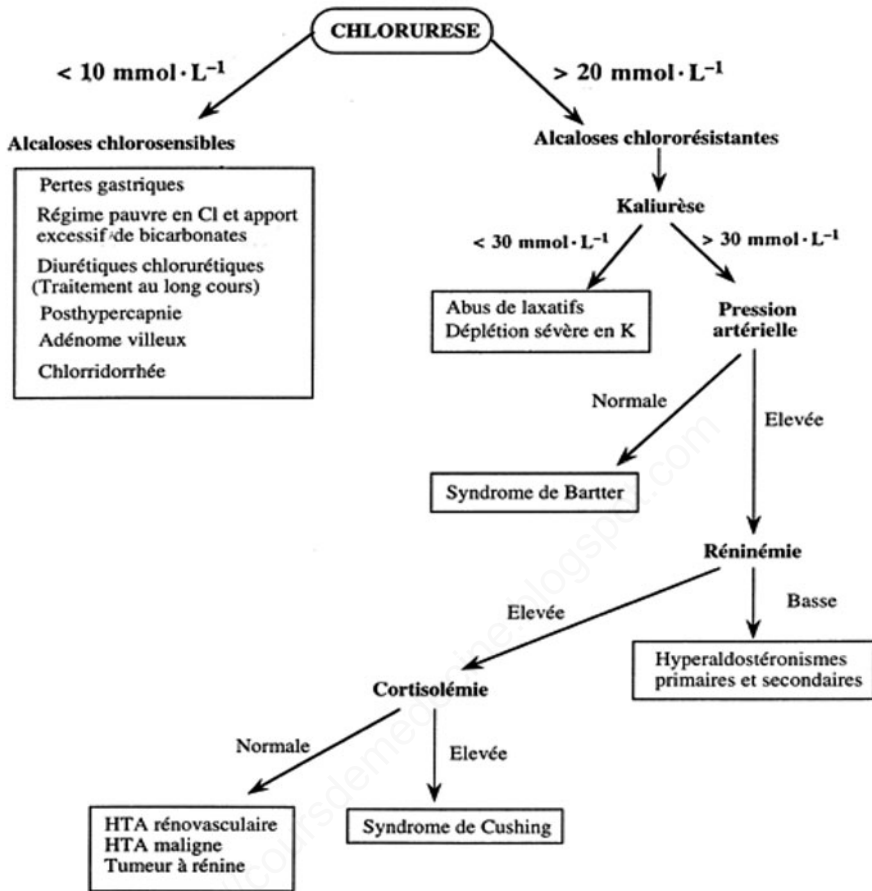


Fig. 2 – Arbre décisionnel diagnostique devant une alcalose métabolique, modifié d'après Galla *et al.*

chlorosensibles passe par la restauration du pool chloré. La nécessité absolue d'apporter en association avec le chlore du Na (NaCl) et/ou du K (KCl) est encore débattue (49, 50). Les concepts physiopathologiques modernes de l'alcalose métabolique montrent qu'il est sûrement inexact de ne raisonner que sur les anomalies du SEC, sans tenir compte des modifications concomitantes du secteur intracellulaire. Il devient donc illusoire de vouloir séparer les variations de chlore de celles du sodium et du potassium (53, 54). Ainsi, l'apport de NaCl dans les alcaloses métaboliques chlorosensibles est un traitement indispensable à la fois pour corriger la déplétion chlorée et l'hypovolémie efficace. Cependant, son administration exclusive semble insuffisante et les travaux récents suggèrent de plus en plus l'association systématique de KCl (11, 53), car le seul apport de NaCl peut corriger l'hyperbicarbonatémie, mais ne peut en aucun cas corriger l'hypokaliémie et l'acidose intracellulaire toujours associées. Le traitement des alcaloses métaboliques chlororésistantes repose essentiellement sur l'apport de KCl nécessaire au rétablissement de la déplétion potassique.

## Moyens thérapeutiques

### Chlorures

Le *NaCl* permet de corriger la déplétion chlorée, de restaurer le volume extracellulaire et d'améliorer la filtration glomérulaire. Administré par voie orale ou plutôt par voie veineuse, le choix porte habituellement sur le *NaCl* isotonique (0,9 %). La perfusion de petits volumes de *NaCl* hypertonique (3,6 ou 7,2 %) a été proposée et semble aussi efficace que le traitement classique et sans danger (55).

Le *KCl* permet de corriger la déplétion potassique. Ce déficit varie de 200 à 500 mmol pour une bicarbonatémie comprise entre 30 et 40 mmol · L<sup>-1</sup> et de 600 à 1 000 mmol pour une bicarbonatémie comprise entre 40 et 50 mmol · L<sup>-1</sup>. La kaliurèse n'est pas un bon reflet du pool potassique. Elle est généralement élevée en cas d'alcalose métabolique persistante ou insuffisamment traitée et ne traduit pas obligatoirement une restauration du pool potassique. L'administration de *KCl* ne doit pas dépasser 40 mmol · h<sup>-1</sup> et nécessite un monitoring étroit de l'ECG et de la kaliémie.

### Agents acidifiants

L'administration par voie veineuse d'un acide ou d'un sel de cation métabolisable permet, par la charge d'ions H<sup>+</sup> qu'elle induit, une baisse rapide du pH sanguin. Le volume de distribution des bicarbonates dans l'organisme est évalué à environ 50 % du poids corporel. Il est donc possible de calculer la quantité d'H<sup>+</sup> nécessaire pour corriger l'AlcM à partir de la formule : quantité d'H<sup>+</sup> (mmol · L<sup>-1</sup>) = (bicarbonates mesurés × 25) × poids (kg) × 0,5. Il est cependant important de souligner que cette estimation reste imprécise puisque le volume de distribution peut varier de 20 à 60 % du poids corporel (56).

Ce moyen thérapeutique ne doit être réservé qu'aux alcaloses métaboliques menaçant le pronostic vital (pH ≥ 7,55) ou symptomatiques (troubles du rythme, coma), lorsque l'on ne peut pas traiter autrement les facteurs en cause (états œdémateux, insuffisances rénales ou respiratoires). Dans tous les cas, il est inutile et même dangereux de normaliser trop rapidement le taux de bicarbonates au risque de créer une acidose mixte (respiratoire et métabolique), du fait de la normalisation plus lente du pH du LCR par rapport à celui du sang. L'administration d'ions H<sup>+</sup> doit induire une baisse des bicarbonates d'environ 8 à 12 mmol · L<sup>-1</sup>. Plusieurs agents sont proposés, chacun ayant des avantages et des inconvénients.

- *Chlorhydrates d'ammonium, d'arginine et de lysine* : ils sont métabolisés en urée et sont donc contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique ou rénale préexistante (57, 58). Le chlorhydrate d'ammonium peut induire une encéphalopathie ; son administration nécessite une voie veineuse centrale. Le chlorhydrate d'arginine a l'avantage de pouvoir être administré par voie

veineuse périphérique; cependant, comme le cation arginine déplace le K intracellulaire indépendamment des variations du pH, il peut entraîner des hyperkaliémies graves surtout en cas d'insuffisance rénale. Le chlorhydrate de lysine peut être administré par voie orale.

- *Acide chlorhydrique*: il doit être préparé par la pharmacie des hôpitaux. Les concentrations des solutions habituellement préconisées varient de 0,05 (50 mmol · L<sup>-1</sup>) à 0,5 molaire (500 mmol · L<sup>-1</sup>), en sachant que les plus utilisées sont celles à 0,15 ou 0,2 molaire (57, 58). Au contact du plasma, l'acide chlorhydrique se transforme:  $\text{HCl} + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{Cl}^-$ . L'eau ainsi formée diffuse de manière homogène dans tous les secteurs sans risque de surcharge intra- ou extracellulaire. Ainsi, contrairement aux autres agents acidifiants, il est intéressant et peut être utilisé en toute sécurité chez l'insuffisant rénal et hépatique ou même dans les états œdémateux où l'apport de NaCl est contre-indiqué (57). Son administration paraît également très intéressante chez l'insuffisant respiratoire chronique avec acidose respiratoire: l'HCl corrige la PaCO<sub>2</sub> et améliore la PaO<sub>2</sub> (59). Son utilisation pratique nécessite un abord par voie veineuse centrale (toxicité directe de l'HCl). Dans tous les cas, le débit de perfusion ne doit pas excéder 0,2 mmol · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> avec des doses de 100 à 300 mmol par jour (57-59). La durée de la perfusion est généralement de 24 à 48 heures et nécessite un contrôle biologique (gaz du sang, ionogramme) toutes les 6 heures. L'HCl a des effets toxiques propres: phlébite sclérotique des veines dues soit à un mauvais positionnement du cathéter, soit à une détérioration du cathéter. La fréquence de cette complication est largement atténuée par l'utilisation de solution ne dépassant pas une concentration de 0,1 molaire ou par le mélange de la solution d'HCl à des lipides ou des acides aminés (57).

### Acétazolamide (Diamox®)

C'est un diurétique inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Il agit donc en inhibant la réabsorption des bicarbonates, responsable d'une bicarbonaturie, mais aussi d'une perte urinaire de Na, d'eau et de potassium qui peut aggraver une déplétion préexistante. Il est donc inefficace chez les patients hypovolémiques. Il peut en revanche être utile chez les patients œdémateux avec flux glomérulaire normal. Il est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique et rénal. Son indication de choix est l'alcalose métabolique posthypercapnique. Il est de pratique courante d'administrer l'acétazolamide à la dose de 250 mg 3 ou 4 fois par jour en cure courte. Cette pratique peut être encore plus simple dans la mesure où une administration unique intraveineuse de 500 mg semble équivalente à 4 injections de 250 mg (60). Chez l'insuffisant respiratoire chronique en ventilation spontanée, l'acétazolamide permet de diminuer la PaCO<sub>2</sub> et la bicarbonatémie (61). En revanche, chez l'insuffisant respiratoire chronique intubé et ventilé, il a été montré récemment que l'acétazolamide n'avait aucun effet sur la PaCO<sub>2</sub> ni sur la durée de sevrage ventilatoire (62).

### *Dialyse*

C'est un moyen de traitement efficace des alcaloses métaboliques, surtout quand la fonction rénale est altérée (63, 64). Différentes techniques peuvent être utilisées: la dialyse péritonéale, mais surtout l'hémodialyse ou l'hémofiltration continue. Quelle que soit la technique choisie, le principe de base est d'utiliser des bains contenant peu ou pas de bicarbonates ou mieux des bains de dialyse acides.

## **Alcalose respiratoire**

Elle se définit comme une baisse primitive de la  $\text{PaCO}_2$  (par augmentation de la ventilation alvéolaire), responsable d'une élévation du pH artériel supérieur à 7,45. La réponse métabolique est une baisse d'intensité variable du taux plasmatique des bicarbonates.

### **Physiopathologie**

La diminution du taux plasmatique des bicarbonates se fait en deux étapes: une étape rapide par les tampons cellulaires et une étape lente par diminution de l'excrétion rénale des ions  $\text{H}^+$ . Ceci explique en réponse une compensation d'intensité différente selon le caractère aigu ou chronique de l'alcalose respiratoire (65).

### ***Alcaloses respiratoires aiguës***

Dès l'installation de l'alcalose respiratoire aiguë, les ions  $\text{H}^+$  migrent des cellules vers le milieu extracellulaire où ils se combinent avec les ions bicarbonates, d'où la baisse des bicarbonates plasmatiques. Ces ions proviennent soit de tampons intracellulaires (protéinates, phosphates...), soit d'une production accrue d'acide lactique induite par l'alcalose qui augmente la glycolyse en stimulant la phosphofructokinase.

### ***Alcaloses respiratoires chroniques***

La persistance de l'hypocapnie entraîne en 48 à 72 heures une augmentation des pertes urinaires de bicarbonates et une diminution de l'excrétion urinaire d'ammonium, à l'origine d'une augmentation de la rétention extracellulaire d'ions  $\text{H}^+$ .

## Signes cliniques

### ***Alcaloses respiratoires aiguës (65)***

#### *Manifestations neurologiques*

À type de céphalées, confusion mentale, voire crises comitiales, elles sont en rapport avec une baisse du débit sanguin cérébral (une  $\text{PaCO}_2$  comprise entre 2 et 2,7 kPa entraîne une baisse du débit sanguin cérébral de 45 %). Il existe donc une baisse des pressions intracrânienne et intraoculaire. D'autres manifestations neurologiques sont possibles (fourmillements des extrémités, signe de Chvostek, etc.) en rapport avec les perturbations biologiques associées : baisse de la fraction ionisée du calcium, hypophosphorémie, etc.

#### *Manifestations cardiovasculaires*

Chez les patients sous anesthésie générale et en ventilation artificielle, l'hypocapnie aiguë entraîne une baisse du débit cardiaque (66) et de la pression artérielle systémique, malgré une augmentation des résistances périphériques. Plusieurs mécanismes sont évoqués à l'origine de la chute du débit cardiaque : association hypocapnie, augmentation des pressions intrathoraciques, inhibition de la tachycardie réflexe en réponse à l'hypocapnie, baisse du débit coronarien et de la délivrance d'oxygène au myocarde (65).

### ***Alcaloses respiratoires chroniques***

Elles sont le plus souvent asymptomatiques, les perturbations initiales rentrant progressivement dans l'ordre au bout de quelques jours à quelques semaines.

## Signes biologiques

À la baisse de la  $\text{PaCO}_2$ , responsable d'une augmentation du pH, s'associe une diminution des bicarbonates d'intensité variable. Approximativement, dans les alcaloses respiratoires aiguës, toute diminution de la  $\text{PaCO}_2$  de 10 mmHg (1,33 kPa) entraîne une diminution de bicarbonates de  $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  (65). La chlorémie est élevée, la kaliémie est normale ou le plus souvent diminuée, de même que la fraction ionisée du calcium. Enfin, une hypophosphorémie est décrite lors d'alcaloses respiratoires majeures par transfert de phosphates inorganiques vers les cellules. Cette hypophosphorémie serait asymptomatique et ne nécessiterait pas de traitement. Une augmentation des lactates est classique, responsable d'une faible augmentation du trou anionique plasmatique. À la

phase initiale de la constitution de l'hypocapnie, le pH urinaire est le plus souvent supérieur à 7. Dans l'hypocapnie en phase stable, le pH urinaire est en général inférieur ou égal à 6.

## Étiologies

En anesthésie-réanimation, les causes les plus fréquentes d'alcaloses respiratoires sont l'hyperventilation iatrogène (respirateur mal réglé) en particulier peropératoire, l'hypoxie et les œdèmes cérébraux (post-traumatiques, encéphalopathies, etc.) (tableau III) (65).

**Tableau III** – Principales causes des alcaloses respiratoires.

| Hyperventilation alvéolaire d'origine centrale                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Volontaire :                                                                                                                                                                                               | – anxiété, douleur                                                                                                                                                                                                                                        |
| Involontaire :                                                                                                                                                                                             | – atteinte neurologique : traumatisme crânien, encéphalite, méningite, tumeur cérébrale, accident vasculaire cérébral<br>– toxiques : salicylés, aminophylline, catécholamines<br>– fièvre, syndromes septiques, encéphalopathies métaboliques, grossesse |
| Hyperventilation alvéolaire par hypoxie tissulaire                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Baisse de la $\text{FIO}_2$ , séjour en altitude, intoxication au CO, anémie intense, insuffisance circulatoire majeure, shunt droite-gauche, trouble du rapport ventilation/perfusion, fibrose pulmonaire |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Autres                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hémodialyse, ventilation mécanique mal conduite                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                           |

## Traitement

Il est relativement rare qu'une alcalose respiratoire nécessite un traitement. L'utilisation de dépresseurs respiratoires doit rester exceptionnelle. L'augmentation de l'espace mort ou la diminution de la ventilation/minute chez les patients intubés et ventilés restent les moyens thérapeutiques essentiels. Chez les patients en ventilation spontanée, il faut s'assurer avant tout qu'il ne s'agit pas d'une hypocapnie symptomatique d'une hypoxémie dont le traitement passe alors par l'oxygénothérapie.

## Références

1. Javaheri S, Shore NS, Rose B, Kazemi H (1982) Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. Chest 81: 296-301
2. Tomescu C, Orban JC, Ichai C (2007) Interprétation des troubles acidobasiques en réanimation : intérêt du principe de Stewart. Ann Fr Anesth Réanim 26: S200
3. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J (2000) Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 162: 2246-51

4. Okusawa S, Aikawa N, Abe O (1985) High incidence of postoperative metabolic alkalosis in surgical patients. *Keio J Med* 34: 115-22
5. Anderson LE, Henrich WL (1987) Alkalemia-associated morbidity and mortality in medical and surgical patient. *South Med J* 80: 729-33
6. Majima HJ, Oberley TD, Furukawa K *et al.* (1998) Prevention of mitochondrial injury by manganese superoxide dismutase reveals a primary mechanism for alkaline-induced cell death. *J Biol Chem* 273: 8217-24
7. Galla JH (2000) Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 11: 369-75
8. Rosen RA, Julian BA, Dubovsky EV, Galla JH, Luke RG (1988) On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. *Am J Med* 84: 449-57
9. Seldin DW, Rector FC (1972) The generation and maintenance of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1: 306-21
10. Cogan MG, Liu FY, Berger BE, Sebastian A, Rector FC (1983) Metabolic alkalosis. *Med Clin North Am* 67: 903-15
11. Rubin SI, Sonnenberg B, Zettle R, Halperin ML (1994) Metabolic alkalosis mimicking the acute sequestration of HCl in rats: bucking the alkaline tide. *Clin Invest Med* 17: 515-21
12. Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L (1991) Adaptations to chloride depletion alkalosis. *Am J Physiol* 261: R771-81
13. Perez GO, Oster JR, Rogers A (1987) Acid-base disturbances in gastrointestinal diseases. *Dig Dis Sci* 32: 1033-42
14. Luke RG, Galla JH (1983) Chloride-depletion alkalosis with a normal extracellular fluid volume. *Am J Physiol* 245: F419-24
15. Galla JH, Bonduris DN, Luke RG (1983) Correction of acute chloride-depletion alkalosis without volume expansion. *Am J Physiol* 244: F217-21
16. Galla JH, Bonduris DN, Luke RG (1987) Effects of chloride and extracellular fluid volume on bicarbonate reabsorption along the nephron in metabolic alkalosis in the rat. Reassessment of the classical hypothesis of the pathogenesis of metabolic alkalosis. *J Clin Invest* 80: 41-50
17. Galla JH, Bonduris DN, Sanders PW, Luke RG (1984) Volume independant reductions in glomerular filtration rate in acute chloride depletion alkalosis in the rat: evidence for mediation by tubuloglomerular feed-back. *J Clin Invest* 74: 2002-8
18. Sabatini S (1996) The cellular basis of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 49: 906-17
19. Hroprot M, Fowler N, Halmark B, Giebisch G (1985) Tubular action of diuretics: distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 28: 477-83
20. Schwartz WB, Hays RM, Polak A, Haynie GD (1961) Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium II: Recovery with special reference to the influence of chloride intake. *J Clin Invest* 40: 1238-49
21. Levi M (1990) South western internal medicine conference. Primary hyperaldosteronism. *Am J Med Sci* 300: 189-96
22. Kelleher SP, Schulman G (1987) Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 9: 235-6
23. Arieff AI (1991) Indications for use of bicarbonate in patient with metabolic alkalosis. *Br J Med* 67: 165-77
24. Morgera S, Scholle C, Voss G *et al.* (2004) Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 97: 131-6
25. Morgera S, Schneider M, Slowinski T *et al.* (2009) A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 37: 2018-24
26. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M *et al.* (2009) Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 37: 545-52

27. Schuman CA, Jones HW (1985) The «milk-alkalosis» syndrome: two case reports with discussion of pathogenesis. *Q J Med* 55: 119-22
28. Berger BE, Cogan MG, Sebastian A (1984) Reduced glomerular filtration and enhanced bicarbonate reabsorption maintain metabolic alkalosis in humans. *Kidney Int* 26: 205-8
29. Finkle D, Dean RE (1981) Buffered hydrochlorid acid: a modern method of treating metabolic alkalosis. *Ann Surg* 47: 103-8
30. Schröck H, Kuschinsky W (1989) Cerebrospinal fluid ionic regulation, cerebral blood flow, and glucose use during chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 257: H1220-7
31. Harrington JT (1984) Metabolic alkalosis. *Kidney Int* 26: 88-97
32. Howard JS III (1993) The psychosis of metabolic alkalosis. *Int Physiol Behav Sci* 28: 353-7
33. Horvat M, Tomsic M (1991) Torsades de pointes associates with combined severe metabolic and respiratory alkalosis. *Clin Int Care* 2: 47-9
34. Nakane E, Kono T, Sasaki Y *et al.* (2004) Gitelman's syndrome with exercise-induced ventricular tachycardia. *Circ J* 68: 509-11
35. Brater DC, Morrelli HF (1981) Systemic alkalosis and digitalis related arrhythmias. *Acta Med Scand* 647: 79-85
36. Shear L, Brandman IS (1973) Hypoxia and hypercapnia caused by respi37 Van Ypersele De Strihou C, Frans A (1973) The response to chronic metabolic alkalosis and acidosis in disease. *Clin Sci Mol Med* 45: 439-48
37. Brimiouille S, Kahn RJ (1990) Effects of metabolic alkalosis on pulmonary gas exchange. *Am Rev Resp Dis* 141: 1185-9
38. Gordon JB, Martinez FR, Keller PA, Tod ML, Madden JA (1993) Differing effects of acute and prolonged alkalosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am Rev Resp Dis* 148: 1651-6
39. Rama BN, Varghese J, Genova G, Kumar S (1993) Severe acute metabolic alkalosis. *Nebraska Med J* 2: 151-4
40. Amundson DE, Diamant J (1994) Severe metabolic alkalosis. *Transoesophageal Echocardiography* 87: 275-77
41. Lavie CJ, Crocker EF, Key KJ, Ferguson TG (1986) Marked hypochloremic metabolic alkalosis with severe compensatory hypoventilation. *South Med J* 79: 1296-9
42. Neary RH, Edward JD (1987) Metabolic alkalosis and hyperlactataemia. *Br J Med* 294: 1462-4
43. Hollidge-Horvat MG, Parolin ML, Wong D, Jones NL, Heigenhauser GJ (2000) Effect of induced metabolic alkalosis on human skeletal muscle metabolism during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E316-29
44. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N (1995) Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesth Scand* 107: 123-8
45. Fencel V, Leith DE (1993) Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Resp Physiol* 91: 1-16
46. Kellum JA, Kraner DJ, Pinsky MR (1995) Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 10: 51-5
47. Jabor A, Kazda A (1995) Modelling of acid-base equilibria. *Acta Anaesthesiol Scand* 39: 119-22
48. Norris SH, Kurtzman NA (1988) Does chloride play an independant role in the pathogenesis of metabolic alkalosis? *Semin Nephrol* 8: 101-8
49. Hernandez RE, Schambelan M, Cogan MG, Colman J, Morris RC, Sebastian A (1987) Dietary NaCl determines severity of potassium depletion-induced metabolic alkalosis. *Kidney Int* 31: 1356-67
50. Jones JW, Sebastian A, Hulter HN (1982) Systemic and renal acid-base effects of chronic dietary potassium depletion in humans. *Kidney Int* 21: 402-7



51. Mersin SS, Ramelli GP, Laux-End R, Bianchetti MG (1995) Urinary chloride excretion distinguishes between renal and extrarenal metabolic alkalosis. *Em J Pediatr* 154: 979-82
52. Scheich A, Donnelly S, Cheema-Dhadli S, Schweigert M, Vasuvattakul S, Halperin ML (1994) Does saline «correct» the abnormal mass balance in metabolic alkalosis associated with chloride depletion in the rat? *Clin Invest Med* 17: 448-60
53. Wesson DE (1994) Combined K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> repletion corrects augmented H<sup>+</sup> secretion by distal tubules in chronic alkalosis. *Am J Physiol* 266: F592-603
54. Ward JL, Smith DF, Fubini SL, Grohn YT (1993) Comparison of 0.9, 3.6 and 7.2% NaCl for correction of experimentally induced hypochloremic hypokaliemic metabolic alkalosis in sheep. *Am J Vet Res* 54: 1160-9
55. Bazilinski NG, Duner G, Ing TS (1987) treatment of metabolic alkalosis in renal failure. *Int J Artif Organs* 10: 284-6
56. Knutsen OH (1983) New method for administration of hydrochlorid acid in metabolic alkalosis. *Lancet* 1: 953-5
57. Brimiouille S, Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Degaute JP, Kahn RJ (1985) Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis: effects on acid-base balance and oxygenation. *Crit Care Med* 13: 738-42
58. Brimiouille S, Berre J, Dufaye P, Vincent JL, Degaute JP, Kahn RJ (1989) Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis associated with respiratory acidosis. *Crit Care Med* 17: 232-6
59. Mazur JE, Devlin JW, Peters MJ, Jankowski MA, Iannuzzi MC, Zarowitz BJ (1999) Single versus multiple doses of acetazolamide for metabolic alkalosis in critically ill medical patients: a randomized, double-blind trial. *Crit Care Med* 27: 1257-61
60. Wagenaar M, Vos PJ, Heijdra YF, Teppema LJ, Folgering HT (2002) Combined treatment with acetazolamide and medroxyprogesterone in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 20: 1130-7
61. Faisy C, Mokline A, Sanchez O, Tadié JM, Fagon JY (2010) Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD patients from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 36: 859-63
62. Ponce P, Santana A, Vinhas J (1991) Treatment of severe metabolic alkalosis by «acid dialysis». *Crit Care Med* 19: 583-5
63. Gerhardt RE, Koethe JD, Glickman JD, Ntoso KA, Hugo JP, Wolf CJ (1995) Acid dialysate correction of metabolic alkalosis in renal failure. *Am J Kidney Dis* 25: 343-5
64. Gennari FJ (1994) Respiratory acidosis and alkalosis. In: Narins NG, ed. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (5<sup>th</sup> ed). New-York, MacGraw Hill: 957-89
65. Theye RA, Milde JH, Michenfelder JD (1966) Effect of hypocapnia on cardiac output during anesthesia. *Anesthesiology* 27: 778-82

# Lactate : métabolisme et physiopathologie

J.-C. Orban, X. Leverve<sup>†</sup> et C. Ichai

## Introduction

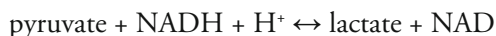
Comprendre la physiopathologie d'une hyperlactatémie passe par une connaissance étroite de son métabolisme. Le métabolisme du lactate est complexe, dépendant des différents organes et de leur condition énergétique. L'hyperlactatémie est depuis longtemps liée à la notion de déchet métabolique toxique, d'acidose lactique et d'hypoxie tissulaire. Toutes ces associations profondément ancrées dans nos esprits sont le plus souvent erronées. L'hyperlactatémie reste un bon signal d'alarme de crise énergétique, mais elle est aussi le témoin d'une adaptation métabolique. Dans certaines situations physiologiques et pathologiques, le lactate est un réel substrat énergétique.

## Métabolisme du lactate

Le lactate, métabolite physiologique ubiquitaire, est présent dans l'organisme sous la forme lévogyre (L-lactate). Seul cet isomère est métabolisé chez l'homme grâce à l'enzyme lactico-déshydrogénase (LDH) (1-3). L'isomère dextrogyre (D-lactate) n'est pas métabolisé car non reconnu par la LDH humaine. Spécifique des bactéries, le D-lactate est parfois présent en cas de pullulation microbienne intestinale pathologique ou dans le LCR. Il est éliminé par voie urinaire.

## Voies métaboliques du lactate

Le lactate est produit dans le cytosol à partir du pyruvate (1-3). L'interconversion pyruvate-lactate est régulée par la LDH selon la réaction suivante :



selon la loi d'action de masse :  $[\text{lactate}] = K \times [\text{pyruvate}] \times [\text{NADH}]/\text{NAD} + \text{H}^+$

Cette réaction d'oxydoréduction est proche de l'équilibre,  $K$  étant la constante d'équilibre. En situation physiologique, le rapport lactate/pyruvate (L/P), qui est un bon marqueur du potentiel redox cytosolique, est  $< 10$ . Toute augmentation de chacun des trois paramètres de cette équation favorise la réduction du pyruvate en lactate.

- Le *pyruvate* est issu principalement de la glycolyse produite au niveau cytosolique (fig. 1). Le flux glycolytique est finement régulé par trois enzymes : l'hexokinase (HK), indispensable à l'entrée du glucose dans la voie grâce à sa phosphorylation en glucose 6-phosphate, la phosphofructokinase

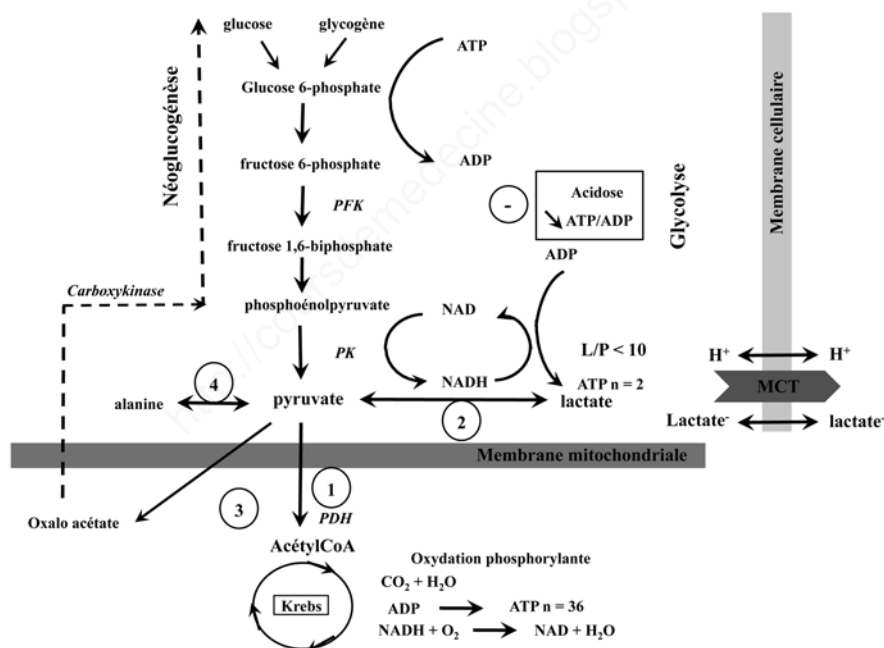


**Fig. 1** – La glycolyse et le métabolisme du pyruvate-lactate. Les étapes cytosoliques de la glycolyse conduisent à la production de pyruvate, métabolite intermédiaire essentiel. En présence d'oxygène, la majorité du pyruvate entre dans la mitochondrie pour rejoindre le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante avec au final la production de 36 molécules d'ATP (1). La réduction cytosolique du pyruvate aboutit à la formation de lactate sous l'effet de la lacticodéshydrogénase (2). Les deux autres voies métaboliques accessoires du pyruvate sont la décarboxylation intramitochondriale (3) et la transamination intracytosolique (4).

PFK : phosphofructokinase ; PK : pyruvate-kinase ; PDH : pyruvate-déshydrogénase, MCT : monocarboxylate transporter.

(PFK) qui catalyse la fructose 6-phosphate en fructose 1,6-biphosphate, et la pyruvate kinase (PK) qui métabolise la phosphoénolpyruvate en pyruvate. Ces trois enzymes sont soumises à une régulation allostérique avec inhibition lors de l'accumulation de leur produit respectif. La PFK et la PK sont également inhibées de façon allostérique par l'acidose et la baisse du rapport ATP/ADP, et inversement. La voie métabolique essentielle du pyruvate en situation aérobie est celle de l'oxydation phosphorylante intramitochondriale. Après avoir traversé la membrane mitochondriale, le pyruvate est oxydé en acétylcoenzymeA (acétylCoA) grâce à la pyruvate-déshydrogénase (PDH) pour rejoindre le cycle de Krebs. La réaction finale aboutit à la production de 36 molécules d'ATP, du  $\text{CO}_2$ , et de l'eau grâce aux équivalents réduits qui ont rejoint la chaîne respiratoire. Le pyruvate peut suivre d'autres voies métaboliques qui sont normalement accessoires : production d'alanine par transamination intracytosolique (réversible), production d'oxaloacétate par décarboxylation intramitochondriale. Au niveau du foie et accessoirement du rein, le pyruvate peut aussi rejoindre la néoglucogenèse.

- Le rapport  $\text{NADH-H}^+/\text{NAD}$  représente le potentiel redox intracytosolique. En présence d'oxygène ( $\text{O}_2$ ), le NADH issu de la glycolyse est utilisé dans la mitochondrie lors de l'oxydation phosphorylante. Ceci permet la production d'ATP et la resynthèse de NAD, indispensable à la pérennisation de la glycolyse. En l'absence d' $\text{O}_2$ , seule la réduction du pyruvate en lactate permet la réoxydation du NADH en NAD et fait perdurer la glycolyse. Ainsi, bien que peu rentable sur un plan énergétique puisqu'elle ne produit que deux molécules d'ATP, la production de lactate est la seule voie énergétique possible dans cette situation.
- La concentration en  $[\text{H}^+]$  joue un rôle complexe puisqu'elle favorise la production de lactate à partir du pyruvate, mais elle freine simultanément la production de pyruvate en inhibant la PFK.

Au total, l'acétylCoA est le métabolite où se rejoint l'oxydation des hydrates de carbone et des lipides (bêta-oxydation) pour entrer dans le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante. Le pyruvate est l'intermédiaire métabolique obligatoire pour entrer dans ce cycle de Krebs, quel que soit l'hydrate de carbone initial oxydé (glucose, lactate). Tout ce qui augmente la production de pyruvate (accélération de la glycolyse, freinage du cycle de Krebs) aura pour conséquence une élévation de production de lactate. Ainsi, le lactate se positionne comme un cul de sac métabolique, et sa consommation ne peut se faire qu'en étant à nouveau oxydé en pyruvate ou en rejoignant la néoglucogenèse. En l'absence d'oxydation phosphorylante, (hypoxie ou tissus dépourvus de mitochondries), la seule façon de produire de l'ATP et de pérenniser la glycolyse est de régénérer le NAD grâce à la production de lactate (1, 4). Bien que peu rentable sur un plan énergétique, cette voie métabolique représente la seule possible pour les tissus sans mitochondrie, ou pour ceux en situation de crise énergétique.

## Renouvellement ou « turn-over » du lactate

Chez un adulte, la lactatémie basale reste stable aux alentours de 0,5-1,5 mmol/L. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 10 minutes (3). Cette concentration représente la résultante de l'équilibre entre production et élimination de l'organisme à un instant donné. Il est capital de distinguer ce renouvellement ou *turn-over*, de la seule lactatémie. Ainsi, une lactatémie normale peut s'accompagner d'un turn-over très accéléré, alors qu'un turn-over de lactate normal peut s'associer à une hyperlactatémie importante du fait d'un déséquilibre entre production et consommation (2, 4, 5).

Chez un adulte de 70 kg en situation basale, la production de lactate est de 1 300 à 1 500 mmol/jour dont 50 % viennent de la glycolyse, et l'autre moitié des acides aminés et du glycogène. La majorité du lactate est classiquement produite par les organes qui fonctionnent physiologiquement en anaérobiose, c'est-à-dire les globules rouges, le cerveau, l'intestin et les muscles : ce sont les classiques organes « producteurs ». Cette production est normalement compensée par une consommation du même ordre de grandeur, 80 % par oxydation et 20 % par synthèse de glucose (néoglucogenèse) (2, 4, 5). Le foie est l'organe principal impliqué dans l'élimination de 70 % du lactate. Seules les atteintes de fonction hépatique sévères ou des altérations importantes du débit hépatique diminuent la clairance du lactate et peuvent conduire à une hyperlactatémie (6). De plus, le seuil de saturation du système enzymatique hépatique de métabolisation du lactate atteint un plateau au-delà d'une concentration de lactate de 5 mmol/L. Physiologiquement, le rein joue un rôle accessoire dans l'élimination du lactate qui est normalement totalement réabsorbé au niveau tubulaire. En revanche, dans certaines situations pathologiques comme l'anhépatie, le rein peut éliminer et métaboliser plus de 30 % du lactate produit (7).

La distinction des organes entre « producteurs » et « consommateurs » est en fait complexe et artificielle, puisqu'elle peut varier au sein même d'un organe et selon les conditions métaboliques. Ainsi, le rein peut participer à l'épuration du lactate grâce à la néoglucogenèse effectuée par les cellules proximales du cortex. Néanmoins, la médullaire rénale fonctionne physiologiquement en anaérobiose et produit donc du lactate. Le muscle squelettique, habituellement producteur de lactate, peut devenir consommateur en cas de demande énergétique augmentée au cours de l'exercice physique (8). Le cerveau peut aussi devenir utilisateur de lactate (9).

## Hyperlactatémie : marqueur de mauvais pronostic mais aussi d'adaptation métabolique

De nombreux travaux confirment l'association entre hyperlactatémie et mauvais pronostic des patients. L'hyperlactatémie à l'admission est un facteur indépendant de morbi-mortalité chez les patients tout venant

de réanimation (10-12), en sepsis sévère ou choc septique (13, 14), traumatiques (15) ou chirurgicaux (16-18). Dans une étude rétrospective évaluant 13 932 patients de réanimation, 40 % des patients présentaient une hyperlactatémie à l'admission et 4 % développaient une hyperlactatémie pendant l'hospitalisation (12). La médiane du pic d'hyperlactatémie était de 1,8 mmol/L [1,2–2,9]. L'hyperlactatémie était plus fréquente chez les patients traumatisés (45 %), suivi des patients médicaux puis chirurgicaux. Sur un collectif de 7 155 patients de réanimation, Nichol *et al.* (10) ont montré qu'une hyperlactatémie même modérée ( $> 0,75$  mmol/L) était associée à une surmortalité. Chez des patients septiques, une hyperlactatémie à l'admission  $> 4$  mmol/L multiplie par 6 le risque de décès, alors qu'un seuil inférieur a peu d'impact sur le pronostic. Plus que la valeur initiale, la durée de l'hyperlactatémie et sa normalisation représentent un paramètre de gravité encore plus fiable (10, 13, 19, 20). La persistance d'une hyperlactatémie chez des patients septiques et traumatisés représente un bon indicateur de morbi-mortalité. Une étude récente rétrospective multicentrique confirme l'association entre hyperlactatémie prolongée et surmortalité en réanimation (10). Ces données conduisent à recommander le dosage répété de lactate dans le sang, à la fois pour évaluer la gravité des patients, mais aussi leur évolution et l'efficacité de la prise en charge (21).

Cependant, toutes ces études ne permettent pas de montrer un lien de causalité entre hyperlactatémie et surmortalité. Même si l'hyperlactatémie reste un indicateur et un signe d'alerte indiscutable, le lactate n'est pas responsable de la surmortalité. C'est un métabolite physiologique, dénué de toute toxicité et dont la production accrue témoigne aussi d'une réponse métabolique adaptée aux situations de crise énergétique. Plusieurs études récentes supportent le fait que l'hyperlactatémie ou mieux encore l'accélération du turn-over de lactate représentent une défense métabolique (19, 20, 22, 23). Chez des patients septiques de réanimation, Levraut *et al.* (19, 24) ont évalué le renouvellement de lactate par un test d'hyperlactatémie. Leurs résultats montrent qu'à hyperlactatémie équivalente, les survivants étaient ceux qui avaient un turn-over du lactate accéléré, caractérisé par une production et une élimination accrues comparée aux non survivants. Une autre étude rétrospective plus récente incluant 100 patients en état de choc d'étiologie variée montre que les patients capables d'augmenter leur lactatémie lors de l'administration d'adrénaline avaient une survie supérieure à ceux qui gardaient une lactatémie stable (22). Ces résultats soutiennent l'hypothèse de l'hyperlactatémie comme réponse métabolique nécessaire en situation de déséquilibre énergétique. Le lactate, substrat de secours idéal, permettra une économie de glucose qui sera alors utilisé par les cellules ou organes en anaérobie (*cf. infra*). L'impossibilité de produire du lactate pour couvrir les besoins traduit alors la gravité de la situation.

## Lactate et hypoxie tissulaire

La production de lactate à partir de la glycolyse est un phénomène purement anaérobie. C'est la seule voie possible en l'absence d'O<sub>2</sub>. Ce sont ces données biochimiques qui ont conduit à établir un lien systématique entre hyperlactatémie et hypoxie (ou déficit énergétique) (1, 2). Ce lien est si ancré dans nos esprits qu'il a conduit à une classification des acidoses lactiques en fonction du défaut ou non d'O<sub>2</sub> (tableau I) (25). Cependant, cette relation est loin d'être toujours vraie, car indépendamment des variations d'O<sub>2</sub>, toute production accrue de pyruvate entraîne simultanément une production accrue de lactate selon la constante d'équilibre. Dans ces situations, le rapport L/P, témoin du potentiel redox cytosolique reste  $\leq 10$ . L'élévation de L/P au-delà de cette valeur est le seul témoin fiable d'un métabolisme anaérobie ou d'un déficit énergétique (2, 5, 8). L'absence de relation linéaire entre lactatémie et rapport L/P est bien illustrée dans une étude qui compare ces paramètres au cours de différents types d'états de choc (26). Dans ce travail, les chocs septiques réfractaires se présentaient avec une hyperlactatémie très élevée et un rapport L/P modérément élevé, alors que les chocs cardiogéniques s'associaient à une hyperlactatémie modérée, mais un rapport L/P très élevé. Plusieurs autres études plaident contre le lien obligatoire entre hyperlactatémie et hypoxie tissulaire (3-5, 23, 27-29). La PO<sub>2</sub> tissulaire musculaire est également plus élevée chez des patients septiques que chez des patients en choc cardiogénique ou contrôles (30). Chez le lapin, la baisse du débit cardiaque induit des modifications

**Tableau I** – Classification et causes des hyperlactatémies.

| <b>Type A: Hyperlactatémies par hypoxie tissulaire</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Diminution du transport d'oxygène:</i><br>– Baisse du débit cardiaque: choc cardiogénique, choc septique, choc hypovolémique<br>– Baisse du contenu artériel en oxygène: anémie sévère, anomalies de l'hémoglobine, hypoxémies sévères, asphyxie<br><i>Altération de l'extraction ou de l'utilisation d'oxygène:</i> sepsis grave, défaillance polyviscérale, intoxication au cyanure |
| <b>Type B1: Hyperlactatémies et maladies systémiques</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| – Insuffisance hépatique, diabète, maladies néoplasiques, alcalose, sepsis                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Type B2: Hyperlactatémies et intoxications</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| – Biguanides, fructose<br>– Éthanol, méthanol, éthylèneglycol<br>– Salicylates, cyanure, paracétamol                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Type B3: Hyperlactatémies et augmentation des besoins en oxygène</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| – État de mal convulsif<br>– Exercice physique violent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

métaboliques différentes selon la cause d'hypodébit. Pour une augmentation comparable de transport d'O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>), de consommation d'O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>), et de PO<sub>2</sub> tissulaire, la lactatémie était plus élevée chez les lapins septiques que ceux dont la baisse du débit cardiaque était induite par une inflation de ballonnet dans le ventricule. De plus, les traitements qui augmentent la DO<sub>2</sub> n'ont pas d'effet sur la lactatémie et, inversement, les traitements qui diminuent la lactatémie comme le dichloroacétate n'ont aucun effet sur l'oxygénation (31). Ainsi, l'hyperlactatémie sans hypoxie est bien réelle. Elle résulte le plus souvent de plusieurs mécanismes qui aboutissent à une hyperproduction et/ou un défaut d'élimination du lactate (8). Ce phénomène est bien illustré au cours du sepsis.

## Hyperlactatémie et surproduction de lactate

Le sepsis se caractérise par une augmentation de l'utilisation du glucose associée à une baisse des réserves musculaires en glycogène et une augmentation de recaptation du glucose par le muscle. Ces modifications s'associent à une accélération du flux glycolytique qui peut résulter de modifications d'activités enzymatiques impliquées dans la glycolyse et/ou d'une médiation par les cytokines. Dans cette situation, l'accélération de la glycolyse se fait de façon totalement indépendante de l'apport d'O<sub>2</sub> et aboutit à une surproduction de pyruvate, donc de lactate (29). L'accumulation de pyruvate peut aussi résulter d'une baisse de l'activité de la pyruvate-déshydrogénase (PDH) qui est l'enzyme qui autorise la conversion du pyruvate en acétylCoA et donc son entrée dans le cycle de Krebs. Chez le rat septique, la forme inactive de la PDH est augmentée, conduisant à l'accumulation de pyruvate et donc de lactate (32). Par ailleurs, au cours du sepsis, certains organes comme le poumon, habituellement consommateurs de lactate, peuvent devenir producteurs de lactate et ainsi participer à l'hyperlactatémie (33).

## Hyperlactatémie et baisse de clairance du lactate

Seules les atteintes hépatiques sévères peuvent induire une hyperlactatémie importante. Néanmoins, pour un degré d'insuffisance hépatique comparable, l'hyperlactatémie est beaucoup plus marquée au cours du sepsis. Chez des patients septiques stables hémodynamiquement, l'hyperlactatémie semble plus en rapport avec une altération de la clairance du lactate qu'avec sa surproduction (19). Cette perturbation pourrait résulter d'une baisse du débit hépatique et/ou d'une altération des fonctions métaboliques hépatiques (6).

## Hyperlactatémie et compartimentation intracellulaire de l'énergie

La cellule n'est pas une structure uniforme dans laquelle les échanges d'énergie et de substrats sont identiques à tous les niveaux. Il existe une vraie



compartimentation intracellulaire (34). Des études expérimentales ont montré l'existence d'une canalisation de la glycolyse au niveau de la membrane cellulaire (35, 36). Cette glycolyse membranaire est fonctionnellement isolée de telle sorte que le pyruvate produit ne diffuse pas dans le cytoplasme, mais conduit à la formation de lactate qui sera exporté hors de la cellule par des transporteurs spécifiques, les monocarboxylates (MCT) (fig. 2). La glycolyse membranaire et le fonctionnement de la pompe Na-K-ATPase membranaire sont étroitement liés. En effet, seul l'ATP issu de la glycolyse de ce canal autorise le fonctionnement de cette pompe (fig. 3). On comprend alors aisément que cette production de lactate est asservie à l'activité de la pompe à Na-K-ATPase, mais totalement indépendante de l'oxygène (3, 36). Ce lien est clairement montré en clinique (22, 37). Dans une étude incluant 14 patients en choc septique, Lévy *et al.* (37) ont montré que les concentrations musculaires de lactate diminuaient significativement lorsque le muscle était en présence d'ouabaïne, inhibiteur de la pompe à Na-K-ATPase. L'absence d'implication de l'oxygène dans ce travail était supportée par l'absence de variation concomitante de  $PO_2$  musculaire et des rapports L/P musculaire et plasmatique.

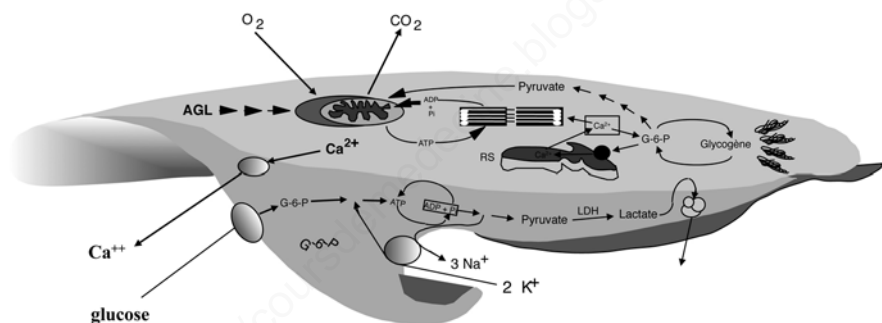


**Fig. 2** – Compartimentation énergétique intracellulaire. La glycolyse qui se produit au niveau de la membrane cellulaire reste dans ce canal, de sorte que le pyruvate et le lactate produits ne diffusent pas dans le cytosol. L'ATP issu de cette glycolyse est dédié spécifiquement au fonctionnement de la pompe à Na-K-ATPase membranaire.

AGL: acides gras libres; RS: réticulum sarcoplasmique

Une interaction entre glycolyse cytoplasmique et hexokinase peut s'observer dans certaines situations comme le cancer ou l'exercice musculaire. La première étape de la glycolyse qui transforme le glucose en glucose 6-P est étroitement régulée grâce à l'hexokinase. Toute augmentation excessive de glucose 6-P inhibe l'hexokinase, ce qui permet de prévenir l'emballement de la glycolyse et la consommation excessive d'ATP. En cas de cancer, l'hexokinase, habituellement cytoplasmique, peut se lier à la membrane mitochondriale externe au niveau d'un canal appelé porine (38, 39). Cette liaison anormale modifie la structure de l'hexokinase qui devient insensible au glucose 6-P et ne permet plus de régulation. L'absence d'autorégulation de cette étape conduit à une surproduction de pyruvate et de lactate, encore indépendamment de toute variation d'oxygène.

Au total : au cours du sepsis, l'hyperlactatémie résulte le plus souvent à la fois d'une surproduction et d'un défaut d'élimination (3). Elle est par ailleurs accentuée par l'utilisation de médicaments tels que les catécholamines qui stimulent la pompe à Na-K-ATPase (fig. 3). En revanche, si l'hyperlactatémie est très importante ou si elle continue à s'aggraver chez un patient instable (hypovolémie, hypokinésie), la contribution d'une hypoxie tissulaire reste probable. La persistance d'une hyperlactatémie sévère dans ce contexte garde toute sa valeur de mauvais pronostic. Mais l'incapacité du patient à produire du lactate est tout aussi péjorative.

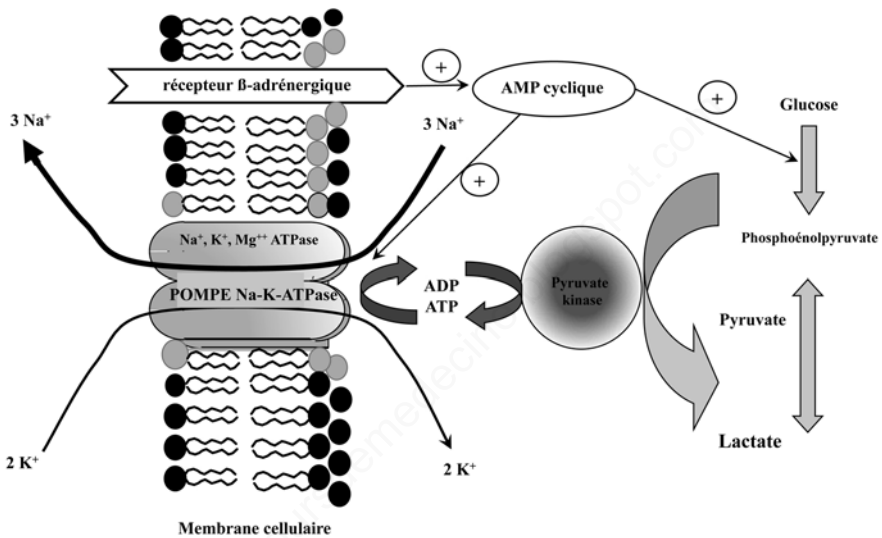


**Fig. 3** – Couplage ATP glycolytique-lactate et pompe membranaire à Na-K-ATPase. Seul l'ATP provenant de la glycolyse avec production cytosolique de lactate permet le fonctionnement de la pompe à Na-K-ATPase membranaire. C'est par ce phénomène que les catécholamines, en stimulant les récepteurs bêta-adrénergiques, activent la production d'AMP cyclique qui va induire une accélération de la glycolyse et de la pompe à Na-K-ATPase membranaire. Tout ceci explique l'élévation de lactatémie observée lors de l'utilisation de catécholamines.

## Lactate et acidose

L'association hyperlactatémie et acidose est aussi fortement ancrée dans nos esprits. En fait, ce lien n'est pas automatique. L'acide lactique est un acide fort dont le pK est de 3,9. Ainsi, à pH plasmatique, il est complètement dissocié et donc il ne peut pas y avoir dans le plasma d'acide lactique. Le lactate va exister sous forme de sel, l'anion étant le lactate<sup>-</sup>. C'est en diminuant la différence des ions forts (*strong ion difference*, SID) qu'il est susceptible de faire baisser le pH en générant des protons (40-42). Cependant, comme le lactate est un anion métabolisable, il disparaît du plasma par oxydation ou métabolisation cellulaire, et le SID va se normaliser ainsi que le pH. Il faudrait donc ne plus

parler d'acidose lactique, mais plutôt d'acidose avec hyperlactatémie. L'absence de lien automatique entre acidose et hyperlactatémie est encore plus frappante lors de l'administration exogène de sel de lactate, tel que le lactate de sodium. Dans ces situations, la solution est dissociée dans le plasma sous forme lactate<sup>-</sup> et Na<sup>+</sup>. Alors que l'anion lactate<sup>-</sup> est métabolisé dans la cellule, le cation Na<sup>+</sup> reste dans le plasma, ce qui augmente le SID et aboutit à un effet alcalinisant (43, 44).

## Le lactate, substrat énergétique

Le rôle du lactate dans le métabolisme énergétique est en fait complexe, conditionné par les besoins de chaque organe (ou cellule) dans différentes situations. Grâce à son recyclage, le lactate joue le rôle de navette permettant les échanges énergétiques intra- et inter-organes. Les fameux cycle lactate-glucose de Cori, ou glucose-lactate-alanine de Felig sont indispensables, puisqu'ils permettent à certains organes de couvrir les besoins métaboliques de ceux qui en sont incapables. Ainsi, même s'il y a des organes ou cellules qui travaillent en anaérobie, le métabolisme global de l'organisme ne peut qu'être aérobie. Dans cette réflexion, le lactate n'est pas un déchet inutile ou toxique, mais au contraire un substrat indispensable (3, 5, 8, 27).

## Le lactate : substrat énergétique en physiologie

En se comportant comme une navette carbone, le lactate est un réel substrat énergétique obligatoire ou préférentiel dans certaines situations (8, 23). Le cycle lactate-glucose de Cori est la preuve la plus connue du rôle de substrat énergétique du lactate (5, 8). Ce cycle est la seule façon pour les organes dépourvus de mitochondries de produire de l'ATP. La meilleure illustration est celle des hématies pour lesquelles la glycolyse ne peut s'effectuer que dans le cytosol de façon anaérobie, le métabolite final étant le lactate qui permet de pérenniser la glycolyse et de produire de l'ATP. Le foie, organe totalement aérobie, va resynthétiser du glucose à partir du lactate libéré par les globules rouges, grâce à l'ATP issu de la bêta-oxydation des lipides (fig. 4). Le rendement énergétique est certes médiocre (production de 2 ATP dans les hématies *vs* consommation de 6 ATP dans le foie), mais reste le seul possible.

Le lactate représente aussi une source d'hydrate de carbone indispensable lors de l'exercice musculaire intense (5, 8, 23). Dans cette situation, le muscle qui augmente ses besoins énergétiques, accélère sa glycolyse et libère de grandes quantités de lactate. Celui-ci rejoint le cycle de Cori et sera métabolisé en glucose ou en pyruvate par métabolisme aérobie par le foie ou par d'autres muscles dont l'activité est faible. C'est le système de navette inter-organe (3, 5). Ainsi, selon son activité, le muscle peut être producteur ou consommateur de lactate. Plusieurs études expérimentales ont confirmé que le muscle squelettique isolé était capable de consommer du lactate apporté de façon exogène. L'oxydation du lactate s'associe alors à une baisse de l'oxydation du glucose, possible économie

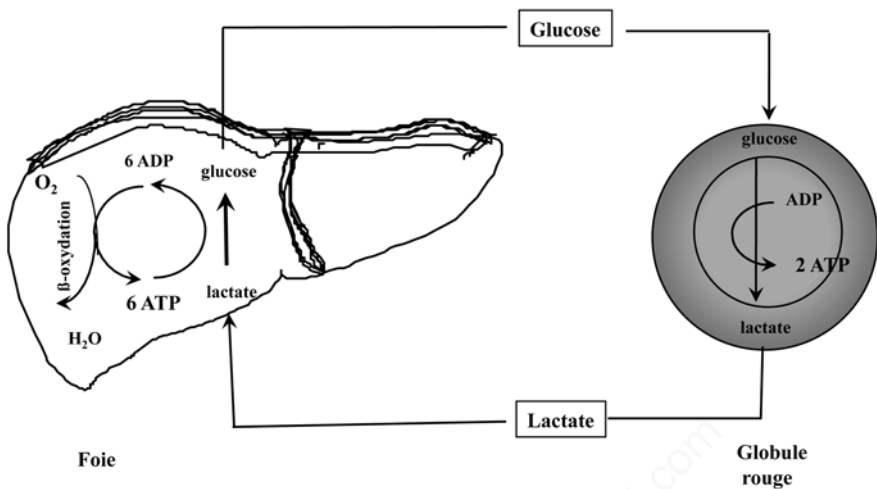


**Fig. 4** – Cycle de Cori glucose-lactate. La production d'ATP dans le globule rouge passe obligatoirement par la production anaérobie glycolytique de lactate. Celui-ci est recapté par le foie puis consommé et remétabolisé en glucose (néoglucogenèse) par le foie en présence d'oxygène. Le rendement énergétique est faible, mais indispensable, l'apport d'ATP au niveau hépatique provenant de la bêta-oxydation des acides gras libres en aérobie.

de substrat énergétique destiné à être utilisé par d'autres organes ou tissus. Le lactate apparaît donc comme un métabolite intermédiaire susceptible d'être rapidement échangé entre différents organes pour un apport rapide d'énergie.

## Le lactate : substrat énergétique potentiel en pathologie

L'intérêt du lactate en tant que substrat énergétique en situation pathologique est largement suggéré dans les situations avec crise énergétique, comme l'ischémie-reperfusion ou le choc septique, et sur certains organes tels que le cœur et le cerveau. Les données biochimiques permettent théoriquement de facilement positionner le lactate comme un substrat énergétique préférentiel dans ces situations. Lors d'une ischémie (ou hypoxie), la glycolyse va favoriser la production de lactate au détriment du cycle de Krebs dont l'accès est bloqué (5, 27). En même temps, le rapport ATP/ADP s'effondre. La reperfusion va se produire dans une cellule pauvre en ATP, donc la reprise immédiate de la glycolyse avec oxydation phosphorylante n'est pas possible (fig. 5). En effet, la première étape de phosphorylation du glucose en glucose 6-P, indispensable pour l'entrée du glucose dans la glycolyse, ne peut pas débiter à cause de la pauvreté de la cellule en ATP. L'oxygène qui ne peut pas être utilisé pour le cycle de Krebs va induire la production d'espèces réactives oxygénées (ROS), responsable d'un stress oxydant. Seul le lactate, hydrate de carbone accumulé lors de l'ischémie, peut se réoxyder rapidement sans ATP pour donner du pyruvate et promouvoir ainsi l'oxydation phosphorylante et la recharge cellulaire en ATP. Cette étape

intermédiaire permet de passer un cap en présence d'oxygène en attendant la possibilité de faire redémarrer le métabolisme du glucose.

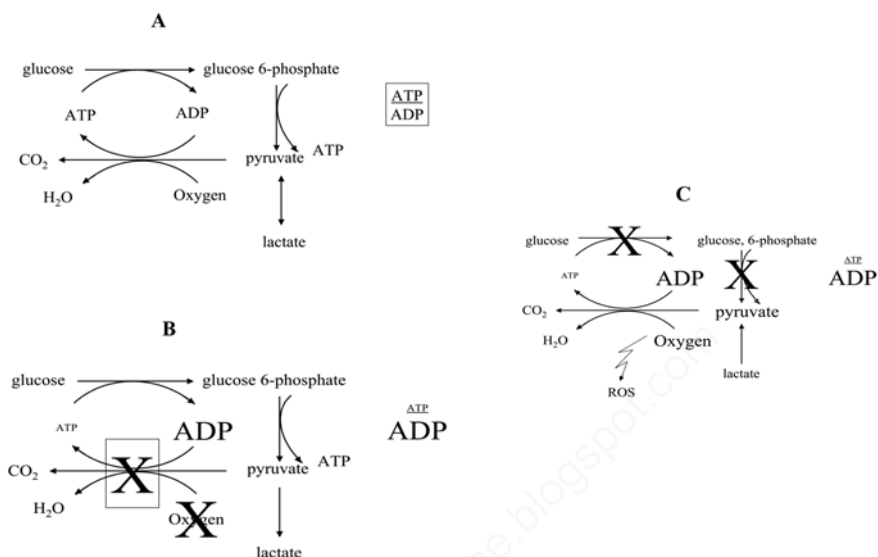


**Fig. 5** – Rôle du lactate dans les situations d'ischémie-reperfusion. **A:** En présence d'oxygène, la production d'ATP résulte de la glycolyse suivie du cycle de Krebs et de l'oxydation phosphorylante. Cette voie, en particulier la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate par l'hexokinase, n'est pas limitée puisque la cellule est riche en ATP. **B:** En situation d'ischémie (ou hypoxie), l'entrée au cycle de Krebs est bloquée et l'oxydation phosphorylante est impossible. La seule issue métabolique est la réduction du pyruvate en lactate, qui s'associe à une baisse du rapport ATP/ADP. **C:** Lors de la reperfusion, la première étape de glycolyse (phosphorylation de glucose) ne peut pas démarrer au début car l'hexokinase ne dispose pas des quantités d'ATP qui lui sont nécessaires. En revanche, le lactate peut être immédiatement réoxydé en pyruvate et rentrer dans le cycle de Krebs, et permettre l'utilisation de l'oxygène en limitant la production d'espèces réactives oxygénées (ROS).

### **Le lactate: substrat énergétique du myocarde**

En situation basale, le cœur a un fonctionnement oxydatif qui repose pour 60 à 90 % sur la bêta-oxydation des acides gras (45, 46). Lorsque la consommation myocardique d'oxygène ( $VO_2$ ) augmente (tachycardie, sepsis) ou que le transport en  $O_2$  diminue (anémie, état de choc, infarctus), le métabolisme myocardique est dévié de l'oxydation des acides gras vers celle des hydrates de carbone, métabolisme plus rentable sur un plan énergétique. Le lactate devient alors une source énergétique préférentielle (3, 5). Expérimentalement, l'inhibition de production de lactate altère la contractilité myocardique sur des modèles de choc septique endotoxinique ou de choc hémorragique (47). En clinique, l'administration en postopératoire de chirurgie cardiaque de lactate de sodium hypertonique augmente significativement l'index cardiaque (43, 48).

Comparé au sérum salé hypertonique, le lactate de sodium améliore également l'extraction d'O<sub>2</sub> (43). Comparé au Ringer Lactate, il permet de réduire les apports liquidiens et de négativer la balance hydrique postopératoires (48).

### **Le lactate : substrat énergétique du cerveau**

Pendant de nombreuses années, il a été admis que le glucose était le seul substrat énergétique utilisable par le cerveau. Des données expérimentales et cliniques apportent de nombreux arguments contre cette hypothèse, suggérant largement que le lactate est un substrat possible et même parfois obligatoire pour le cerveau en situation de crise énergétique. À partir de données expérimentales, Magistretti *et al.* ont développé le concept du « couplage d'activité astrocytes-neurones » dont le fonctionnement repose sur l'existence du système navette cellule-cellule du lactate (49). Dans ce concept, la cellule intelligente est l'astrocyte qui détecte l'activité synaptique du neurone et transmet aux capillaires pour assurer le couplage énergétique entre sang et neurones. En jouant le rôle de navette, le lactate assure les besoins énergétiques de la façon suivante : l'activation des neurones libère du glutamate dans la fente synaptique ; ce dernier doit être rapidement recapté par les astrocytes grâce à un cotransporteur glutamate-sodium qui fait entrer 3 sodium dans l'astrocyte ; cette entrée active à son tour la pompe Na-K-ATPase pour expulser le sodium et équilibrer les charges ; la production d'ATP glycolytique permet le fonctionnement de cette pompe avec production simultanée de lactate et permet la synthèse de glutamine qui sera recaptée par les neurones. Le lactate issu de la glycolyse de l'astrocyte est alors recapté par les neurones pour être oxydé en pyruvate et rejoindre le cycle de Krebs. L'énergie nécessaire à l'activation des neurones est alors apportée grâce à l'ATP de l'oxydation phosphorylante. Des transporteurs MCT du lactate facilitent les échanges entre ces cellules, MCT 1 pour la sortie du lactate des astrocytes, MCT 2 pour son entrée dans les neurones (50) (fig. 6). Au total, dans ce couplage neurone-astrocyte, la première partie de la glycolyse se produit dans l'astrocyte sans O<sub>2</sub>, alors que l'oxydation du lactate et la phosphorylation oxydative se produisent dans les neurones en présence d'O<sub>2</sub>.

Le métabolisme du glucose et du lactate a été évalué au niveau de l'hippocampe cérébral de rats soumis à une période d'ischémie suivie d'une période de reperfusion (9, 51-53). Leurs résultats montraient que le lactate permettait une production énergétique satisfaisante lors de la reperfusion (ou réoxygénation), production qui était supérieure à celle obtenue avec du glucose (9). Ceci aboutissait à une meilleure récupération fonctionnelle synaptique exprimée par l'activité électrique de potentiels de membrane. Les mêmes auteurs ont confirmé le rôle majeur des cellules gliales dans la production de lactate lors de l'hypoxie. En bloquant le transport astrocytaire de lactate, ils ont montré que la récupération fonctionnelle synaptique était plus altérée (15 %) et retardée que dans le groupe contrôle (78 %) (53). Ces données suggèrent fortement que le lactate est le substrat énergétique nécessaire à la récupération fonctionnelle

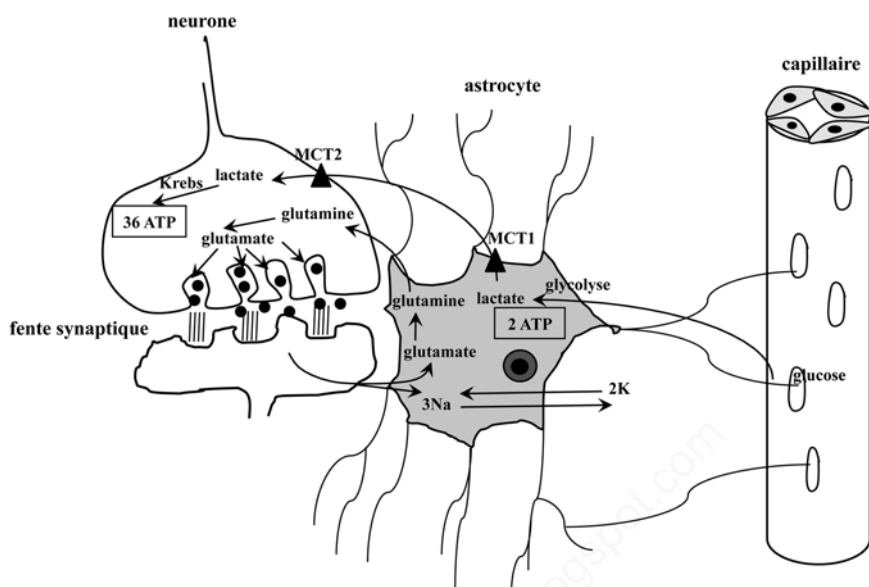


**Fig. 6** – Couplage métabolique astrocytes-neurones (27). L'astrocyte permet de faire le lien énergétique entre capillaire et neurone grâce au système de navette intercellule du lactate. Lors de l'activation des neurones, de fortes quantités de glutamate sont libérées dans la fente synaptique. Celles-ci doivent être rapidement recaptées pour être retransformées en glutamine, ce qui demande de l'énergie. Ce phénomène se produit au niveau de l'astrocyte. L'énergie dans l'astrocyte (ATP) est fournie par la production de lactate à partir du glucose provenant du capillaire (glycolyse). La recaptation du glutamate par l'astrocyte se fait avec pénétration simultanée de sodium qui doit être réexpulsé de la cellule en échange de potassium. Le lactate produit dans l'astrocyte va être recapté par les neurones pour rejoindre le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante en présence d'oxygène pour produire l'énergie nécessaire au fonctionnement de cette cellule.

MCT : monocarboxylate transporter

lors de la reperfusion post-ischémique. Ainsi, la production anaérobie de lactate par le cerveau en période d'ischémie ou d'hypoxie n'est pas délétère, mais plutôt un moyen de protection ou même de survie (52). D'autres études expérimentales ont montré que la perfusion de lactate de sodium sur des modèles de rats traumatisés crâniens graves améliorait la récupération des fonctions neurologiques cognitives (54, 55).

Une étude randomisée clinique chez des patients traumatisés crâniens graves a comparé les effets du mannitol *versus* ceux du lactate de sodium administré à dose équi-osmotique lors des poussées d'hypertension intracrânienne (44). Les résultats montraient que le lactate de sodium était plus efficace que le mannitol pour faire baisser la pression intracrânienne et s'associait à une meilleure récupération neurologique des patients à 1 an. Ces résultats supportent l'hypothèse d'un effet bénéfique possible du lactate par le biais d'un meilleur apport énergétique au cerveau. D'autres études réalisées chez des



patients présentant une hypoglycémie grave, ont montré que la perfusion de lactate prévenait la survenue de dysfonction neurologique tout en corrigeant la glycémie (56, 57). Ces études cliniques confirment bien la possibilité pour le cerveau d'utiliser le lactate comme substrat énergétique.

## Conclusion

Les connaissances biochimiques montrent bien que la place du lactate dans le métabolisme énergétique est complexe. Il faut distinguer lactatémie, qui est une concentration plasmatique à un instant donné, du renouvellement du lactate qui résulte de sa production et de son élimination. Il est simpliste et inexact de confondre hyperlactatémie et hypoxie tissulaire, hyperlactatémie et acidose lactique. Du point de vue biochimique, le lactate est un métabolite physiologique totalement dénué de toxicité. Il est une vraie source d'énergie sous forme d'hydrates de carbone qui permet d'économiser d'autres réserves énergétiques. L'hyperproduction de lactate ne doit pas être interprétée comme responsable d'une élévation de la mortalité, mais plutôt comme un phénomène d'adaptation. L'hyperlactatémie doit se concevoir comme une réponse métabolique énergétique intégrée de tout l'organisme avec hiérarchisation des priorités et redistribution métabolique entre les organes. Dans cette optique plus que l'hyperlactatémie, l'élévation du turn-over global de lactate en situation de déficit énergétique est le témoin d'une adaptation métabolique énergétique.

## Références

1. De Backer D (2003) Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 29: 699-702
2. Leverve X, Fontaine E, Péronnet F (1996) Métabolisme énergétique. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris) 10-371-A-10: 12p
3. Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millenium. *J Physiol* 558: 5-30
4. Leverve X (1999) Lactic acidosis A new insight. *Minerva Anesthesiol* 65: 205-9
5. Leverve XM, Mustafa I, Péronnet F (1998) Pivotal role of lactate in aerobic metabolism. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Springer-Verlag: 588-96
6. Chioloro R, Tappy L, Gillet M *et al.* (1999) Effect of a major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. *Ann Surg* 4: 505-13
7. Joseph SE, Heaton N, Potter D, Pernet A, Umpleby MA, Amiel SA (2000) Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes* 49: 450-6
8. Leverve XM (1999) From tissue perfusion to metabolic marker: assessing organ competition and co-operation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25: 890-2
9. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM (1997) Brain lactate is an obligatory aerobic energy substrate for functional recovery after hypoxia: further in vitro validation. *J Neurochem* 69: 423-6
10. Nichol AD, Egi M, Pettila V *et al.* (2010) Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 14: R25



11. Jansen TC, Van Bommel J, Woodward R, Mulder PG, Bakker J (2009) Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med* 37: 2369-74
12. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox T, Kirkpatrick AW, Laupland KB (2009) Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* 13: R90
13. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E *et al.* (1996) Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 22: 404-8
14. Mikelsen ME, Miliades AN, Gaieski DF *et al.* (2009) Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 37: 1670-7
15. Cerovic O, Golubovic V, Spec-Mam A, Kremzar B, Vidmar G (2003) Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intensive Care Med* 29: 1300-5
16. Kaplan LJ, Kellum JA (2004) Initial pH, base deficit, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular surgery. *Crit Care Med* 32: 1120-4
17. Mailliet JM, Le Besnerais P, Cantoni M *et al.* (2003) Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest* 123: 1361-6
18. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC (2003) Serum lactate and base-deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 185: 485-91
19. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D (2003) Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill patients. *Crit Care Med* 31: 705-10
20. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE *et al.* (2009) Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 32: 35-9
21. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM *et al.* (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36: 296-327
22. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M *et al.* (2009) Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock* 34: 4-9
23. Brooks GA. Lactate shuttles in nature (2002) *Biochem Soc Trans* 30: 258-64
24. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S *et al.* (1998) Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1021-6
25. Cohen RD, Woods HF (1976) *Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis*. Blackwell ed. London.
26. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A (2000) Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 28: 114-9
27. Leverve XM (1999) Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2: 165-9
28. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE (1999) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 354: 505-8
29. Gore D, Jahoor F, Hibbert J, DeMaria E (1996) Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 224: 97-102
30. Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kaspner D, Werdan K (1994) Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 22: 640-50
31. Stacpoole PW, Lorenz AC, Thomas RG, Harman EM (1998) Dichloroacetate in the treatment of lactic acidosis. *Ann Intern Med* 108: 58-63
32. Vary TC (1996) Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 6: 89-94
33. Routsis C, Bardouniotou H, Delivoria-Ioannidou V, Kazi D, Roussos C, Zakynthinos S (1999) Pulmonary lactate release in patients with acute lung injury is not attributable to lung tissue hypoxia. *Crit Care Med* 27: 2469-7

34. Saks V, Dos Santos P, Gellerich FN, Diolet P (1998) Quantitative studies of enzyme-substrate compartmentation, functional coupling and metabolic channeling in muscle cells. *Mol Cell Biochem* 184: 291-307
35. Luchette FA, Friend LA, Brown CC, Upputuri RK, James JH (1998) Increased skeletal muscle  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase activity as a cause of increased lactate production after hemorrhagic shock. *J Trauma* 44: 796-803
36. James JH, Fang CH, Schranz SJ, Hausselgren PO, Paul RJ, Fischer JE (1996) Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest* 98: 2288-97
37. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE (2005) Relation between muscle  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 365: 871-5
38. Oudard S, Boitier E, Miccoli M, Rousset S, Dutrillaux B, Poupon MF (1997) Gliomas are driven by glycolysis putative roles of hexokinase, oxidative phosphorylation and mitochondrial ultrastructure. *Anticancer Res* 17: 1903-11
39. Chen J, Gollnick PD (1994) Effect of exercise on hexokinase distribution and mitochondrial respiration in skeletal muscle. *Pflügers Arch* 427: 257-63
40. Stewart PA (1978) Independent and dependent variables of acid-base control. *Resp Physiol* 33: 9-26
41. Quintard H, Hubert S, Ichai C (2007) Qu'apporte le modèle de Stewart à l'interprétation des troubles acidobasiques? *Ann Fr Anesth Réanim* 26: 423-33
42. Ichai C, Massa H, Hubert S (2006) Troubles de l'équilibre acidobasique chez l'adulte. *Encycl Med Chir (Paris-France). Anesthésie-Réanimation*, 36-860-A-50: 17 p
43. Mustafa I, Leverve XM (2002) Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock* 18: 306-10
44. Ichai C, Armando G, Orban JC *et al.* (2009) Sodium-Lactate vs mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med* 35: 471-9
45. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD (2005) Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 85: 1093-129
46. Ichai C, Leverve X, Orban JC (2008) Lactate and acute heart failure syndrome. In: Mebazaa A, Gheorghade M, Zannad FM, Parrillo JE, eds. *Acute heart failure*. London, Springer-Verlag: p 768-80
47. Levy B, Mansart A, Montemont C, Gibot S, Mallie JP, Lacolley P (2007) Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 33: 495-505
48. Leverve XM, Boon C, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Mustafa I (2008) Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 34: 1796-1803
49. Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG *et al.* (1998) Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle. *Dev Neurosci* 120: 291-9
50. Pellerin L, Pellegrini G, Martin JL, Magistretti PJ (1998) Expression of monocarboxylate transporter mRNA in mouse brain: support for a distinct role of lactate as an energy substrate for the neonatal vs adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 3990-5
51. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM (1999) An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate-activated neurons. *J Neurosci* 19: 34-9
52. Schurr A, Rigor BM (1998) Brain anaerobic lactate production: a suicide note or a survival kit? *Dev Neurosci* 20: 348-57
53. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Tseng MT, Rigor BM (2001) Blockade of lactate transport exacerbates delayed neuronal damage in a rat model of cerebral ischemia. *Brain Res* 895: 268-72

54. Rice AC, Zsoldos R, Chen T *et al.* (2002) Lactate administration attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury. *Brain Res* 928:156-9
55. Holloway R, Zhou Z, Harvey HB *et al.* (2007) Effect of lactate therapy upon cognitive deficits after traumatic brain injury in the rat. *Acta Neurochir (Wien)* 149: 919-27
56. Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA (1994) Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 343: 16-20
57. King P, Kong MF, Parkin H, MacDonald IA, Barber C, Tattersall RB (1998) Intravenous lactate prevents cerebral dysfunction during hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 94: 157-63

# **RÉANIMATION MÉTABOLIQUE RÉNALE**

<http://coursdemedecine.com>

# Métabolisme et fonctions rénales

A. Bataille et L. Jacob

## Introduction

Le rein est l'organe principal de l'homéostasie hydroélectrolytique du milieu intérieur et participe à la régulation de la volémie et de la pression artérielle. Afin d'assurer ces principales fonctions, l'organisation anatomique et la vascularisation rénale sont remarquables, permettant de répondre aux contraintes des besoins métaboliques. Il existe une hétérogénéité au sein du tissu rénal dans ses problématiques de perfusion sanguine et d'adaptation aux besoins métaboliques. La compréhension des couplages entre la perfusion et les besoins énergétiques doit prendre en compte le rôle spécifique de chaque partie du néphron, de sa fonction et des mécanismes régulateurs s'exerçant à chaque niveau. Les propriétés de la circulation rénale s'illustrent également par les études conduites dans des situations pathologiques ou sous l'effet d'interventions thérapeutiques.

La perfusion sanguine rénale est bien supérieure aux besoins globaux en oxygène, conduisant à une faible extraction en oxygène par le rein. Il existe cependant une haute contrainte métabolique pour la réabsorption de la charge filtrée. Ainsi, le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente un déterminant majeur de la consommation en oxygène rénale. Il existe donc un couplage entre débit sanguin, filtration glomérulaire et consommation en oxygène. Ce couplage intègre également au niveau médullaire un shunt artério-veineux en oxygène faisant de cette zone anatomique un lieu à risque majeur d'hypoxie/ischémie si le DFG augmente ou si la perfusion médullaire diminue.

L'objectif de ce chapitre est de rappeler les principes physiologiques pour comprendre les enjeux métaboliques du rein.

# Déterminants du métabolisme

## Caractéristiques générales de la circulation sanguine rénale

Le rein est un organe caractérisé par un débit sanguin élevé, environ 1 200 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, représentant 20 à 25 % du débit cardiaque total. Le rein est macroscopiquement un organe privilégié en terme d'apport métabolique, recevant le débit de perfusion le plus élevé de tous les organes perfusés (4 mL/min/g de tissu), soit de 5 à 50 fois le débit des autres viscères relativement au poids (tableau I). Ce débit est nettement plus important que les réels besoins énergétiques, comme en témoigne un taux global d'extraction en oxygène de l'ordre de 8 % (1).

**Tableau I** – Comparaison chez le rat de la consommation en oxygène du rein par rapport aux autres organes. D'après Brezis (1).

|              | Débit sanguin<br>en mL/min/100 g | Délivrance<br>en O <sub>2</sub> (DO <sub>2</sub> )<br>en mL/min/100 g | Consommation<br>en O <sub>2</sub> (VO <sub>2</sub> )<br>en mL/min/100 g | Extraction<br>VO <sub>2</sub> /DO <sub>2</sub><br>(%) |
|--------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Cœur         | 87                               | 16,8                                                                  | 11                                                                      | 65                                                    |
| Foie         | 58                               | 11,6                                                                  | 2,2                                                                     | 18                                                    |
| Cerveau      | 54                               | 10,8                                                                  | 3,7                                                                     | 34                                                    |
| Peau         | 13                               | 2,6                                                                   | 0,4                                                                     | 15                                                    |
| Muscle strié | 2,7                              | 0,5                                                                   | 0,2                                                                     | 34                                                    |
| Rein global  | 420                              | 84                                                                    | 6,8                                                                     | 8                                                     |
| Médullaire   | 190                              | 7,6                                                                   | 6,9                                                                     | 79                                                    |

La consommation globale du rein en oxygène est donc faible par rapport à ses apports, ce que confirme une différence artério-veineuse sanguin du contenu en oxygène faible.

L'hyperperfusion du rein est nécessité par la fonction principale du rein: la filtration et l'épuration plasmatique. Celles-ci imposent des hauts débits de perfusion, de filtration et de réabsorption tubulaire.

La vascularisation rénale est terminale en série, branchée directement sur le système aortico-cave. Il existe ainsi de une à quatre artères rénales par rein, se divisant successivement en artères interlobaires, artères arquées, interlobulaires et afférentes. Le flux se poursuit ensuite dans un système admirable (ou système porte artériel), réalisant un double réseau capillaire en série. Cette anatomie particulière réalise une série de deux systèmes résistifs, avec les artéioles afférentes et efférentes du glomérule. Il existe entre les deux une pression

capillaire élevée et stable (pression de filtration glomérulaire), et en aval une pression capillaire basse (pression de réabsorption tubulaire).

Tous les néphrons ont cette même structure de base mais il existe des différences selon leurs positions dans l'épaisseur du cortex rénal. Schématiquement, les néphrons juxtacorticaux sont petits, nombreux (85 %), avec une anse de Henle courte. Le débit sanguin dans les capillaires glomérulaires est rapide, élevé et à haute pression. Les artérioles efférentes de ces néphrons superficiels donnent naissance à l'ensemble des réseaux capillaires pérیتubulaires. Au niveau de ces néphrons, les phénomènes de réabsorption hydroélectrolytique tubulaire vers les capillaires pérیتubulaires sont importants, corrélés au débit de filtration glomérulaire (couplage glomérulo-tubulaire).

Par opposition, les néphrons juxtamédullaires sont plus gros, moins nombreux (15 %) avec une anse de Henle longue qui plonge dans la médullaire. Le débit sanguin est plus faible, plus lent et à basse pression. Les artérioles efférentes de ces néphrons alimentent les vasa recta qui plongent parallèlement aux anses de Henle dans les différentes couches médullaires. Ils jouent donc un rôle primordial dans la création et le maintien d'un gradient osmotique cortico-papillaire qui permet les phénomènes de concentration-dilution des urines.

Il existe une hétérogénéité au sein du parenchyme rénal, avec une répartition du débit sanguin destiné à 90 % au cortex et 10 % à la médullaire. Cette répartition concerne à la fois le débit sanguin et évidemment le transport en oxygène.

D'anciennes méthodes ont étudié la distribution sanguine intrarénale par l'utilisation d'indicateurs diffusibles radioactifs comme le krypton 85 ou le xénon 133. Le gaz radioactif était capté par diffusion dans le parenchyme rénal en un seul passage et la courbe de décroissance du taux sanguin du gaz mesurée par enregistrement externe de la radioactivité. L'analyse de la courbe cinétique avait permis ainsi de distinguer trois compartiments principaux : le flux cortical, le plus élevé (5 mL/min/g), le flux médullaire externe (1,5 mL/min/g) et le flux médullaire interne (0,2 mL/min/g). Au total, en aval des glomérules, 80 à 85 % de la perfusion se distribuent vers les capillaires pérیتubulaires corticaux et seulement 15 à 20 % vers la médullaire (1).

Ainsi, il n'existe pas une mais des circulations rénales : corticale et médullaire, d'une part, glomérulaire et pérیتubulaire d'autre part. Ces microcirculations sont différemment régulées à chaque niveau du néphron et adaptées à la fonction.

Le gradient osmotique cortico-médullaire est créé par les phénomènes de concentration à contre-courant qui consistent à réabsorber activement contre un gradient de concentration des électrolytes de la branche ascendante large de la anse de Henle. Les vasa recta servent à remettre en circulation une partie des solutés réabsorbés au niveau médullaire, de façon à maintenir constant ce gradient osmotique cortico-médullaire. Un débit dans les vasa recta insuffisant entraîne une ischémie médullaire et une perte du gradient osmotique. Si ce débit dans les vasa recta est trop important, il conduit à un wash-out du contenu osmotique médullaire. Dans les deux cas, il en résulte une perte du pouvoir de concentration des urines. L'ampleur du gradient dépend donc du

débit sanguin médullaire, mais également de la longueur de l'anse et par ailleurs de l'action de l'ADH.

## Hémodynamique intraglomérulaire

L'ultrafiltration du plasma au niveau du glomérule est la première étape de la formation de l'urine primitive. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est élevé, de l'ordre de 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, soit 180 litres par jour.

Les déterminants du DFG sont :

- le débit sanguin glomérulaire ;
- la pression nette d'ultrafiltration (différence entre les gradients de pressions hydrostatiques et de pressions oncotiques) ;
- et les caractéristiques physiques de la membrane de filtration glomérulaire (Kf: perméabilité et surface d'échange).

La filtration glomérulaire est donc un phénomène convectif dont les déterminants obéissent à la loi de Starling et peut être résumée par la formule :

$$\text{DFG} = \text{Kf} \cdot \text{Puf}$$

Puf: pression nette d'ultrafiltration, force motrice de filtration

$$\text{DFG} = \text{Kf} \cdot (\Delta P - \Delta \pi)$$

P pression hydraulique,  $\pi$  pression oncotique

Kf, coefficient de filtration glomérulaire

$$\text{Kf} = \text{K} \cdot \text{S}$$

K perméabilité hydraulique, S surface de filtration modulable (vasodilatation, vasoconstriction)

En résumé, 600 mL/min de plasma entrent dans les reins. Au total, 20 % seront filtrés en urine primitive (fraction de filtration = 20 %) ; 99 % de cette charge filtrée sont réabsorbés au niveau tubulaire et 599 mL/min de plasma repartiront dans la circulation veineuse rénale.

La pression nette d'ultrafiltration et le débit sanguin glomérulaire sont sous l'influence des résistances artériolaires afférentes et efférentes. C'est principalement au niveau de l'artériole afférente des néphrons corticaux que la modulation est possible grâce au phénomène d'autorégulation, persistant après dénervation du rein, ou sur rein isolé perfusé (2). Entre certaines limites de pression de perfusion (80 à 200 mmHg), le débit sanguin ne suit pas de façon parallèle les modifications de la pression de perfusion mais reste constant. Ainsi, une augmentation de la pression artérielle entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente et inversement, une hypoperfusion rénale induit une vasodilatation artériolaire afférente (régulation prégglomérulaire). Les prostaglandines sont les médiateurs de la baisse de la résistance de l'artériole afférente en cas de baisse de la pression perfusion. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, par inhibition des cyclo-oxygénases, diminuent la synthèse des prostaglandines et donc le DFG, s'il est dépendant d'une vasodilatation de



l'artériole afférente. Les variations de tonus de l'artériole afférente permettent ainsi de conserver stables la perfusion glomérulaire, le gradient de pression d'ultrafiltration et le débit de filtration glomérulaire.

L'autorégulation du débit sanguin rénal (DSR) est liée à deux mécanismes essentiels, agissant en synergie, un réflexe myogénique local et le *feedback* tubulo-glomérulaire.

## Réflexe myogénique

Le réflexe local myogénique fait intervenir les cellules musculaires lisses de la paroi des artérioles afférentes *via* l'activation de canaux calciques sensibles à l'étirement. En réponse à une augmentation de la pression artérielle intraluminaire, l'entrée de calcium induit une vasoconstriction de l'artériole afférente, de façon à ne pas répercuter l'augmentation de pression en aval (3, 4). Ce réflexe myogénique local compterait pour 30 % de l'autorégulation du DSR. Son délai de réponse est court, environ 2 secondes, et intéresserait les néphrons corticaux (5). Sa mise en jeu est donc liée à la contrainte mécanique, plutôt en rapport avec le pic de pression systolique qu'avec la pression artérielle moyenne (6). Ce réflexe est également présent dans d'autres artères de l'organisme et connu sous le nom d'effet Bayliss.

## Rétrocontrôle tubulo-glomérulaire

Le *feedback* (ou rétrocontrôle) tubulo-glomérulaire est de réponse plus lente (10 à 15 secondes), car sa mise en jeu est déterminée par la contrainte métabolique. Il est étroitement lié la disposition anatomique des vaisseaux glomérulaires et du tubule rénal. En effet, la partie distale de la branche ascendante large de l'anse de Henle revient au contact des artérioles afférente et efférente du glomérule au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire et contient des cellules spécialisées, la macula densa. Cette zone est sensible à des variations de débit et de concentration urinaire de chlore et de sodium. Une augmentation du débit ou de la concentration en ions dans le fluide tubulaire entraîne une variation opposée selon une relation sigmoïdale du débit de filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole afférente et diminution du coefficient de perméabilité par contraction des cellules mésangiales (7). La réabsorption de sodium au niveau de la macula densa est liée au transporteur tubulaire apical  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ , consommant de l'oxygène et de l'ATP. L'ATP ou son métabolite, l'adénosine, en se fixant sur les récepteurs purinergiques, sont les médiateurs de la contraction de l'artériole afférente et probablement du mésangium (8). Ces deux réponses entraînent alors une diminution du débit sanguin et de filtration glomérulaire et luttent contre une perte en sodium et en eau.

Entre les pressions de perfusion rénales de 70/80 mmHg et 160 mmHg, le DSR et le DFG sont donc conservés (fig. 1).

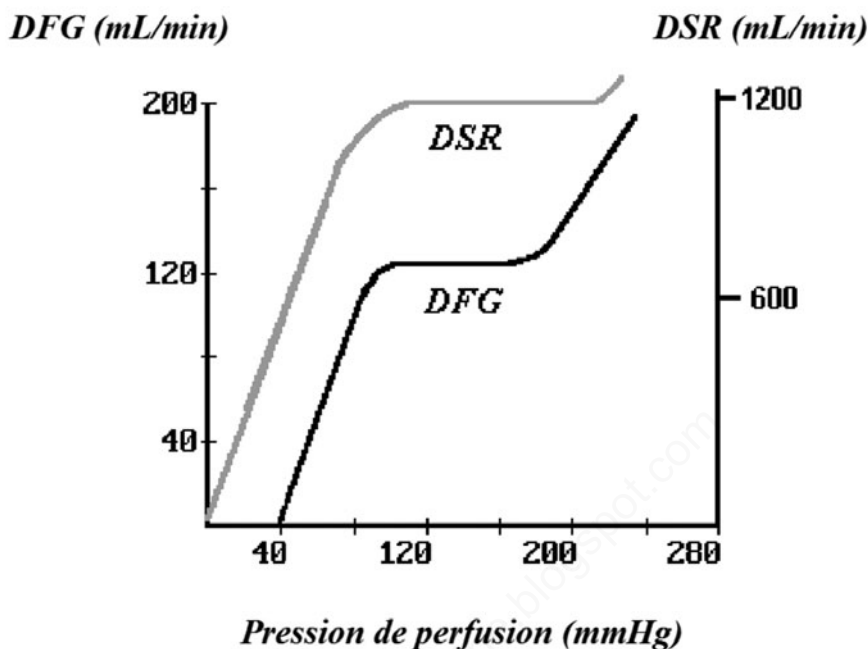


Fig. 1 – Autorégulation du débit sanguin rénal (DSR) et du débit de filtration glomérulaire (DFG).

## Microcirculation

L'exploration de la microcirculation rénale est plus complexe. Les études par microponctions chez l'animal, en particulier chez le rat Wistar-Munich qui possède des glomérules situés immédiatement sous la capsule rénale et donc plus facilement accessibles, ont permis de mieux comprendre l'hémodynamique intrarénale. Cependant, l'anesthésie, qui modifie le tonus et la réactivité vasculaire, et l'exploration limitée aux seuls néphrons sous-capsulaires induisent des limitations d'interprétation et d'extrapolation à l'homme.

Par exemple, en situation d'hypovolémie relative induite par l'anesthésie, la pression d'ultrafiltration s'annule avant la fin du capillaire glomérulaire en raison d'une diminution de pression hydrostatique et d'une augmentation rapide de la pression oncotique. Le débit de filtration glomérulaire devient alors dépendant du débit sanguin rénal et est fortement influencé par les variations de celui-ci. À la différence du rat, chez le chien et probablement chez l'homme, la pression d'ultrafiltration ne s'annule pas avant la fin du capillaire (conservation permanente d'un gradient de filtration), de telle sorte que la dépendance de DFG vis-à-vis du DSR est moins marquée. Les techniques utilisant les microsphères ne sont utilisables que de façon expérimentale et, du fait de la disposition des artères interlobulaires et des connections avec les artères efférentes, ont tendance à surestimer les débits des zones corticales externes situées dans l'axe des vaisseaux.

## Oxygène

Les reins représentent moins de 1 % du poids total du corps humain, mais reçoivent 25 % du débit cardiaque. En terme de balance énergétique, le débit sanguin rénal à l'état basal est approximativement 5 fois supérieur au débit coronaire, alors que la consommation d'oxygène par le cœur à l'état de base est approximativement le double de celle du rein. La réabsorption tubulaire de sodium est le principal déterminant de la consommation en oxygène ( $VO_2$ ) dans le rein. Ainsi, la  $VO_2$  varie avec le débit de filtration glomérulaire. Cela rend compte d'un mécanisme intrinsèque de couplage entre apport et besoins en oxygène.

En l'absence de tout mécanisme pour limiter l'apport d'oxygène au tissu rénal, la pression partielle en oxygène dans le cortex rénal devrait être haute. Cela impliquerait une production d'espèces oxygénées réactives, car le stress oxydatif cellulaire dans le rein est hautement dépendant de la disponibilité en oxygène. En fait, le rein des mammifères n'est pas hyperoxygéné. La  $PO_2$  corticale est 50 mmHg et la  $PO_2$  médullaire peut-être encore plus basse : 25 mmHg (9). Dans le rein des mammifères, un mécanisme de shunt artério-veineux d'oxygène par diffusion apparaît comme un élément structurel des mécanismes antioxydants. Ce n'est pas le cas des reins des oiseaux, pour lequel un mécanisme alternatif semble répondre à cette problématique : la majorité du débit sanguin rénal est fait de sang veineux.

Ce shunt artério-veineux par diffusion est possible dans les tissus où les artères et les veines sont anatomiquement proches dans une disposition à contre courant : muscles et reins.

La preuve de l'existence de ces shunts repose sur la mesure de la  $PO_2$  veineuse qui est supérieure à la  $PO_2$  capillaire, à leurs visualisations directes et à des modèles mathématiques. Ces shunts semblent possibles à la fois dans le cortex et dans la médulla. Ce mécanisme s'adapte aux variations du débit sanguin dans des conditions physiologiques mais rend compte également d'une susceptibilité à l'hypoxie (9).

## Problématique physiopathologique

### Zone de sensibilité S3

Au niveau de la médulla, les vasa recta sont disposés parallèlement au tubule et du fait de la diffusion de l'oxygène de la branche descendante vers la branche ascendante, il existe un appauvrissement supplémentaire du contenu en oxygène au fur et à mesure que ces vaisseaux plongent dans la médulla. Il en résulte des pressions partielles tissulaires en  $O_2$  très basses dans les parties profondes de la médulla ( $PO_2$  10 à 20 mmHg *versus* 50 mmHg au niveau cortical) (10, 11). L'ischémie relative de cette partie du néphron est compensée

par un taux d'extraction de l'oxygène élevé de l'ordre de 79 % (12). La zone médullaire est donc très vulnérable à l'hypoperfusion rénale, même s'il est admis qu'il existe une redistribution du débit sanguin cortical vers les couches médullaires en cas d'hypotension et qu'à l'inverse une augmentation de la charge sodée favorise une redistribution corticale.

Cette zone est également un lieu de haute contrainte énergétique liée à la réabsorption du sodium au niveau de la partie terminale (segment S3) du tube contourné proximal et de la branche ascendante large de l'anse de Henle. Cette contrainte métabolique tubulaire imposée par les mécanismes de réabsorption active serait donc le facteur principal d'ischémie médullaire, à la fois par une délivrance faible en oxygène mais surtout par des besoins en oxygène élevés.

Dans des modèles d'insuffisance rénale post-ischémique ou toxique, des études expérimentales ont permis d'identifier la localisation la plus précoce des lésions cellulaires au niveau de la portion droite (segment S3) du tubule contourné proximal et de la branche ascendante large de l'anse de Henle. Là où la contrainte énergétique est maximale. Les cellules des segments contournés corticaux S1 et S2 semblent moins touchées. Elles perdent également leur bordure en brosse mais les lésions de nécrose sont moins étendues. Le degré d'atteinte des autres segments tubulaires est plus controversé notamment en ce qui concerne la partie médullaire de la branche fine ascendante de l'anse de Henle.

## Rôle protecteur du système L-arginine/monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé par la cellule endothéliale à partir de la L-arginine grâce à la NO-synthase (NOS). Le NO participe à l'adaptation de la circulation glomérulaire, en particulier à l'autorégulation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire (13). Les deux isoformes constitutives de la NO-synthase ont une distribution large dans le rein, en particulier au niveau glomérulaire (14). Chez l'homme, la NOS III, activée par les forces d'étirement et les agonistes calciques, est exprimée au niveau de l'endothélium des vaisseaux corticaux et médullaires. Chez le rat, le NO participe à la régulation de la filtration glomérulaire par deux mécanismes : par modification des résistances vasculaires des artérioles afférentes et efférentes, et par modification du coefficient d'ultrafiltration Kf (13). L'inhibition de la synthèse de NO entraîne une diminution de Kf de 50 % et une augmentation des résistances vasculaires plus marquée au niveau des artérioles afférentes. Le NO est en effet un des seconds messagers vasodilatateurs s'opposant au *feedback* tubulo-glomérulaire. Il pourrait également influencer la composante myogénique de l'autorégulation du DSR, favorisant la vasodilatation en cas de baisse de la pression de perfusion. De fait, une étude chez l'homme a montré qu'en présence d'un antagoniste du NO (L-NMMA), on observait une diminution de 79 % du débit plasmatique rénal sans modification du DFG (15). Le NO n'est donc pas le principal agent vasodilatateur des vaisseaux glomérulaires et la mise en jeu d'autres mécanismes, comme par exemple la voie des cyclo-oxygénases, peut expliquer le maintien du DFG dans les situations où la voie du NO est inhibée (16). Il est à noter que la NOS I (neuronale) est exprimée au niveau

des cellules granulaires juxtaglomérulaires en contact avec l'artériole afférente (17). Le NO produit par la macula densa inhibe le cotransport  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$  du tubule distal et donc le *feedback* tubulo-glomérulaire (18). Il pourrait également intervenir dans la libération de rénine et s'intégrer alors dans le contrôle à long terme du métabolisme du sodium et de la régulation de la pression artérielle (19). Le NO est également (voire principalement) un facteur physiologique important de la microcirculation rénale médullaire. En effet, ses propriétés vasodilatatrices liées au GMPc (inactivant une myosine kinase par phosphorylation) et à l'activation de canaux potassiques calcium-dépendants de la cellule musculaire lisse s'opposent à celles des agents vasoconstricteurs comme l'angiotensine II, l'endothéline et la noradrénaline (20-22). Le NO permet ainsi de maintenir le débit sanguin médullaire, et représente un facteur important de la préservation de l'oxygénation médullaire, compensateur de l'ischémie relative de cette zone à la fois dans des conditions physiologiques et pathologiques. Dans les états septiques, la production de NO est élevée liée à l'activation de la NOS II (NOS inducible), mais son interaction rapide avec l'anion superoxyde peut conduire à une diminution de la quantité de NO disponible lorsque les mécanismes antioxydants sont dépassés (23). Ce déficit, majoré par l'action du  $\text{TNF}\alpha$  et de l'endotoxine qui accélèrent la dégradation de l'ARN messager de la NOS endothéliale, pourrait expliquer en partie la vasoconstriction intrarénale observée au cours du sepsis, en particulier de la zone médullaire. D'autre part, la production de l'anion peroxy-nitrite, forme réactive de l'azote, est cytotoxique et pourrait aggraver les lésions cellulaires d'origine ischémique de l'insuffisance rénale aiguë septique (24).

L'inhibition du système L-arginine/NO au cours de modèles expérimentaux d'insuffisance rénale d'origine septique conduit à une majoration spectaculaire des lésions ischémiques des structures tubulaires médullaires (25).

## Production de glucose

Le processus de néoglucogenèse est la production de glucose à partir de molécules non glucidiques : acides aminés ou glycérol issu du métabolisme des graisses.

Cette production est stimulée par la diminution du glucose intracellulaire et sanguin, ainsi que par le cortisol et les cathécholamines. Le foie est le lieu principal de cette production de glucose. Chez des patients en phase d'anhépatie lors de translocation hépatique, il a été prouvé une production *de novo* de glucose par le rein à partir de précurseurs acides aminés. Cette production extrahépatique est quantitativement comparable à celle de sujets sains en phase de jeûne. La part rénale de cette production atteint jusqu'à 70 % du glucose total synthétisé alors. Le rein est donc la principale source de production de glucose extrahépatique.

Cette implication du rein montre une étroite réciprocité du rein avec les autres organes et en particulier le foie.

## Données principales d'interventions thérapeutiques

### Diurétiques

Alors que dans des conditions normales, la  $PO_2$  médullaire est plus basse que la  $PO_2$  corticale, il a été prouvé que le furosémide qui inhibe la réabsorption de sodium dans la médulla augmente bien la  $PO_2$  médullaire sans modifier la  $PO_2$  corticale. Cette augmentation est un effet direct de la baisse de la consommation d'oxygène par inhibition des transporteurs tubulaires (26). L'utilisation de diurétiques dans des situations d'agression rénale repose sur ces constatations. Cependant, plusieurs méta-analyses ont prouvé l'absence d'effet bénéfique lors de l'utilisation chez l'homme, et elle pourrait même être délétère, en particulier dans des situations volémiques non stables.

### Dopamine

La dopamine libérée par les fibres post-ganglionnaires du système nerveux sympathique ou synthétisée localement, joue surtout un rôle dans la régulation du métabolisme du sodium. Dans des conditions physiologiques, la dopamine augmente le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire, non seulement par une augmentation du débit cardiaque mais aussi par une diminution des résistances vasculaires rénales. Elle possède une activité natriurétique directe par inhibition de la  $Na^+K^+ATPase$  du tubule proximal principalement. Les récepteurs dopaminergiques périphériques (D) appartiennent à deux grandes familles : les récepteurs de type 1 sont localisés en post-synaptique en intracellulaire, dans le cytoplasme et sont recrutés au niveau de la membrane par la dopamine elle-même ou le peptide natriurétique auriculaire (ANP), *via* l'activation d'une adénylate cyclase. Les récepteurs de type 2 sont localisés en pré-synaptique. La stimulation des récepteurs dopaminergiques de type 1 (D1 et D5) entraînent une vasodilatation directe, alors que celle des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2, D3 et D4) entraînent une vasodilatation indirecte par inhibition de la libération de noradrénaline. Chez l'homme, on observe l'expression de ces cinq récepteurs, répartis de façon non homogène dans le rein, à la fois au niveau des structures vasculaires et tubulaires. Un défaut de production de dopamine ou une anomalie au niveau des récepteurs pourraient être associés à certaines formes d'hypertension artérielle (27-29).

La dopamine a été proposée dans la prévention et le traitement de l'insuffisance rénale aiguë d'origine ischémique grâce à ses propriétés de diminution de l'utilisation de l'ATP et des besoins en oxygène au niveau de la zone médullaire. Après les travaux de D'Orio en 1984, la dopamine « à visée rénale », c'est-à-dire à une posologie inférieure à 5  $\mu g/kg/min$  dans le but d'induire une

vasodilatation rénale et une augmentation de la diurèse sans augmentation de la pression artérielle, a été largement utilisée chez les patients de soins intensifs (30). Chez des adultes sains et encore plus chez des patients de réanimation, des travaux plus récents ont mis en évidence l'absence de corrélation entre le débit de perfusion de dopamine et les concentrations plasmatiques. Plusieurs méta-analyses ont maintenant démontré l'inefficacité de cette thérapeutique autant comme traitement préventif que curatif de l'insuffisance rénale aiguë (31, 32). La dopamine pourrait même être délétère : la réabsorption des ions au niveau de la zone médullaire, compensant l'inhibition de la réabsorption tubulaire proximale par la dopamine, augmente la demande en oxygène dans cette zone déjà en situation d'ischémie relative. De la même façon, au niveau du territoire mésentérique et chez des patients septiques, la dopamine, pourtant vasodilatatrice splanchnique, pourrait favoriser l'ischémie de la muqueuse digestive par redistribution du flux sanguin (33, 34).

Le fénoldopam est un agoniste sélectif des récepteurs D1, utilisé comme vasodilatateur dans les urgences hypertensives. Par ses effets rénaux, c'est une molécule qui tend à montrer une efficacité, chez l'animal, pour la prévention de l'insuffisance rénale aiguë induite par des toxiques (ciclosporine, produits de contraste iodés), ce qui n'est pas démontré chez l'homme (35, 36).

## Noradrénaline

Le rein reçoit une riche innervation végétative. Pourtant, dans des conditions physiologiques, le système nerveux sympathique a peu d'influence sur l'hémodynamique intrarénale, probablement liée à l'action dominante des médiateurs locaux. En situation de stress en revanche, l'activation du système sympathique augmente les résistances vasculaires rénales *via* l'augmentation du calcium intracellulaire, diminuant alors le débit sanguin rénal (37-39). Indépendamment de son activité vasoactive, le système sympathique favorise la sécrétion de rénine, et la réabsorption de sodium au niveau des différents segments du tubule, en particulier la branche ascendante de l'anse de Henle (40). À ce niveau, la noradrénaline se fixe sur des récepteurs  $\alpha_1$  et augmente l'activité de la  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ . Cet effet antinatriurétique participerait à la formation des œdèmes de l'insuffisance cardiaque congestive (41). Le système nerveux autonome assure donc un rôle plus important dans le contrôle de la pression artérielle en modulant les fonctions tubulaires et le métabolisme du sodium, que dans la régulation du débit sanguin rénal.

## Facteur atrial natriurétique

Le facteur atrial natriurétique (ANF) est un puissant diurétique et natriurétique endogène (42), qui peut améliorer la fonction et la perfusion rénale dans des modèles animaux et dans l'insuffisance rénale ischémique chez l'humain. Il appartient à la famille des peptides synthétisés par le myocyte atrial.

Chez l'homme, des études précises ont pu montrer une augmentation du DFG, de la fraction de filtration rénale (DFG/débit plasmatique rénal), de la fraction excrétée de sodium et du débit urinaire. Cela s'est cependant accompagné d'une augmentation de la réabsorption tubulaire et donc de la consommation d'O<sub>2</sub> (43). Son utilisation dans l'insuffisance rénale aiguë (IRA) repose sur ses propriétés de vasodilatation de l'artère préglomérulaire, par antagonisme de l'axe rénine-angiotensine et par libération de prostaglandines dans la phase d'initiation de l'agression rénale; dans la période d'état de l'IRA, son effet natriurétique empêche l'obstruction tubulaire. Enfin, l'ANF serait susceptible d'induire une baisse de l'inflammation rénale (44).

Une méta-analyse (45) de la Cochrane Database, rassemblant 1 861 patients sur 19 études (11 en prévention, 8 en traitement), semble faire le point sur ce traitement potentiel. Au total, l'utilisation de l'ANF n'entraîne pas de différence de mortalité chez les patients.

Des faibles doses (< 100 ng/kg/min) montrent une efficacité dans la prévention de la survenue d'IRA (RR 0,32). Dans le traitement d'une IRA établie, les faibles doses d'ANF sont associées à une réduction du recours à des techniques de suppléance rénale (RR 0,54). La néphropathie aux produits de contraste et l'IRA oligurique échappent à cette efficacité. Il est à noter une incidence de d'arythmies et d'hypotensions artérielles plus importante lors du traitement par ANF.

## Contrôle glycémique et traitement par insuline

Le bénéfice du contrôle glycémique par un traitement par insuline sur l'altération de la fonction rénale a pu être mis en évidence (baisse du besoin de dialyse (46) et réduction du pic plasmatique de créatinine (47)). Ce bénéfice ne semble pas être retrouvé dans des études à plus large échelle (48).

Bien que des mécanismes lésionnels et pro-apoptotiques aient été mis en évidence en recherche fondamentale (49), il reste encore à investir ce champ afin de confirmer cette stratégie thérapeutique.

## Conclusion

La compréhension des mécanismes en jeu dans l'équilibre métabolique du rein s'est faite progressivement. On note un grand nombre de modèles différents, résultant dans un manque de paradigme intégrant toutes les données de la recherche fondamentale. Ces données sont à mettre en regard du peu de conséquences en termes d'intervention clinique pour les patients. Récemment, des méta-analyses ont recadré les pratiques cliniques.

On peut espérer des avancées cliniques soit dans une meilleur compréhension de la physiologie rénale, soit dans des domaines de développement récent comme un meilleur monitoring de l'agression rénale, avec l'apparition de nouveaux marqueurs de lésion cellulaire rénale.



## Références

1. Brenner BM CF, Rector FC (1987) *Renal Physiology in Health and Disease*. Philadelphia, Saunders
2. Navar LG (1978) Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 234: F357-70
3. Takenaka T, Harrison-Bernard LM, Inscho EW, Carmines PK, Navar LG (1994) Autoregulation of afferent arteriolar blood flow in juxtamedullary nephrons. *Am J Physiol* 267(5 Pt 2): F879-87
4. Carmines PK, Inscho EW, Gensure RC (1990) Arterial pressure effects on preglomerular microvasculature of juxtamedullary nephrons. *Am J Physiol* 258(1 Pt 2): F94-102
5. Flemming B, Seeliger E, Wronski T, Steer K, Arenz N, Persson PB (2000) Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat. *J Am Soc Nephrol* 11: 18-24
6. Loutzenhiser R, Bidani A, Chilton L (2002) Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role. *Circ Res* 90: 1316-24
7. Ren Y, Garvin JL, Carretero OA (2001) Efferent arteriole tubuloglomerular feedback in the renal nephron. *Kidney Int* 59: 222-9
8. Zou AP, Nithipatikom K, Li PL, Cowley AW, Jr. (1999) Role of renal medullary adenosine in the control of blood flow and sodium excretion. *Am J Physiol* 276 (3 Pt 2): R790-8
9. Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Connor PM (2008) Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F1259-70
10. Lote CJ, Harper L, Savage CO (1996) Mechanisms of acute renal failure. *Br J Anaesth* 77: 82-9
11. Zhang W, Edwards A (2002) Oxygen transport across vasa recta in the renal medulla. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1042-55
12. Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease. *N Engl J Med* 332: 647-55
13. Raij L, Baylis C (1995) Glomerular actions of nitric oxide. *Kidney Int* 48: 20-32
14. Bachmann S, Bosse HM, Mundel P (1995) Topography of nitric oxide synthesis by localizing constitutive NO synthases in mammalian kidney. *Am J Physiol* 268: F885-98
15. Wolzt M, Schmetterer L, Ferber W *et al.* (1997) Effect of nitric oxide synthase inhibition on renal hemodynamics in humans: reversal by L-arginine. *Am J Physiol* 272: F178-82
16. Beierwaltes WH (2002) Cyclooxygenase-2 products compensate for inhibition of nitric oxide regulation of renal perfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 283: F68-72
17. Bachmann S, Theilig F (2000) Juxtaglomerular apparatus, nitric oxide, and macula densa signaling. *Adv Nephrol Necker Hosp* 30: 95-107
18. Kovacs G, Komlosi P, Fuson A, Peti-Peterdi J, Rosivall L, Bell PD (2003) Neuronal nitric oxide synthase: its role and regulation in macula densa cells. *J Am Soc Nephrol* 14: 2475-83
19. Braam B, Turkstra E, Koomans HA (2000) Concerted actions of renal endothelial and macula densa NO systems in the maintenance of extracellular fluid volume. *Acta Physiol Scand* 168: 125-32
20. Dikhout JG, Mori T, Cowley AW, Jr. (2002) Tubulovascular nitric oxide crosstalk: buffering of angiotensin II-induced medullary vasoconstriction. *Circ Res* 91: 487-93
21. Cowley AW, Jr., Mori T, Mattson D, Zou AP (2003) Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R1355-69
22. Zou AP, Cowley AW, Jr. (2000) Alpha(2)-adrenergic receptor-mediated increase in NO production buffers renal medullary vasoconstriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R769-77
23. Wang W, Jittikanont S, Falk SA *et al.* (2003) Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F532-7
24. Cohen RI, Hassell AM, Marzouk K, Marini C, Liu SF, Scharf SM (2001) Renal effects of nitric oxide in endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1890-5

25. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S (1991) Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 88: 390-5
26. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH (1994) Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 267: F1059-62
27. Amenta F, Ricci A, Tayebati SK, Zaccheo D (2002) The peripheral dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications. *Ital J Anat Embryol* 107: 145-67
28. Brismar H, Holtback U, Aperia A (2000) Mechanisms by which intrarenal dopamine and ANP interact to regulate sodium metabolism. *Clin Exp Hypertens* 22: 303-7
29. Hussain T, Lokhandwala MF (2003) Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp Biol Med* (Maywood) 228: 134-42
30. D'Orio V, el Allaf D, Juchmes J, Marcelle R (1984) The use of low doses of dopamine in intensive care medicine. *Arch Int Physiol Biochim* 92: S11-20
31. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139-43
32. Kellum JA (2001) Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526-31
33. Marik PE, Mohedin M (1994) The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 272: 1354-7
34. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F (1996) The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1684-8
35. Brooks DP, Druz DJ, Ruffolo RR, Jr. (1990) Prevention and complete reversal of cyclosporine A-induced renal vasoconstriction and nephrotoxicity in the rat by fenoldopam. *J Pharmacol Exp Ther* 254: 375-9
36. Bakris GL, Lass NA, Glock D (1999) Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int* 56: 206-10
37. DiBona GF, Kopp UC (1997) Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77: 75-197
38. Barrett CJ, Navakatikyan MA, Malpas SC (2001) Long-term control of renal blood flow: what is the role of the renal nerves? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280: R1534-45
39. Salomonsson M, Arendshorst WJ (1999) Calcium recruitment in renal vasculature: NE effects on blood flow and cytosolic calcium concentration. *Am J Physiol* 276: F700-10
40. Lebedev AA, Kantariia VA, Kuźmin OB (1976) Effect of catecholamines on sodium resorption and oxygen tension in rat kidneys. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova* 62: 1229-33
41. DiBona GF, Sawin LL (1991) Role of renal nerves in sodium retention of cirrhosis and congestive heart failure. *Am J Physiol* 260: R298-305
42. Goetz KL (1988) Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 254: E1-15
43. Sward K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE (2005) Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive Care Med* 31: 79-85
44. Roson MI, Toblli JE, Della Penna SL *et al.* (2006) Renal protective role of atrial natriuretic peptide in acute sodium overload-induced inflammatory response. *Am J Nephrol* 26: 590-601
45. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK (2009) Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD006028
46. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-67
47. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G *et al.* (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-61
48. Finfer S, Chittock DR, Su SY *et al.* (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-97
49. Ortiz A, Ziyadeh FN, Neilson EG (1997) Expression of apoptosis-regulatory genes in renal proximal tubular epithelial cells exposed to high ambient glucose and in diabetic kidneys. *J Investig Med* 45: 50-6

# Techniques de suppléance de l'insuffisance rénale aiguë

V. Chhor et D. Journois

## Introduction

L'hémodialyse intermittente et la dialyse péritonéale représentaient l'essentiel des épurations extrarénales effectuées en réanimation jusque dans les années 1970. De nouvelles techniques d'épuration continue sont apparues et se sont progressivement imposées comme méthode thérapeutique pour la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë (1). Actuellement, l'hémofiltration continue (HFC), qui repose sur des échanges convectifs contrairement à l'hémodialyse qui fonctionne par un mécanisme diffusif, est la technique de suppléance rénale la plus utilisée en réanimation lors d'une agression rénale aiguë (ARA) classiquement appelée insuffisance rénale aiguë. Cependant, le choix entre les deux techniques repose essentiellement sur des préférences individuelles, de sorte que la question d'un choix étayé entre HFC et HDI reste difficile.

Toutefois, même si se développent de nouvelles machines plus performantes, notamment pour la sécurité du patient, il est indispensable de maîtriser leur fonctionnement. En effet, l'expérience de ces techniques invasives apprend qu'elles sont susceptibles, en cas d'erreur, de défaillance matérielle ou de manque d'habitude, d'entraîner des complications graves.

Quelles sont les techniques à notre disposition ?

## Suppléance rénale continue : l'hémofiltration

### Principes physiques

Au cours de l'HFC, les échanges se réalisent par transport convectif : seul le gradient de pression hydrostatique détermine le passage des substances et de leur soluté. Dans le cas typique, il n'y a pas de différence de pression oncotique de part et d'autre de la membrane. Toutes les molécules dont l'encombrement stérique et la charge électrique sont compatibles avec la dimension des pores membranaires peuvent fuir du plasma vers l'extérieur. On exprime souvent cette caractéristique par la notion de « point de coupure » (2). Il s'agit du poids moléculaire limite qu'une membrane laisse passer. Cependant, d'autres facteurs influent sur la capacité de passage des molécules comme leur degré de liaison protéique ou autre. La molécule qui passe le mieux par convection est la plus petite et la plus abondante du plasma : l'eau. Le liquide ainsi obtenu est dénommé « ultrafiltrat » (UF).

L'ultrafiltrat contient, à des concentrations proches de leur concentration plasmatique, toutes les substances ayant la capacité de passer la membrane d'hémofiltration. Il en résulte que la clairance des molécules est à peu près égale au débit d'ultrafiltration. Cette « diurèse forcée » emporte les petites molécules sans discrimination, qu'elles soient à considérer comme des déchets du métabolisme, que l'on évalue en clinique par la surveillance de l'urée et de la créatinine, ou qu'elles soient des molécules physiologiques comme les électrolytes ou les acides aminés. Ainsi, une HFC efficace repose sur un transport convectif d'au moins  $65 \text{ L}\cdot\text{j}^{-1}$  chez un adulte. Il est évident que même si une déplétion hydrique importante est souhaitée, une large part de ces pertes doit être compensée : ce but est atteint par l'administration de liquide de substitution (ou de « restitution »). Ce remplacement se fait à l'aide d'une solution (spécialité pharmaceutique) dont la composition est proche de celle du plasma en ce qui concerne les électrolytes, mais qui peut être modifiée afin de corriger les éventuels troubles hydro-électrolytiques préexistants d'un patient donné.

### Types d'hémofiltration

La *continuous arterio-venous hemofiltration* (CAVH) ne nécessite que peu de matériel. C'est la pression artérielle du malade qui fournit l'énergie nécessaire pour faire circuler le sang dans l'hémofiltre. Le sang provient d'un cathéter inséré dans une artère de gros calibre et retourne au patient par l'intermédiaire d'un second cathéter veineux. Le débit sanguin spontané ainsi obtenu est de l'ordre de  $50$  à  $90 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour une pression artérielle moyenne normale. Cette technique, qui fut la première décrite, n'est actuellement plus utilisée en raison de sa faible efficacité et de la sévérité de ses complications.

La *continuous veno-venous hemofiltration* (CVVH) soustrait et restitue du sang veineux à l'aide d'une pompe. Le débit sanguin est ainsi imposé, ce qui assure une efficacité constante, à la différence de la CAVH. Les résistances à la

perfusion du système étant constantes, le débit imposé à la pompe détermine la pression d'ultrafiltration et donc la quantité d'UF produite. La limite au débit d'UF est ainsi imposée par celle du débit sanguin au travers du circuit et par le degré d'hémoconcentration souhaité. Si les dangers d'un abord artériel sont ici écartés, d'autres aspects nécessitent d'être soigneusement pris en considération. En effet, l'utilisation d'une pompe fait courir les risques potentiels d'embolie gazeuse et d'hémorragie par déconnexion d'un élément le long du circuit. Pour cette raison, l'appareil de CVVH doit être doté d'un dispositif d'alarme et d'interruption automatique de la circulation du sang de façon similaire aux appareils d'hémodialyse intermittente. Pour éviter la déconnexion du circuit, la fixation du cathéter au patient doit être excellente. En effet, la résistance à l'écoulement du sang dans la ligne de retour veineux est normalement assez importante de sorte qu'une déconnexion veineuse n'entraîne pas nécessairement une chute de pression suffisante pour que le dispositif de monitoring de pression ne réagisse de façon adéquate.

Parfois, une part diffusive peut être associée au mécanisme d'échange purement convectif de l'hémodiafiltration, ces techniques sont regroupées sous le nom d'hémodiafiltration ou *continuous veno-venous hemodiafiltration* (CVVHDF) (3). Cette dialyse est réalisée en faisant circuler un liquide à bas débit ( $0,5$  à  $4 \text{ L.h}^{-1}$ ) et à contre-courant dans le compartiment de recueil d'UF (fig. 1).

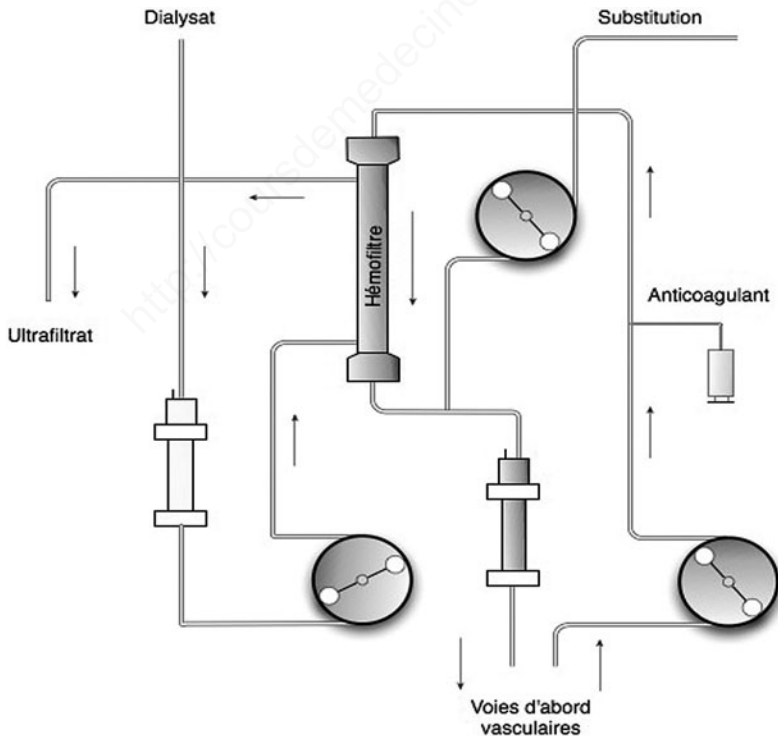


**Fig. 1** – Circuit d'épuration extrarénale en hémodiafiltration (pompe à sang, pompe pour le dialysat, ligne d'ultrafiltration, pompe de restitution en post-dilution, seringue d'anticoagulation).

Le faible débit utilisé permet de ne pas recycler le liquide de dialyse et de simplement le perdre avec l'UF. En effet, le débit de ce dialysat est largement inférieur à celui utilisé en hémodialyse qui est de l'ordre de 30 L.h<sup>-1</sup>. Ce procédé sert souvent à rendre efficace une hémofiltration qui ne l'est pas assez (faible débit sanguin, filtre de faible perméabilité, etc.). Lors de l'utilisation de l'hémodiafiltration, il ne semble pas que la prescription d'un débit de dialysat et d'ultrafiltration différent génère un quelconque bénéfice dans l'efficacité de l'épuration des molécules de faible ou moyen poids moléculaire. Le meilleur compromis reste donc de régler la machine avec les mêmes débits d'ultrafiltration et de dialysat (4).

Néanmoins, lorsque l'ultrafiltration est utilisée aux doses convectives actuellement recommandées (> 35 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>), la part diffusive semble superflue puisque le dialysat qui circule à contre-courant dans l'hémofiltre est principalement en contact avec un ultrafiltrat de composition proche du plasma. L'hémodiafiltration reste donc réservée à certains cas où l'on ne peut atteindre le débit sanguin souhaité, notamment chez les enfants où on dispose d'accès veineux de calibre plus modéré ou chez certains patients où le cathéter ne satisfait pas aux exigences souhaitées.

## La « perte patient »

En vue de faire perdre du poids au patient ou de façon plus précise de réduire le volume hydrique corporel chez un patient dont l'homéostasie rénale est absente, il est usuel de restituer légèrement moins de liquide qu'on en a ultrafiltré. Cette pratique est limitée par la capacité de maintenir l'hydratation intravasculaire depuis les secteurs extravasculaires (capacité de « *refilling* ») qui est très variable d'un patient à un autre et d'un moment à un autre. Cette « perte patient » doit donc être soigneusement titrée sous couvert d'un monitoring continu et adaptée aux circonstances. Une confusion est fréquente à propos de ce terme : en hémodialyse, on appelle « ultrafiltration » le transport convectif qui n'a quasiment aucune vertu épurative, si ce n'est celle de l'eau, alors qu'en hémofiltration exclusive, cela représente l'ensemble de la technique épurative. Ceci justifie le vocable de « perte patient » qui est adapté aux deux familles de techniques.

## Suppléance rénale discontinue : l'hémodialyse

En revanche, l'HD repose sur le principe physique de diffusion qui entraîne peu de passage de solvant. L'intensité du transport dépend du gradient de concentration, du coefficient de diffusion de la substance considérée, de la composition du dialysat, de la nature de la membrane et de la surface d'échange. La vitesse de transfert est inversement proportionnelle au poids moléculaire de la substance. En cas de fort gradient de concentration entre le plasma et le dialysat, le transport est maximal pour chaque électrolyte entre le compartiment ayant la concentration la plus forte vers celui de concentration inférieure. L'HD peut donc être très efficace pour les molécules anormalement

présentes en grandes quantités, notamment les molécules de petite taille. Les faibles transferts volumiques de l'HD font qu'il n'y a pas besoin de substitution. En effet, la part convective d'une séance d'HDI dépasse rarement 2 à 3 litres.

## La sustained low-efficiency dialysis

Que ce soit la *sustained low-efficiency dialysis* (SLED), la dialyse lente continue (*slow continuous dialysis*) ou la dialyse quotidienne prolongée (*extended daily dialysis*), il s'agit dans tous les cas d'une nouvelle modalité d'hémodialyse dont la durée a été rallongée (entre 6 et 12 heures en général, parfois plus) afin de compenser une efficacité dialytique moindre. En effet, le débit sanguin est limité à  $200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  et le débit de dialysat à  $350 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ . Cette modalité de dialyse peut s'apparenter à une épuration extrarénale continue avec des propriétés diffusives exclusives, dont le but est d'avoir les bénéfices théoriques d'une épuration continue lente et ceux d'un transport diffusif. En effet, la lenteur du processus permet un équilibre théorique des concentrations électrolytiques entre secteur vasculaire et extravasculaire permettant d'optimiser la dose de dialyse tout en conservant une stabilité hémodynamique. De plus, l'arrêt quotidien de l'épuration permet de réaliser différents actes diagnostiques et thérapeutiques en s'affranchissant d'un débranchement inopiné.

Marshall (5, 6) a évalué la SLED chez des patients en réanimation et a obtenu des doses de dialyse satisfaisante évaluées par le  $\text{Kt/V}$  à 1,36 et 1,43. D'autres études sont en faveur d'une stabilité hémodynamique comparable à celle obtenue par les techniques d'hémofiltration classique (7). D'autre part, la SLED semble plus efficace que l'hémodialyse intermittente pour l'épuration des petites molécules (8).

Cette technique, dont le coût est inférieur à celui des techniques d'épuration continue habituellement utilisées (9), pourrait représenter une alternative pour la suppléance rénale des patients en réanimation.

## L'hémofiltration à haute clairance

L'hémofiltration utilisée à de fortes doses convectives (supérieure à  $35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) a suscité l'intérêt de nombreux auteurs dans l'épuration de médiateurs de la cascade inflammatoire. Il est clair que la simple réduction de l'inflation hydrique est susceptible à elle seule d'améliorer la fonction de plusieurs organes. Cependant, des études chez l'animal et en clinique humaine, ayant employé des techniques d'HFC à haute clairance et à bilan hydrique nul, suggèrent que l'élimination d'une ou de plusieurs substances est bien à l'origine d'un effet clinique supplémentaire (10). À ce jour, les techniques d'HFC ont démontré leur capacité à améliorer la fonction de plusieurs organes chez l'animal au cours de situations septiques et chez l'humain lors de la chirurgie cardiaque (11, 12). Il est de même établi que cette propriété est due à l'élimination convective de substances non identifiées par les études.



Il semble évident que les indications de l'hémofiltration à haute clairance doivent être réduites ou au minimum ciblées (13). Chez des patients en état de choc septique, Honoré *et al.* (14) ont observé, sans en établir l'imputabilité, un bénéfice clinique à de hauts débits d'ultrafiltration (35 litres en 4 heures) au décours d'une séance de 4 heures. De même, Cole *et al.* (15), dans une étude en *cross-over*, ont observé qu'il était possible de réduire le débit de noradrénaline administré lors de la période en hémofiltration à haut volume ( $6 \text{ L.h}^{-1}$ ) en comparaison à des volumes d'ultrafiltration plus bas ( $1 \text{ L.h}^{-1}$ ) chez 11 patients en choc septique. Le mécanisme d'action de ce bénéfice clinique est loin d'être expliqué. Si l'élimination d'une substance paraît logique, cette dernière reste néanmoins non identifiée. D'autres facteurs peuvent être envisagés, comme une modification de l'équilibre thermique, une modulation de l'expression de médiateurs du fait de l'acidose transitoire à l'extrémité distale du filtre (effet Gibbs-Donnan) ou de discrètes modifications des équilibres électrolytiques endothéliaux, etc.

Ainsi, il n'est pas à ce jour justifié d'utiliser cette technique dans le seul but de réduire le taux plasmatique de médiateurs circulants pour la simple raison qu'il n'a jamais été démontré que l'élimination de l'un d'entre eux était utile. Cependant, les études cliniques de plus en plus nombreuses devraient permettre un jour d'orienter vers des cibles thérapeutiques plus précises.

## Mise en place d'une épuration extrarénale

### Membranes

Les filtres utilisés en hémofiltration sont caractérisés par une haute perméabilité (16). Le point de coupure de ces filtres est de l'ordre de 30 à 40 kDa. Les filtres dits « capillaires » sont composés de nombreuses fibres creuses disposées parallèlement au sein d'un cylindre de matière plastique. Elles sont parcourues longitudinalement par le sang du patient et l'UF produit est recueilli autour des fibres. Au cours de la traversée des fibres capillaires, la pression sanguine hydrostatique (P) qui est responsable du phénomène d'ultrafiltration décroît progressivement du fait de la perte de charge. Dans le même temps, la pression oncotique plasmatique augmente du fait de l'hémoconcentration. Dans la mesure où le transport convectif est la résultante de la pression hydrostatique qui évacue le plasma par convection et de la pression oncotique qui le retient, la force motrice efficace est évaluable par intégration de la surface contenue entre les deux courbes de pression (fig. 2).

Les matériaux les plus utilisés sont synthétiques comme le polysulfone, le polyméthacrylate de méthyle et le polyacrylonitrile dont les biocompatibilités sont excellentes. Des études anciennes laissent à penser qu'on ne doit plus employer des matériaux non synthétiques, celluloseux, tels que le cuprophane, en particulier chez les patients souffrant d'IRA chez qui ils pourraient être des facteurs additionnels favorisant la mortalité (17, 18).



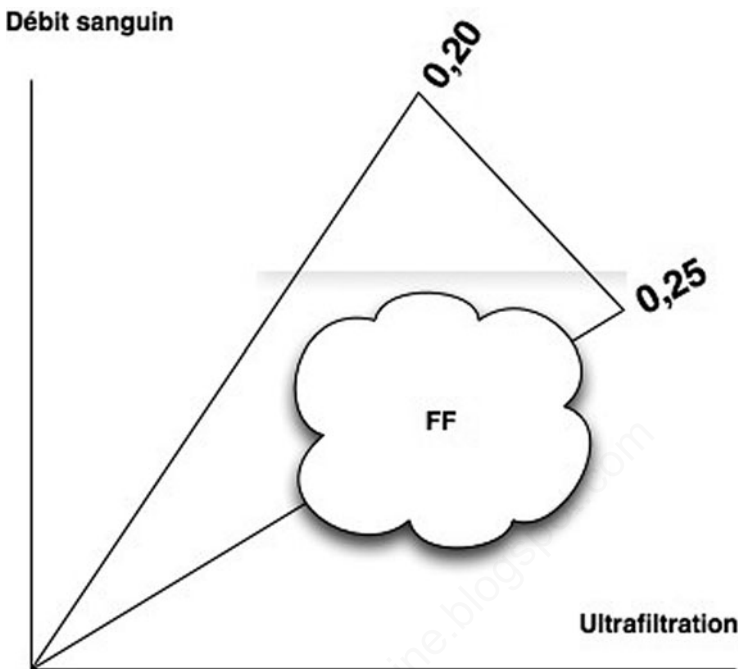


**Fig. 2** – Fraction de filtration optimale (20-25 %) : rapport entre l'ultrafiltration (abscisse) et le débit sanguin (ordonnée).

## Abord vasculaire

La méthode de choix est un cathéter à double lumière posé par voie centrale dans la veine jugulaire interne dont l'extrémité doit se situer 1 à 2 cm au-dessus de la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite. Cette voie est celle qui semble présenter la plus faible incidence de complications (19), qui assure un débit suffisant au vu des exigences d'une bonne épuration extrarénale et qui diminue l'incidence des thromboses. En effet, pour expliquer ce dernier phénomène, l'extrémité du cathéter se situera dans un espace nettement plus important près de l'oreillette droite que dans une veine fémorale.

## Circuit de la machine

Le circuit doit être changé toutes les 48 heures. Cette durée correspond à la durée de vie garantie du corps de pompe par le fabricant du circuit. Le branchement des lignes artérielle et veineuse de la machine doit être rigoureux pour éviter une inversion des lignes responsable d'une recirculation, c'est-à-dire réaspiration d'un sang déjà épuré. Cette dernière entraîne d'une part une augmentation de la probabilité d'obstruction du circuit par hémocoagulation, dans le cas où une perte hydrique nette est prescrite et, d'autre part, une diminution de l'efficacité de l'hémofiltration.

## Anticoagulation

Les circuits d'épuration extrarénale requièrent l'emploi d'une méthode antithrombotique afin d'éviter l'activation de la coagulation au contact des matériaux exogènes. L'HDI est relativement peu exigeante dans ce domaine car elle est utilisée sur des périodes courtes et ne produit pas d'hémoconcentration. De la même façon, les complications hémorragiques sont relativement peu fréquentes car la période d'exposition au risque hémorragique est courte et maximale durant la séance d'HDI.

Les méthodes convectives sont caractérisées par une activation de la cascade de la coagulation, d'autant plus intense que le processus d'ultrafiltration tend à concentrer les protéines plasmatiques et donc les facteurs de la coagulation lors de son passage sur la membrane.

Cette hémoconcentration est représentée par le rapport entre le débit d'ultrafiltration et le débit sanguin, qu'on appelle aussi la fraction (ou le ratio) de filtration. Pour en limiter l'importance et diminuer ainsi le risque d'obstruction du filtre, celle-ci doit être maintenue inférieure à 25 % (fig. 3).

Aussi, le réflexe de diminuer le débit sanguin devant une augmentation des pressions du filtre, correspondant le plus souvent à un début d'obstruction du

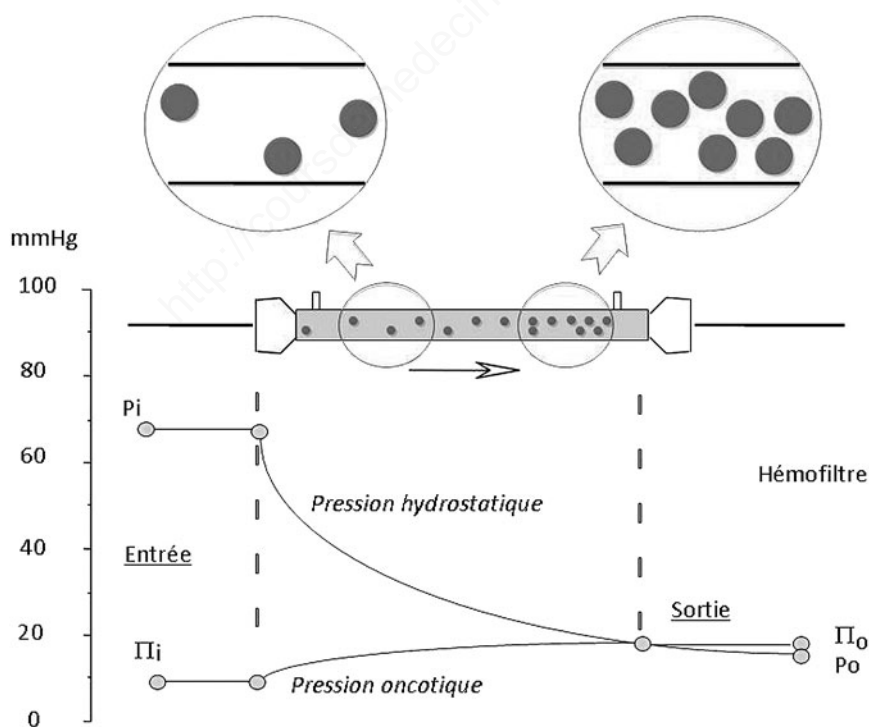


**Fig. 3** – Évolution des pressions (hydrostatique et oncotique) et de l'hémoconcentration le long d'un hémofiltre.

filtre, est à prohiber car il aggrave le phénomène et précipite le circuit vers l'obstruction. Au contraire, il faudra tenter d'optimiser la fraction de filtration pour limiter l'hypercoagulabilité en diminuant voire en arrêtant l'ultrafiltration, le temps de résoudre le problème survenu sur le circuit sanguin.

Au plan pratique, la solution de substitution en hémofiltration peut être administrée en amont du filtre, réalisant la technique dite de « prédilution » ou sur une autre ligne ou cathéter. L'avantage de la prédilution est de réduire la concentration des facteurs de la coagulation au moment de leur passage sur l'hémofiltre et d'améliorer la rhéologie du sang. Il s'agit donc d'une technique antithrombotique qui réduit l'efficacité de l'ultrafiltration puisque la convection va s'effectuer sur un mélange de sang et de liquide de substitution. La fraction de filtration peut donc être estimée par la formule suivante :

$$FF = (V_{\text{pré}} + V_{\text{post}} + V_{\text{pp}}) / (Q_s + V_{\text{pré}})$$

$Q_s$  = débit sanguin ;  $V_{\text{pré}}$  = volume de prédilution ;  $V_{\text{post}}$  = volume de post-dilution ;  $V_{\text{pp}}$  = volume de la perte patient

## Héparine

L'héparine non fractionnée administrée en continu est l'agent antithrombotique le plus utilisé en HFC. Un suivi biologique de l'effet antithrombotique est actuellement recommandé afin d'obtenir un ratio entre le temps de céphaline activé du malade et celui de témoin à 1,2-1,5 alors que l'héparinémie doit plutôt être comprise entre 0,15 et 0,20 (20). Les circuits revêtus d'héparine n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour réduire ou éviter l'administration systémique d'héparine et permettre d'en réduire les complications.

## Héparines de bas poids moléculaire

En dissociant l'activité anti-Xa de l'activité anti-IIa de l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) devraient atteindre une plus grande efficacité antithrombotique pour un moindre risque hémorragique (21). Plusieurs travaux ont évalué ces dérivés de l'héparine en HFC (22). Si leur efficacité semble acquise dans cette indication (23), leur tolérance ne pourra être affirmée qu'à l'issue d'un plus large emploi étroitement encadré. Joannidis a comparé l'énoxaparine (objectif anti-Xa : 0,25-0,3 UI.mL<sup>-1</sup>) à l'héparine non fractionnée et a retrouvé une durée de vie de filtre rallongé et un coût moindre en faveur des HBPM (24). Il n'est pas non plus signalé de différence dans l'incidence des complications hémorragiques entre les deux groupes même si le nombre de patients étudiés était faible (n = 37) et que l'étude ne recherchait pas spécifiquement les complications hémorragiques. D'autres travaux sont nécessaires pour définir le critère biologique de monitoring idéal de l'emploi des HBPM en hémofiltration et pour s'assurer de l'innocuité du traitement, notamment en termes de complications hémorragiques.

## Rinçage périodique

Le rinçage périodique de la membrane consiste à administrer à intervalle régulier un bolus d'environ 100 mL de sérum salé isotonique en amont du circuit d'épuration extrarénale. Cette technique, utilisée au cours de séances de quelques heures d'HD séquentielle, semble responsable, même pour des temps réduits, d'une augmentation de la coagulabilité du filtre (25). Néanmoins, en hémofiltration, le rinçage périodique a été proposé avec un succès mesuré sur la durée de vie du filtre chez des patients à risque de saignement et chez qui l'anticoagulation a été proscrite (26). En l'absence d'évaluation plus globale, en particulier sur les performances épuratives, il est prudent d'éviter l'emploi de cette méthode lors des HFC car elle est susceptible d'entraîner une importante consommation des facteurs de la coagulation.

## Citrate

En chélatant le calcium nécessaire à la plupart des étapes humorales de la coagulation, le citrate est un antithrombotique puissant. Toutefois, son administration, en l'absence de possibilité de le soustraire, requiert une neutralisation par l'administration de calcium en aval du circuit, dans un rapport stœchiométrique, afin d'éviter une hypocalcémie aiguë chez un malade dont l'état cardiovasculaire est souvent déjà précaire. De plus, le citrate étant métabolisé (en majeure partie au niveau hépatique), le cation sodium avec lequel il est administré (citrate trisodique) s'accumule et peut être responsable d'une alcalose métabolique importante. Au contraire, chez les patients insuffisants hépatiques, le citrate qui s'accumule peut entraîner une acidose métabolique (27). Cette technique, décrite une première fois en 1961 (28), pourrait devenir une référence lorsqu'il existe une contre-indication à l'anticoagulation sous réserve d'une surveillance répétée du calcium ionisé (29) entre l'entrée et la sortie de la machine. De nombreux auteurs ont évalué sa fiabilité dans la prévention des thromboses de filtre et à l'absence d'effets secondaires graves (30-32). D'autres études (33, 34), évaluant l'activation de la coagulation chez des patients en hémodialyse, ont retrouvé que le citrate activait la coagulation de façon moindre que les HBPM ou non fractionnées. Ces résultats demandent néanmoins des études comparatives pour s'assurer d'un réel bénéfice de la technique au vu de l'importance du monitoring nécessaire.

## Précautions d'emploi

### Échanges hydroélectrolytiques et acidobasiques

Les molécules de faible poids moléculaire et présentes en grand nombre comme l'urée, le potassium ou la créatinine sont principalement éliminés par diffusion (HD). Celles dont le poids moléculaire est plus élevé mais dont la taille

reste inférieure à celle des pores de la membrane, telle la myoglobine, et qui se trouvent en faible nombre dans le soluté, sont mieux éliminées par convection. Sur le plan théorique, les deux techniques sont donc complémentaires et le choix de l'une ou de l'autre devrait dépendre de ce que l'on souhaite éliminer. Hélas, cette dernière question n'est pas totalement résolue, de nombreux indices reflétant la qualité de l'épuration extrarénale se sont imposés, l'urémie et la créatininémie dans le cadre de la suppléance rénale chronique et plus récemment la dose de dialyse envisagée plus bas. On peut toutefois au moins formuler l'hypothèse que les buts à atteindre lors des situations d'IRA où la défaillance rénale n'est que l'une des composantes du tableau clinique sont différents.

**Tableau I** – Résumé des principaux modes d'épuration extrarénale recommandés en fonction de l'indication.

|                                                      | SCUF | HF  | HF HC | HDF | HDI | SLED |
|------------------------------------------------------|------|-----|-------|-----|-----|------|
| IRA sans instabilité hémodynamique                   |      | +   |       |     | +++ | +    |
| IRA avec instabilité hémodynamique                   |      | +++ |       | +   | +   | +++  |
| Troubles hydro-électrolytiques (hyperkaliémie, etc.) |      | +   |       | ++  | +++ | ++   |
| Insuffisance cardiaque                               | +++  | ++  |       |     |     |      |
| Choc septique sans insuffisance rénale aiguë         |      |     | +*    |     |     |      |
| Prise en charge tardive d'une IRA                    |      | +   |       | +++ | +   | +++  |
| Indications pédiatriques                             |      | +   |       | +++ | +   | +++  |
| Problème de cathéter non solvable                    |      |     |       | +++ |     |      |

\* L'hémofiltration à haute clairance est encore à l'étude. Son utilisation pourrait être bénéfique dans le choc septique associée ou non à une défaillance rénale mais les modalités de sa mise en œuvre restent encore à préciser. SCUF : *slow continuous ultrafiltration* ; HF : hémofiltration ; HF HC : hémofiltration à haute clairance ; HDF : hémodiafiltration ; HDI : hémodialyse intermittente ; SLED : *sustained low-efficiency dialysis*.

L'HFC est la méthode « diurétique » la plus puissante qui soit. En effet, la soustraction rapide d'eau représente l'un des principaux attraits de l'HFC. Avec des débits d'UF de l'ordre de 400 à 1 400 mL.h<sup>-1</sup>, quelques heures suffisent à normaliser l'équilibre hydrique de la plupart des malades. Une substitution adaptée autorise, si besoin, une importante clairance de l'eau libre. Les électrolytes plasmatiques sont ultrafiltrés à des concentrations proches de celles du plasma (leur coefficient de partage est proche de 1). Les quantités éliminées dépendent donc des concentrations plasmatiques, qui sont faibles pour le potassium, fortes pour le sodium, le chlore ou les bicarbonates. Le bilan net dépend ensuite de la nature du liquide de substitution.

L'HDI permet la correction plus rapide des troubles hydroélectrolytiques, notamment de l'hyperkaliémie que les techniques convectives. Mais la possibilité de réaliser une déplétion hydrosodée concomitante autorise l'alcalinisation rapide au bicarbonate de sodium ou l'apport parentéral d'une solution de glucose associée à de l'insuline dans le but exclusif de corriger la kaliémie.

Sous HFC, des apports potassiques similaires à ceux des personnes à fonction rénale normale sont rapidement nécessaires. Les pertes potassiques doivent être compensées afin de conserver le stock potassique intracellulaire. L'HFC

permet en outre d'utiliser des médicaments apportant une charge sodée ou un important volume d'eau. La solution de substitution doit exercer une charge cationique minérale importante avant que ne se développe une acidose métabolique, en général normochlorémique.

En pratique, un ajout de 1,5 à 2 grammes de chlorure de potassium par poche de 5 litres de liquide de réinjection et/ou de dialysat qui en est initialement dépourvue semble suffisant pour subvenir aux pertes potassiques. Par ailleurs, un apport glucosé est indispensable notamment lorsque les poches de substitution n'en contiennent pas. Cet apport de glucosé n'est pas forcément à ajouter aux poches d'épuration, un apport exogène entéral ou parentéral est suffisant. Toutefois, la surveillance glycémique est requise notamment chez le patient sous sédation. Par ailleurs, l'ultrafiltration s'accompagne d'une perte obligatoire de calcium, de phosphate et de magnésium qui doit être prise en compte par la substitution.

## Tolérance hémodynamique

Plusieurs auteurs ont émis, sur la base de travaux dont la pertinence des résultats est discutable, l'hypothèse d'une supériorité de l'HFC sur l'HDI au plan de la tolérance cardiocirculatoire malgré des déplétions hydriques égales ou supérieures.

En HFC, l'UF est produite aux dépens du secteur vasculaire, mais son volume est très rapidement remplacé à la fois par le liquide de substitution et par un transfert hydroélectrolytique depuis le secteur interstitiel vers le secteur vasculaire. L'HDI rend le secteur intracellulaire hypertonique par rapport au secteur extracellulaire et induit une inflation hydrique intracellulaire. Il est possible que ces phénomènes appliqués aux cellules endothéliales soient à l'origine de réactions humorales dont la manifestation est hémodynamique. Schortgen *et al.* (35) publiaient déjà en 2000 des recommandations pour améliorer la tolérance hémodynamique de l'hémodialyse intermittente dont les principaux fondamentaux sont :

- concentration sodée du dialysat supérieure ou égale à 145 mmol.L<sup>-1</sup> ;
- hypothermie modérée < 37 °C ;
- maintien d'apports de calcium à 1,74 mmol/L au moins dans le dialysat ;
- limiter le débit sanguin à 150 mL.min<sup>-1</sup> ;
- utilisation de membranes synthétiques (éviter les membranes cellulosiques notamment en cuprophane).

## Nutrition

Le glucose étant facilement ultrafiltré, ses apports doivent être adaptés aux besoins du sujet, mais aussi au cumul des pertes quotidiennes apprécié par le dosage du glucose dans l'UF. Sous hémofiltration, la surveillance régulière de la glycémie est donc indispensable. L'ultrafiltration des acides aminés circulants est très variable en fonction des auteurs, de l'ordre de 2 à 5 %, ce qui est faible

en regard des apports nécessaires pour assurer une nutrition efficace dans le contexte des malades de réanimation. Il faut donc garder à l'esprit que ces patients en hypercatabolisme ont besoin d'être supplémentés en acides aminés essentiels, vitamines et oligoéléments. En revanche, les émulsions lipidiques ne sont pas ultrafiltrées.

Même si l'HDI autorise une suppléance satisfaisante de la fonction rénale du patient anurique, il a été observé qu'elle accentue la tendance hypercatabolique des sujets en IRA et conduit à une limitation thérapeutique injustifiée des apports nutritionnels. En facilitant le contrôle des bilans, l'HFC rend possible la réalisation d'une nutrition parentérale ou entérale sans limitation des apports hydriques, azotés ou caloriques (36). Les mesures thérapeutiques restrictives, susceptibles d'induire une dénutrition, peuvent alors être évitées. Cette propriété de l'HFC est capitale dans la mesure où les sujets ayant une IRA avec un bilan énergétique négatif sont rares. De plus, l'IRA s'accompagne en règle générale d'un déficit nutritionnel notable, même lorsque les malades sont hémodialisés. En effet, si des objectifs nutritionnels satisfaisants peuvent être envisagés en HDI, les séances doivent être rapprochées et leur tolérance peut alors être plus difficile à assurer.

## Élimination des agents thérapeutiques

Si on ne considérait que leurs poids moléculaires, la plupart des substances utilisées en thérapeutique devraient être éliminées par les techniques d'épuration extrarénale. Cependant, leur liaison protéique limite cette fuite car seule la fraction libre est sujette au transport et cette dernière trouve chez les malades de réanimation de nombreux motifs de variation : pH, urémie, présence d'héparine, d'acides gras libres, hyperbilirubinémie, etc., de sorte que les travaux réalisés sont toujours sujets à caution. Le comportement pharmacocinétique de la plupart des médicaments peut être prédi par le calcul lors de l'hémofiltration et de l'HD en fonction de différents paramètres, notamment du filtre utilisé, de la part liée à l'élimination rénale du médicament, de la clairance rénale estimée sous épuration extrarénale, du volume de distribution... En revanche, lors de l'association des deux méthodes, le calcul conduit à des résultats différents de ce que l'on peut mesurer. Ce phénomène est lié au fait que les hypothèses nécessaires aux calculs ne sont pas vérifiées en pratique. En particulier, la saturation de l'ultrafiltrat n'est pas totale. Ainsi, une variabilité importante est observée dans les résultats des nombreuses études portant sur l'élimination de médicaments d'usage fréquent comme la vancomycine en hémodiafiltration.

Le principe théorique de l'adaptation posologique est basé sur la formule  $CI = S \times UFR$  qui exprime que la clairance d'une molécule est égale au produit du débit de filtration (UFR) par son coefficient de partage (S) (37). Ce dernier représente la proportion de la substance retrouvée dans l'UF par rapport à sa concentration plasmatique ; une substance passant totalement dans l'ultrafiltrat a un coefficient de partage égal à 1. Les coefficients de partage des agents thérapeutiques usuels sont largement publiés (38). Néanmoins, ils ne sont

que d'un intérêt théorique puisque l'adaptation des doses se fait actuellement d'après un effet recherché appréciable en clinique (cas des catécholamines exogènes) ou suivant le dosage *in vivo* dans le sérum d'un médicament à l'état stationnaire, ce qui permet l'adaptation de la bonne dose de façon pragmatique et adaptée à chaque patient. En effet, les modèles pharmacocinétiques simples sont rapidement dépassés en réanimation du fait de volume de distribution augmenté, de variations de concentrations protéiques (hypoalbuminémie), d'une élévation des acides gras circulants (nutrition parentérale, etc.), des altérations des fonctions hépatique ou rénale, des modifications acidobasiques... En pratique, sous hémofiltration, le plus simple est d'apprécier la clairance totale d'un patient par la formule suivante qui est la somme de la clairance rénale du patient et de la clairance extrarénale obtenue sous hémofiltration. La première ne peut évidemment pas être estimée par la formule de Cockcroft réservée aux patients insuffisants rénaux chroniques en état stationnaire mais par le rapport entre la créatinurie par la créatinémie multipliée par le débit urinaire:  $([\text{Créat}]_U \times \text{débit urinaire}) / [\text{Créat}]_P$ . La clairance sous hémofiltration est donnée par la formule:

$$[Q_s \times (V_{\text{pré}} + V_{\text{post}} + V_{\text{pp}})] / (Q_s + V_{\text{pré}})$$

$Q_s$  = débit sanguin;  $V_{\text{pré}}$  = volume de prédilution;  $V_{\text{post}}$  = volume de postdilution;  $V_{\text{pp}}$  = volume de la perte patient

La somme de ces deux clairances estime la clairance globale du patient qui permet d'adapter les posologies de chaque médicament suivant les abaques réservés aux patients insuffisants rénaux, que l'on peut retrouver dans les recommandations de pratique clinique (RPC) des spécialités pharmaceutiques.

## Soins infirmiers

La formation des infirmiers est indispensable au bon fonctionnement d'une épuration extrarénale. En effet, ils sont les garants du montage et de la surveillance attentive du circuit avant sa thrombose. Ils doivent donc être expérimentés afin de prévenir et d'anticiper une thrombose du filtre. En effet, la restitution du sang au patient avant la thrombose du circuit est indispensable sous peine de perdre près de 200 mL de sang.

Le personnel paramédical doit donc être mis au courant des différents facteurs de risque de thrombose et notamment du risque d'augmentation de la fraction de filtration lors des manipulations du patient (nursing...). Les infirmiers doivent donc précéder toute manœuvre susceptible d'altérer le débit sanguin du cathéter par une diminution, voire une annulation de l'ultrafiltration, afin d'empêcher une hémococoncentration délétère au niveau du filtre.

D'autre part, ils doivent être renseignés sur la connaissance du régime de sécurité (diminution du débit sanguin, annulation de l'ultrafiltration et de la restitution). L'arrêt de l'épuration efficace permet de faire circuler le sang en circuit fermé et limite la thrombose du filtre en attendant d'obtenir un avis expérimenté.



Enfin, la surveillance de l'évolution des pressions, consignée sur une feuille de surveillance (*cf.* Annexe 1), est indispensable pour pouvoir mieux anticiper la survenue d'une complication. En effet, l'augmentation progressive des pressions transmembranaires au niveau du filtre signe, la plupart du temps, un début de thrombose qui risque d'être irréversible si on n'intervient pas rapidement.

## Comment choisir le type d'épuration extrarénale à utiliser en cas d'insuffisance rénale aiguë ?

Plusieurs études prospectives ont comparé un régime d'épuration convectif par rapport aux techniques diffusives. Seule celle de Mehta (39) a observé une différence en termes de mortalité au détriment du groupe traité par hémodiafiltration par rapport au groupe hémodialyse. Cependant, malgré une randomisation, les patients du groupe « hémodiafiltration » présentaient un risque de mortalité accru par rapport à ceux du groupe « hémodialyse » et l'analyse multivariée n'a pas retrouvé la technique d'épuration comme facteur de risque de mortalité. Ni les études publiées plus récentes (40-43), ni les méta-analyses (44) n'ont retrouvé de différence en termes de mortalité entre ces deux régimes de traitement. En ce qui concerne la récupération d'une fonction rénale, il n'a pas été observé de différence en faveur de l'une ou l'autre technique, même si les critères de récupération sont assez hétérogènes en fonction des études, et qu'il s'agissait dans ces études de critères de jugement secondaires. Une confusion est fréquente entre le caractère continu d'une technique et son principe physique (convectif ou diffusif). Il est vrai que les techniques diffusives étaient par le passé le plus souvent discontinues et séquentielles, alors que les techniques convectives étaient continues du fait de leur moindre efficacité. Aujourd'hui, les deux principes physiques sont appliqués de façon continue ou discontinue selon les cas et il est essentiel de cesser de désigner ces méthodes par leur durée de mise en œuvre.

Au vu des effets de chacune des techniques, il semble raisonnable de proposer une technique diffusive chez des patients n'ayant qu'un problème hydroélectrolytique qu'il faut corriger en urgence, même si le choix d'une technique convective peut représenter une alternative tout autant acceptable. Cependant, chez les patients en insuffisance rénale aiguë compliquant un choc, les techniques convectives représentent une approche séduisante du fait d'une bonne tolérance hémodynamique et de la possibilité d'une soustraction hydrosodée d'importance et de rapidité variable en fonction du souhait du clinicien.

Toutefois, la meilleure technique reste celle que les équipes maîtrisent le mieux. La possibilité de maîtriser les différentes techniques permet de passer de l'une à l'autre en fonction des situations cliniques rencontrées et en cas d'échec de l'une des techniques. Il est à noter le développement d'autres méthodes d'épuration comme la SLED, combinant les avantages théoriques de la dialyse et des

techniques convectives, et qui représente un compromis entre ces deux méthodes. Dans tous les cas, la dose de dialyse, reflet de la qualité de l'épuration et détaillée plus bas, semble plus importante que le choix de la technique d'épuration.

## La dose d'épuration

La dose d'épuration, souvent dénommée de façon restrictive « dose de dialyse », est une notion utilisée chez le patient insuffisant rénal chronique pour juger de l'efficacité d'une hémodialyse d'après la clairance réelle de l'urée. La liaison entre pronostic et « dose de dialyse » a déjà été observée chez ces patients épurés au long cours et les études semblent également être en faveur de la réalité de cette notion chez les patients en insuffisance rénale aiguë.

En effet, la dose d'épuration est évaluée par la quantification du taux d'urée épurée par rapport au stock dans l'ensemble de l'organisme. Ainsi,  $Kt/V$  est le produit de la clairance de l'urée ( $K$  = concentration de l'urée dans l'ultrafiltrat/concentration d'urée plasmatique) par le temps de la séance ( $t$ ) divisé par le volume de distribution de l'urée ( $V$ ) estimé à 60 % du poids corporel soit  $V = 0,60 \times \text{poids}$ . Il est actuellement recommandé d'obtenir une valeur minimale de  $Kt/V$  de 1,2 chez les patients en hémodialyse chronique. Une autre méthode de calcul de cette dose d'épuration dialytique est représentée par le taux de réduction de l'urée qui représente la différence entre l'urémie post-dialyse moins l'urémie pré-dialyse divisée par l'urémie pré-dialyse.

Ronco (45), en comparant trois doses d'épuration chez des patients en IRA, a observé que les groupes traités avec 35 mL.kg-1.h-1 ou 45 mL.kg-1.h-1 d'ultrafiltration (en post-dilution exclusive) présentaient une meilleure survie que le groupe à 20 mL.kg-1.h-1. Une ultrafiltration d'au moins 35 mL.kg-1.h-1 serait donc le minimum requis en vue d'obtenir une hémofiltration efficace (46).

Brause (47) a conduit une étude comparant deux doses d'ultrafiltration chez des patients en insuffisance rénale aiguë et a conclu à un bénéfice en termes de contrôle acidobasique et métabolique dans le groupe ayant l'ultrafiltration la plus importante de l'ordre de 25 mL.kg-1.h-1 correspondant à un  $Kt/V$  de l'ordre de 0,8 par jour. On peut noter que cette dose d'ultrafiltration était probablement insuffisante au regard de l'étude antérieure de Ronco (45).

D'autres études ont conforté l'intérêt d'une dose de dialyse importante, notamment celle de Schiffi (48) qui comparait un régime de dialyse quotidien contre un régime de dialyse tous les 2 jours chez des patients en insuffisance rénale aiguë. La mortalité était plus importante et la durée d'insuffisance rénale aiguë allongée dans le groupe dialysé tous les 2 jours. Entre ces deux groupes, la dose de dialyse  $Kt/V$  différait franchement puisqu'elle était de 5,8 dans le bras dialysé quotidiennement contre 3 dans l'autre bras. Il est impossible de déterminer dans cette étude la part de morbi-mortalité liée à la fréquence du traitement de celle qui est liée à la dose de dialyse mais il est bien évident que dose et fréquence dépendent l'une de l'autre.

Une autre étude dont le but était de comparer CVVH (25 mL.kg-1.h-1) et CVVHDF (24 mL.kg-1.h-1 d'ultrafiltration et 18 mL.kg-1.h-1 de dialysat) a retrouvé une meilleure survie à 28 et 90 jours dans le groupe CVVHDF (49). Cette étude ne remet pas en cause la technique convective pure par rapport à son association avec une dialyse mais suggère un bénéfice à une épuration plus importante par rapport à une dose inférieure à celle préconisée par l'étude de Ronco (35 mL.kg-1.h-1).

Récemment, Palevsky (50) a tenté de remettre en cause l'importance de cette dose d'épuration. En comparant deux doses d'épuration chez 1 124 patients, l'une élevée (hémodiafiltration à 35 mL.kg-1.h-1 ou hémodialyse 6 fois/semaine) et l'autre, de clairance attendue moindre, (hémodiafiltration à 20 mL.kg-1.h-1 ou hémodialyse 3 fois/semaine). Les auteurs n'ont pas observé de différence en comparant la mortalité à 60 jours entre les deux groupes, le nombre de défaillances d'organes ou le délai de récupération d'une fonction rénale prédéfinie comme normale. Néanmoins, lorsqu'on s'intéresse aux caractéristiques des patients, on remarque que quel que soit le groupe de randomisation, l'efficacité évaluée par la clairance de l'urée semble en fait être du même ordre, ce qui laisse à penser que la dose de dialyse a finalement été relativement similaire dans les deux groupes. Cet échec à conduire l'étude telle qu'attendu pourrait en expliquer le résultat négatif. En outre, on peut s'interroger sur le bien-fondé d'un critère de jugement comme la mortalité à 60 jours pour évaluer l'effet d'une thérapeutique qui, sans prétendre modifier la mortalité, exerce de façon évidente son bénéfice potentiel au cours des premiers jours de mise en œuvre. En outre, l'épuration était dans cette étude mise en œuvre tardivement, après qu'un éventuel bénéfice précoce a pu être observé. De façon tout aussi décevante, l'étude RENAL publiée en 2009 a tenté de comparer deux débits d'hémodiafiltration sans parvenir à obtenir les différences attendues entre les deux groupes (51).

De fait, même si les réglages de la machine sont optimaux, il faut savoir que l'épuration continue n'est pas réellement continue puisqu'elle est régulièrement sujette à des arrêts de traitement pour diverses raisons (thrombose du filtre avec nécessité de remplacer le circuit, transport du patient pour des examens diagnostiques ou thérapeutiques, etc.). Uchino (52) a retrouvé dans sa cohorte une épuration d'environ 20 heures/jour, ce qui avait pour conséquence une diminution de son efficacité et donc une dose d'épuration moindre. Il faut donc garder à l'esprit qu'une suppléance rénale continue ne l'est pas totalement et qu'il faut savoir adapter les réglages de sa machine en fonction des événements de la vraie vie.

La prédilution réduit l'efficacité de l'ultrafiltration puisque la convection (ou la diffusion) va s'effectuer sur un mélange de sang et de liquide de substitution au contraire de la post-dilution. La dose de dialyse est donc réduite avec la prédilution. Aussi, il importe de limiter celle-ci entre 30 et 50 % de la restitution totale et d'augmenter l'ultrafiltration à 40 mL.kg-1.h-1 (53). Cependant, la clairance (correspondant au débit d'ultrafiltration) obtenue en hémofiltration peut également être estimée de façon plus précise par la formule suivante :

$$\text{Ultrafiltration} = \text{clairance} = [Q_s \times (V_{\text{pré}} + V_{\text{post}} + V_{\text{pp}})] / (Q_s + V_{\text{pré}})$$

$Q_s$  = débit sanguin;  $V_{\text{pré}}$  = volume de prédilution;  $V_{\text{post}}$  = volume de postdilution;  $V_{\text{pp}}$  = volume de la perte patient.

## Quand débiter une épuration extrarénale devant une insuffisance rénale aiguë ?

La tendance actuelle est de mettre en œuvre l'épuration extrarénale plus tôt que par le passé. L'indication n'est plus seulement portée par le souhait d'écartier un risque vital mais aussi de normaliser la plupart des indicateurs biologiques et métaboliques et de ne surtout pas de prendre un retard d'épuration qui est difficile à rattraper. Ainsi, une revue d'experts de 1999 (54) a conclu à la mise en route d'une suppléance rénale dès que deux des critères suivants sont présents :

- anurie < 50 mL en 12 heures ;
- oligurie < 200 mL en 12 heures ;
- urée plasmatique > 30 mmol.L<sup>-1</sup> ;
- kaliémie > 6,5 mmol.L<sup>-1</sup> ;
- œdème aigu du poumon ne répondant pas aux diurétiques ;
- acidose métabolique avec pH < 7,10 ;
- dysnatrémies (< 115 mmol.L<sup>-1</sup> ou > 160mmol.L<sup>-1</sup>) ;
- hyperthermie > 39,5 °C ;
- toxiques éliminables par la méthode retenue (lithium, aspirine) ;
- complications urémiques (péricardite, encéphalopathie, neuropathie).

Au cours du choc septique, la mise en œuvre d'une hémofiltration précoce dès le stade où le patient est oligo-anurique pourrait améliorer les défaillances d'organes, d'autant plus si cette hémofiltration est appliquée précocement avec des doses d'ultrafiltration de l'ordre de 45 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> (55). Une étude randomisée utilisant des débits d'ultrafiltration de 2 000 mL.h<sup>-1</sup> chez des patients en choc septique sans défaillance rénale n'a pas retrouvé de différence en termes d'épuration de médiateurs de l'inflammation ou d'amélioration des défaillances d'organes (56). L'hémofiltration ne peut donc pas être recommandée à des doses usuelles d'ultrafiltration en l'absence de défaillance rénale.

## Conclusion

Nous disposons à l'heure actuelle d'un éventail de méthodes qui permettent de prendre en charge les défaillances rénales de tous les types de patient en réanimation. Toutefois, l'efficacité de ces techniques d'épuration extrarénale est probablement plus en rapport avec leur bonne utilisation qu'à leurs propriétés intrinsèques, expliquant à la fois la difficulté de les comparer et leur efficacité. La dose d'épuration reste un élément fondamental, garant de la qualité de

l'épuration. Si de nouvelles techniques comme la SLED commencent à émerger et à être prometteuses, la technique qui reste celle de référence est celle pour laquelle l'équipe soignante est la plus entraînée.

Des informations complémentaires concernant l'hémofiltration et l'épuration extrarénale en réanimation sont disponibles sur le site web suivant: [www.hemofiltration.org](http://www.hemofiltration.org).

## Références

1. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F (1977) Arteriovenous haemofiltration: A new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 55: 1121-2
2. Journois D, Safran D (1991) Continuous hemofiltration: An extrarenal filtration method used in intensive care. *Ann Fr Anesth Réanim* 10: 379-89
3. Bellomo R, Parkin G, Love J, Boyce N (1992) Use of continuous haemodiafiltration: An approach to the management of acute renal failure in the critically ill. *Am J Nephrol* 12: 240-5
4. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J (1999) Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 34: 486-92
5. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK (2001) Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 60: 777-85
6. Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB (2004) Sustained low-efficiency daily diafiltration (sledd-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: Towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 877-84
7. Wu VC, Wang CH, Wang WJ *et al.* (2010) Sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for postsurgical acute renal failure. *Am J Surg* 199: 466-76
8. Liao Z, Zhang W, Hardy PA *et al.* (2003) Kinetic comparison of different acute dialysis therapies. *Artif Organs* 27: 802-7
9. Berbece AN, Richardson RM (2006) Sustained low-efficiency dialysis in the icu: Cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 70: 963-8
10. Gomez A, Wang R, Unruh H *et al.* (1990) Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology* 73: 671-85
11. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhe P, Safran D (1994) Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 81: 1181-9; discussion 1126A-1127A
12. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P *et al.* (1996) High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 85: 965-76
13. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J (2002) Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30: 2205-11
14. Honore PM, Jamez J, Wauthier M *et al.* (2000) Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28: 3581-7
15. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P (2001) High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 27: 978-86
16. Leypoldt JK, Frigon RP, Henderson LW (1983) Dextran sieving coefficients of hemofiltration membranes. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29: 678-83

17. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA (1994) Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331: 1338-42
18. Schiff H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E (1994) Biocompatible membranes in acute renal failure: Prospective case-controlled study. *Lancet* 344: 570-2
19. Canaud B, Martin K, Nguessan C, Klouche K, Leray-Loragues H, Beraud JJ (2001) Vascular access for extracorporeal renal replacement therapies in the intensive care unit in clinical practice. *Contrib Nephrol* 132: 266-22
20. van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC (1996) Heparin use in continuous renal replacement procedures: The struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7: 145-50
21. Journois D, Chanu D, Pouard P, Mauriat P, Safran D (1990) Assessment of standardized ultrafiltrate production rate using prostacyclin in continuous venovenous hemofiltration. In: H.G. S, H. M, K. SH, eds. *Continuous hemofiltration*. Basel, Karger: 202-4
22. Hory B, Cachoux A, Toulemonde F (1985) Continuous arteriovenous hemofiltration with low-molecular-weight heparin. *Nephron* 41: 125
23. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD (1999) A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 27: 2224-8
24. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M *et al.* (2007) Enoxaparin vs. Unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: A randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med* 33: 1571-9
25. Sagedal S, Hartmann A, Osnes K *et al.* (2006) Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrol Dial Transplant* 21: 444-9
26. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R (2000) Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 26: 1652-7
27. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C *et al.* (2003) Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 31: 2450-5
28. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS (1961) Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 242: 32-43
29. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM (1990) Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38: 976-81
30. Palsson R, Niles JL (1999) Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 55: 1991-7
31. Morgera S, Schneider M, Slowinski T *et al.* (2009) A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 37: 2018-24
32. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M *et al.* (2009) Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 37: 545-52
33. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P (2004) Citrate vs. Heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: A prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30: 260-5
34. Hofbauer R, Moser D, Frass M *et al.* (1999) Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 56: 1578-83
35. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C *et al.* (2000) Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: Usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 197-202
36. Bellomo R, Martin H, Parkin G, Love J, Kearley Y, Boyce N (1991) Continuous arteriovenous haemodiafiltration in the critically ill: Influence on major nutrient balances. *Intensive Care Med* 17: 399-402

37. Schetz M (1997) Drug removal with continous renal replacement therapies. In: Journois D, ed. Continuous hemofiltration in the intensive care unit. Amsterdam, OPA: 69-77
38. Golper TA, Wedel SK, Kaplan AA, Saad AM, Donta ST, Paganini EP (1985) Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration: Theory and clinical observations. *Int J Artif Organs* 8: 307-12
39. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB *et al.* (2001) A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60: 1154-63
40. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP (2004) A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with arf. *Am J Kidney Dis* 44: 1000-7
41. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P *et al.* (2009) Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: Results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 24: 512-8
42. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P *et al.* (2005) Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1630-7
43. Vinsonneau C, Camus C, Combes A *et al.* (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. *Lancet* 368: 379-85
44. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R (2008) Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis. *Crit Care Med* 36: 610-7
45. Ronco C, Bellomo R, Homel P *et al.* (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 356: 26-30
46. Monti G, Herrera M, Kindgen-Milles D *et al.* (2007) The dose response multicentre international collaborative initiative (do-re-mi). *Contrib Nephrol* 156: 434-43
47. Brause M, Neumann A, Schumacher T, Grabensee B, Heering P (2003) Effect of filtration volume of continuous venovenous hemofiltration in the treatment of patients with acute renal failure in intensive care units. *Crit Care Med* 31: 841-6
48. Schiff H, Lang SM, Fischer R (2002) Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346: 305-10
49. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S *et al.* (2006) Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 70: 1312-7
50. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ *et al.* (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359: 7-20
51. Bellomo R, Cass A, Cole L *et al.* (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361: 1627-38
52. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R (2003) Continuous is not continuous: The incidence and impact of circuit «down-time» on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 29: 575-8
53. Honore PM, Joannes-Boyau O, Collin V, Boer W, Gressens B, Janvier G (2008) Gestion pratique de l'épuration extrarénale continue au quotidien. *Réanimation* 17: 472-7
54. Bellomo R, Ronco C (1999) Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Crit Care Resusc* 1: 13-24
55. Piccinni P, Dan M, Barbacini S *et al.* (2006) Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 32: 80-6
56. Cole L, Bellomo R, Hart G *et al.* (2002) A phase ii randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 30: 100-6

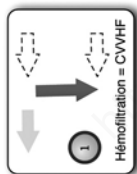
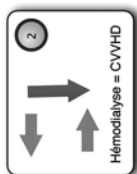
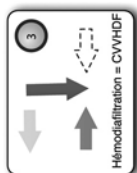


## Feuille de surveillance d'une épuration extra-rénale

Abords veineux, site, branchement :  
.....  
.....  
.....  
.....

Étiquette

Date:

[illegible]

Au branchement n° de lot de membrane :  
 Au branchement n° de lot du kit :



## Réanimation H.E.G.P

## Rappels

Les pressions adéquates lors d'un débit sanguin à 250 mL/min

- Pression artérielle : - 100 à - 150 mmHg
- Pression veineuse : + 150 à + 200 mmHg
- Pression transmembranaire = PTM comprise entre 50 et 250 mmHg
- Perte de charge (Différence entre la pression à l'entrée du filtre et à sa sortie) environ 50 mmHg
- Fraction de filtration (UF/débit sanguin) = < 25 %. Sa valeur doit être vérifiée à chaque changement de régime (débit sang, prédilution, postdilution, dialysat) grâce à l'abaque ci-contre. Elle doit être entre 15 et 25%.

En cas d'alarme circuit

On a droit à 2 bypass (arrêt de l'alarme). JAMAIS D'AVANTAGE. Si la situation n'est pas normalisée après le second bypass mettre le circuit en mode de préservation.

Mode de préservation du circuit

- Arrêt du traitement (on appelle "traitement" l'association UF (pré + postdilution) + dialysat). Accessible par un bouton unique (sauf Prisma\*)
- Conserver le débit sanguin
- Le réduire à 50-80 mL/min si il est à l'origine de l'alarme
- Ne jamais inverser les voies du cathéter.
- Chercher l'origine du problème, demander de l'aide, ne pas redémarrer le traitement sans avoir résolu le problème.

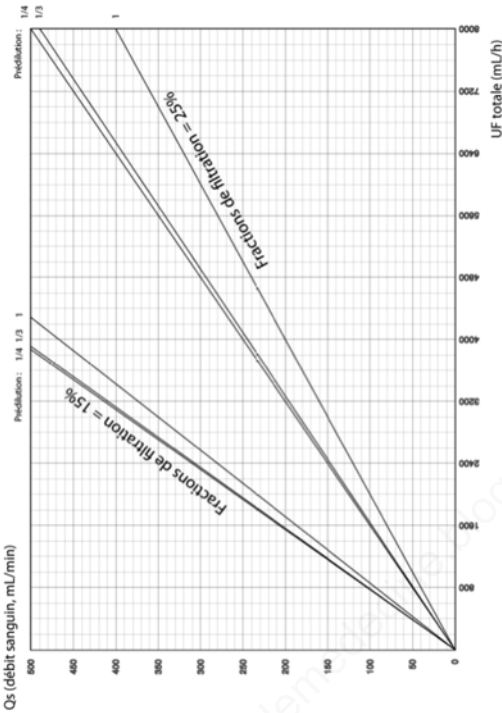
## Mode d'emploi de la feuille de surveillance d'EER

Colonne "Évènements" :

On retrouve tous les événements en lien avec le patient et le circuit :

- Hypotension, tachycardie, chute de SvO2 ou altération du procédé de monitoring de l'hémodynamique systémique.
- Alarme de pression anormale
- Nursing avec arrêt du traitement avec réduction du débit sang
- Notez précisément le temps passé avec un circuit arrêté.

## Feuille de surveillance d'une épuration extra-rénale



Colonne "Actions" :

On retrouve : branchement, recirculation, changement de poches (représenter par un carré) (substitution, filtration, effluent, citrate calcium), débranchement, restitution (décidée ou imposée par le circuit).

Préciser la quantité d'héparine mise dans les voies du cathéter.

Si héparine des voies du cathéter :

Utiliser de l'héparine à 5000 UI/5 mL (en général sodique). Ne pas la diluer, le volume précis à injecter est indiquée sur les voies du cathéter.

# Stratégies de prévention de l'insuffisance rénale aiguë

V. Blasco, C. Martin et M. Leone

## Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une défaillance rapide et habituellement réversible de la fonction rénale. Ce syndrome, dû à une chute brutale du débit de filtration glomérulaire, se traduit par une incapacité du rein à éliminer les produits de dégradation du métabolisme azoté associée à une perte de contrôle des équilibres acidobasiques, hydroélectrolytiques, hormonaux, voire osmotiques. Complication fréquente au cours des situations aiguës, l'IRA constitue un événement grave dans l'évolution des patients de réanimation. Des mesures préventives sont donc souhaitables.

Cet article se propose de passer en revue les principales options thérapeutiques envisageables pour prévenir la survenue d'une IRA en abordant dans un premier chapitre les stratégies extrarénales et dans un second chapitre les stratégies rénales potentiellement applicables. Pour chaque option envisagée, trois domaines seront étudiés en fonction de la littérature disponible : la prévention de la néphropathie au produit de contraste iodé (NPCI), la prévention de l'IRA en périopératoire de chirurgie majeure et enfin la prévention de l'IRA en réanimation.

## Stratégies extrarénales

### Monitoring hémodynamique

La surveillance hémodynamique périopératoire incluant des variables pour évaluer le métabolisme de l'oxygène ( $O_2$ ) est associée à une amélioration du pronostic des patients à haut risque pendant la chirurgie (1). Cependant, aucune

étude ne permet de conclure à un impact direct de ce type de monitoring hémodynamique sur la fonction rénale. Dans une étude randomisée chez 100 patients devant subir une chirurgie majeure dont les pertes sanguines estimées étaient supérieures à 500 mL, les auteurs ont guidé le remplissage vasculaire à l'aide d'un doppler œsophagien. L'administration peropératoire de solutés de remplissage guidée par doppler œsophagien était associée à une reprise plus précoce de la fonction intestinale et une sortie plus rapide de l'hôpital. Au niveau rénal, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (2).

## Hydratation, remplissage vasculaire

### Bicarbonate de sodium

#### Prévention de la NPCI

Plusieurs études récentes prospectives et randomisées ainsi qu'une méta-analyse ont comparé l'hydratation au bicarbonate de sodium à l'hydratation au chlorure de sodium (tableau I). L'hydratation au bicarbonate de sodium est plus efficace que celle au chlorure de sodium pour la prévention de la NPCI chez les patients soumis à une coronarographie. Une seule étude ne retrouve pas de différence entre l'hydratation au bicarbonate de sodium et celle au chlorure de sodium chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique (IRC) modérée à grave et subissant une coronarographie (4).

**Tableau I** – Principales études ayant évalué l'impact de l'administration de bicarbonate sur l'insuffisance rénale aiguë périopératoire et la néphropathie aux produits de contraste iodés.

| Études                          | Méthodologie (n)                           | Résultats                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haase <i>et al.</i> , 2009 (3)  | Randomisé<br>100<br>chirurgie cardiaque    | Incidence plus faible de survenue d'une IRA dans le groupe bicarbonate (4 mmol/kg) 16/50 <i>vs</i> chlorure de sodium (4 mmol/kg) 26 /50 ; <i>p</i> = 0,04                                                          |
| Brar <i>et al.</i> , 2008 (4)   | Randomisé<br>353<br>IRC<br>coronarographie | Pas de différence entre l'hydratation au bicarbonate de sodium et celle au chlorure de sodium pour la prévention de la NPCI chez les patients atteints d'IRC modérée à grave et subissant une coronarographie       |
| Ho <i>et al.</i> , 2008 (5)     | Méta-analyse<br>NPCI                       | Le bicarbonate de sodium semble être sans danger et très efficace dans la réduction des NPCI chez les patients ayant une insuffisance rénale préexistante                                                           |
| Masuda <i>et al.</i> , 2007 (6) | Randomisé<br>59<br>coronarographie         | L'hydratation avec du bicarbonate de sodium est plus efficace que le chlorure de sodium pour la prévention de la NPCI chez les patients soumis à une coronarographie en urgence 7 % <i>vs</i> 35 %, <i>p</i> = 0,01 |
| Merten <i>et al.</i> , 2004 (7) | Randomisé<br>119<br>coronarographie        | Incidence plus faible de survenue d'une IRA dans le groupe bicarbonate de sodium 1,7 % <i>vs</i> 13,6 % pour le chlorure de sodium <i>p</i> = 0,02                                                                  |

IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; NPCI : néphropathie aux produits de contraste iodés.

### Prévention de l'IRA périopératoire

Une seule étude prospective randomisée a comparé l'hydratation au bicarbonate de sodium à l'hydratation au chlorure de sodium en périopératoire de chirurgie cardiaque. Les auteurs retrouvent une incidence significativement plus faible de survenue d'une IRA dans le groupe bicarbonate de sodium par rapport au groupe chlorure de sodium (32 *versus* 52 %,  $p = 0,04$ ) (3).

## Colloïdes

### Prévention de l'IRA périopératoire

De nombreuses études ont évalué l'efficacité et la tolérance des hydroxyéthyl-amidons (HEA) dans la prise en charge de l'hypovolémie per- ou postopératoire (tableau II) (8-13). Toutes les études prospectives menées au cours des dernières années suggèrent que l'utilisation d'HEA de moyen et bas PM en périopératoire n'entraîne pas de complication rénale. Plusieurs travaux récents prospectifs et randomisés comparant l'utilisation des HEA de bas PM à l'albumine ou à d'autres macromolécules en période périopératoire n'ont pas retrouvé d'effet délétère sur la fonction rénale (9, 10). Boldt *et al.* ont montré que certains marqueurs plasmatiques très sensibles de la dysfonction tubulaire ( $\alpha 1$ -microglobuline, NAG, protéine de Tann-Horsfall) augmentaient lors de l'utilisation d'HEA 130/0,4 en chirurgie cardiaque chez des patients de plus de 70 ans. Cependant, du fait de l'extrême sensibilité de ces marqueurs, il est difficile de rattacher leur élévation aux HEA (8).

### Prévention de l'IRA en réanimation (sepsis grave et choc septique)

Les états septiques graves en réanimation sont responsables d'hypovolémie parfois majeure, de troubles microcirculatoires, de troubles de la coagulation et de dysfonction rénale. L'utilisation d'HEA dans ces situations est largement répandue en association avec les cristalloïdes (14). Pourtant, dans cette situation, des effets délétères au niveau rénal des HEA avec un retentissement clinique significatif potentiel ont été rapportés. Dans l'étude de Schortgen *et al.* incluant 129 patients en sepsis grave ou choc septique, deux groupes étaient randomisés pour recevoir soit un HEA 200/0,6, soit une gélatine. Les patients ayant reçu l'HEA ont développé plus d'IRA que les patients ayant reçu la gélatine dans les 34 jours ayant suivi l'inclusion ( $p = 0,018$ ) (11). L'analyse multivariée retrouvait l'utilisation d'HEA 200/0,6 comme un facteur indépendant de survenue d'une IRA. Même si le pronostic des patients (durée de séjour, mortalité, épuration extrarénale) n'était pas différent dans les deux groupes, cette étude a été à l'origine de la limitation de l'utilisation des HEA 200/0,6 au cours du choc septique. Les recommandations de la conférence de consensus de 2005 SFAR/SRLF sur la prise en charge du sepsis grave sont d'ailleurs sans équivoque et recommandent l'utilisation de cristalloïdes ou

**Tableau II** – Principales études ayant évalué l'impact des hydroxyéthylamidons sur l'insuffisance rénale aiguë.

| Études                               | Méthodologie (n)                                                                          | Résultats                                                                                                                                                |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Boldt <i>et al.</i> , 2003 (8)       | Randomisé (40)<br>chirurgie cardiaque<br>HEA 130/0,4 <i>vs</i> gélatine                   | Pas de différence significative entre les deux modes de réanimation volémique                                                                            |
| Boldt <i>et al.</i> , 2008 (9)       | Randomisé (60)<br>chirurgie cardiaque<br>HEA 130/0,4 <i>vs</i> gélatine 4 %               | HEA 130/0,4 a été associé à des modifications moins marquées de la fonction rénale et de la réponse inflammatoire endothéliale par rapport à la gélatine |
| Mahmood <i>et al.</i> , 2007 (10)    | Randomisé (62)<br>Chirurgie aortique<br>HEA 200/0,6 ou 130/0,4 <i>vs</i> gélatine 4 %     | Par rapport à la gélatine, le volume d'expansion avec les deux types de HEA au cours de la chirurgie aortique réduit le risque d'IRA                     |
| Schortgen <i>et al.</i> , 2001 (11)  | Randomisé (129)<br>sepsis grave ou de choc septique<br>HEA 200/0,6 <i>vs</i> gélatine 4 % | L'utilisation d'HEA 200/0,6 est un facteur de risque indépendant d'IRA chez des patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique                   |
| Boldt <i>et al.</i> , 1998 (12)      | (150)<br>réanimation polyvalente<br>HEA 10 % <i>vs</i> albumine 20 %                      | Pas de différence significative                                                                                                                          |
| Brunkhorst <i>et al.</i> , 2008 (13) | Randomisé (537)<br>sepsis sévère<br>HEA 200/0,5 <i>vs</i> Ringer Lactate                  | HEA est associée à un taux plus élevé d'insuffisance rénale aiguë par rapport au Ringer Lactate                                                          |

IRA : insuffisance rénale aiguë ; HEA : hydroxyéthylamidons ; NPCI : néphropathie aux produits de contraste iodés.

d'HEA de PM < 150 kD. Boldt *et al.*, en utilisant un HEA 200/0,5, n'avaient pas montré de différence significative sur le devenir de la fonction rénale par rapport à l'albumine. Cependant, le suivi des patients s'arrêtait à J5 (12).

La récente étude VISEP a évalué la morbidité et la mortalité jusqu'à 90 jours chez 537 patients en sepsis grave ou en choc septique (13). Cette étude multicentrique, randomisée, comparait un groupe de patient recevant un HEA 200/0,5 à 10 % et l'autre recevant des cristalloïdes. Chaque groupe était divisé en deux sous-groupes recevant soit une insulinothérapie « standard », soit une insulinothérapie agressive. L'utilisation d'HEA était associée à une défaillance rénale plus fréquente (34,9 *vs* 23,2 % ;  $p < 0,003$ ) ainsi qu'un plus grand nombre de patient nécessitant une épuration extrarénale (31 *vs* 19 %,  $p < 0,001$ ). Ce recours à l'épuration extrarénale était corrélé à la dose cumulée d'HEA utilisée ( $p < 0,001$ ). La mortalité à 90 jours était significativement plus élevée chez les patients qui avaient reçu des HEA avec un volume supérieur à 20 mL/kg/j (58 *vs* 31 %,  $p < 0,001$ ). Les phénomènes d'accumulation ont pu jouer un rôle important dans la survenue des atteintes rénales. Toutefois, l'HEA utilisé dans cette étude était de l'ancienne génération. De plus, les doses prescrites chez les patients ayant démasqué des effets secondaires étaient largement supérieures à

celles recommandées. Pour finir, l'HEA a été comparé à un cristalloïde dénué de tout effet oncotique, contrairement aux gélâtines utilisées dans l'étude de Schortgen *et al.* Les résultats de cette étude confirment donc la toxicité rénale des HEA de poids moléculaire moyen au cours du sepsis grave ou du choc septique quand les recommandations sur les doses maximales ne sont pas respectées. Les propriétés pharmacocinétiques de l'HEA 130/0,4 pourraient en faire un soluté utilisable dans le sepsis mais à ce jour aucun travail n'a évalué ses effets sur la fonction rénale dans ce cadre.

## Maintien de la pression de perfusion par vasopresseur

Préserver la pression de perfusion rénale est un impératif thérapeutique dans l'IRA. Plusieurs études cliniques ont confirmé l'effet bénéfique de l'administration de noradrénaline sur la fonction rénale en cas de choc septique hyperdynamique (15-18). Dans une étude prospective, Rendl-Wezel *et al.* ont montré que l'augmentation de pression de perfusion rénale obtenue avec la noradrénaline améliore la clairance de la créatinine chez des patients en choc septique (18). Dans une étude prospective randomisée, des auteurs ont évalué les effets de l'accroissement de la pression artérielle moyenne (PAM) de 65 à 85 mmHg sur la fonction rénale et les paramètres d'oxygénation chez des patients en choc septique sous noradrénaline. L'augmentation de la PAM par la majoration des posologies de la noradrénaline s'est accompagnée d'une augmentation significative de l'index cardiaque mais aucun changement n'est observé sur la fonction rénale (débit urinaire, créatinine sérique, clairance de la créatinine). Au total, préserver la pression de perfusion rénale semble un impératif thérapeutique dans l'IRA. Néanmoins, aucune étude prospective n'a déterminé quel était le niveau de pression de perfusion optimum qui reste compris entre 65 et 85 mmHg.

## Agents anti-infectieux néphrotoxiques

### Aminosides

Schématiquement, les aminosides sont filtrés sous forme non métabolisée et réabsorbés par les tubules rénaux. Après fixation sur des récepteurs membranaires phospholipidiques, ils pénètrent dans les cellules tubulaires où ils induisent des modifications structurales ou fonctionnelles aboutissant à la mort cellulaire. Sept méta-analyses ont été publiées entre 1995 et 1997 concernant l'impact du rythme d'administration des aminosides sur la fonction rénale (19). Toutes montrent une équivalence, voire une efficacité supérieure, de l'administration en dose unique quotidienne sur la guérison par rapport à l'administration pluriquotidienne. Dans toutes ces analyses, il existe

au moins une tendance à une moindre toxicité rénale avec une dose unique, voire une réduction significative des épisodes d'IRA (20). La surveillance des concentrations résiduelles plasmatiques doit être prise en compte dès qu'il existe une altération de la fonction rénale afin de déterminer le rythme des injections. L'administration en dose unique quotidienne des aminosides devrait donc être effectuée dans la grande majorité des cas et limiterait le risque de toxicité rénale. Le deuxième volet important de la prévention des néphropathies liées aux aminosides est l'indication d'une bithérapie antibiotique et le choix de cette classe médicamenteuse chez un sujet à risque d'insuffisance rénale. Récemment, Paul *et al.* ont évalué l'intérêt d'une association bêtalactamine plus aminoside sur le pronostic des patients (21). Soixante-quatre études comparatives ont été réunies dans une méta-analyse montrant que, pour une efficacité identique, l'utilisation d'une monothérapie est associée à une incidence significativement moindre d'IRA. Malgré toutes les réserves qu'il convient d'apporter aux résultats d'une telle méta-analyse, ces résultats illustrent l'importance de l'évaluation du rapport bénéfice/risque lors du choix d'une antibiothérapie. La rapidité de bactéricidie des fluoroquinolones et leur large spectre font de cette classe d'antibiotique une alternative à l'utilisation des aminosides.

## **Amphotéricine**

L'amphotéricine B est un antifongique utilisé en première ligne dans le traitement des infections fongiques prouvées ou suspectées chez le patient immunodéprimé. Cependant, une toxicité rénale peut être rencontrée lors de son utilisation, liée à un effet vasoconstricteur sur l'artériole afférente et à une toxicité directe sur les tubules rénaux. L'apparition d'une IRA secondaire à l'administration d'amphotéricine B se produit chez 25 à 30 % des patients, avec une augmentation progressive du risque d'IRA en fonction de la dose cumulée (22). Le risque de dysfonction rénale est relativement faible à des doses < 0,5 mg/kg/jour et une dose cumulée inférieure à 600 mg. L'utilisation de la forme lipidique de l'amphotéricine B semble être associée à une réduction de la néphrotoxicité. Walsh *et al.* ont montré chez 687 patients neutropéniques fébriles que l'amphotéricine B liposomale est aussi efficace que l'amphotéricine B conventionnelle. De plus, elle est associée à moins de néphrotoxicité (19 *vs* 34 % dans le groupe amphotéricine B conventionnelle,  $p < 0,001$ ). Sur la base de ces données, la forme lipidique de l'amphotéricine B doit être utilisée chez les patients atteints ou à risque d'insuffisance rénale (23).

## **Produits de contraste iodés**

La NPCI est la troisième cause d'IRA à l'hôpital après l'hypoperfusion rénale et l'utilisation des médicaments néphrotoxiques (24). Le mécanisme de

la NPCI est double : une toxicité directe sur les cellules épithéliales tubulaires et des modifications hémodynamiques intrarénales à type de vasoconstriction (25). L'utilisation de PCI modérément hyperosmolaires est associée à des effets indésirables moins importants sur le rein que ceux d'osmolarité élevée (26, 27). Dans deux études récentes, il n'a pas été retrouvé de différence sur l'incidence de néphropathie lorsque les PCI iso-osmolaires étaient comparés aux PCI modérément hyperosmolaires (28, 29).

## Insulinothérapie

En 2001, dans une étude prospective, randomisée, Van Den Berghe *et al.* ont étudié le bénéfice d'un contrôle de la glycémie chez 1 548 patients de réanimation chirurgicale. Un contrôle strict de la glycémie inférieure à 6 mmol/L pendant les cinq premiers jours de la réanimation a été associé à une réduction de la mortalité par rapport à un groupe contrôle où la glycémie n'était corrigée que lorsqu'elle dépassait 11 mmol/L. Ces résultats montraient que l'IRA était significativement diminuée (30). Ils ont été confirmés chez 1 200 patients de réanimation médicale (31). Une meilleure protection de l'endothélium chez les patients du groupe insulinothérapie intensive expliquerait ces résultats. En effet, en reprenant les données du travail de 2001, les auteurs ont mis en évidence des taux de ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) et de E-sélectine significativement diminués dans le groupe insulinothérapie intensive, reflétant la réduction de l'activation endothéliale. Ces résultats ne sont pas confirmés par une récente étude prospective multicentrique randomisée (32). Dans cette étude, il existe au contraire un excès de mortalité dans le groupe des patients chez qui des glycémies basses sont maintenues. Ceci évoque que, plus que le niveau de glycémie, ce sont les variations brutales qui doivent être évitées.

## Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Dans une étude prospective menée en chirurgie aortique, Cittanova *et al.* ont montré que le seul facteur associé à une dégradation postopératoire de la fonction rénale était l'existence d'un traitement préopératoire par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (33). Dans deux études rétrospectives, menées en chirurgie cardiaque, l'association d'un traitement par IEC à l'administration d'aprotinine était significativement associée à une dégradation postopératoire de la fonction rénale (tableau III) (34, 35). Ces résultats documentent l'effet délétère des IEC sur la pression de perfusion rénale durant la période périopératoire.



**Tableau III** – Principales études ayant évalué l’impact des inhibiteurs de l’enzyme de conversion sur l’insuffisance rénale aiguë périopératoire.

| Études                              | Méthodologie<br>(n)                            | Résultats                                                                                                           |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cittanova <i>et al.</i> , 2001 (33) | Prospectif<br>(249)<br>Chirurgie aortique      | L’existence d’un traitement préopératoire par IEC est le seul facteur significatif associé à une IRA postopératoire |
| Kincaid <i>et al.</i> , 2005 (34)   | Rétrospectif<br>(1 209)<br>Chirurgie cardiaque | L’association IEC et aprotinine est significativement associée à une IRA postopératoire                             |
| Mouton <i>et al.</i> , 2008 (35)    | Rétrospectif<br>(9 875)<br>Chirurgie cardiaque | L’association IEC et aprotinine est significativement associée à une IRA postopératoire                             |

IRA : insuffisance rénale aiguë ; IEC : inhibiteurs de l’enzyme de conversion.

# Anesthésie péridurale thoracique et fonction rénale

Scott *et al.* ont conduit une étude prospective, randomisée, contrôlée, sur l’incidence des complications en chirurgie cardiaque, chez 420 patients avec ou sans anesthésie péridurale thoracique (APTh). Tous les patients recevaient une anesthésie générale standardisée (propofol et alfentanil), et le groupe APTh recevait pour 96 heures une anesthésie péridurale thoracique, tandis que le groupe anesthésie générale recevait une analgésie systémique par morphiniques pendant 72 heures. L’extubation trachéale était plus précoce, avec un taux d’infection respiratoire significativement diminué dans le groupe APTh. Il y avait moins de patients développant une IRA dans le groupe APTh par rapport au groupe avec anesthésie générale. Les auteurs concluaient que l’APTh continue (96 heures) augmentait la qualité de récupération après la chirurgie cardiaque (36).

## Stratégies rénales

### Dopamine et fénoldopam

#### Dopamine

L’utilisation de faibles doses de dopamine (0,5 à 3 µg/kg/min), chez le sujet sain normovolémique est à l’origine d’une augmentation de la filtration glomérulaire et de l’excrétion sodée urinaire. Trois méta-analyses et un essai

randomisé ont évalué le rôle de la dopamine dans la prévention de l'IRA en réanimation (37-40). Ils ont conclu que la dopamine ne prévient pas la survenue d'une IRA et le recours à la dialyse. Ainsi, sur la base des données actuelles, il n'y a aucun argument permettant de recommander l'utilisation de faibles doses de dopamine dans la prévention de l'IRA.

## **Fénoldopam**

L'administration de fénoldopam, agoniste sélectif des récepteurs D1 de la dopamine, entraîne une augmentation du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire (41).

### *Prévention de la NPCI*

Stone *et al.* ont randomisé 315 patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min pour recevoir soit du fénoldopam, soit un placebo (42). L'incidence de la NPCI (25 % d'augmentation de la créatinine sérique dans les 96 heures post-procédure) a été similaire dans les deux groupes (34 % dans le groupe fénoldopam *vs* 30 % dans le groupe placebo ;  $p = 0,61$ ).

### *Prévention de l'IRA en réanimation et en chirurgie majeure*

Morelli *et al.* ont randomisé 300 patients de réanimation en sepsis ou sepsis grave pour recevoir soit une perfusion continue de fénoldopam à 0,09 µg/kg/min ( $n = 150$ ), soit un placebo ( $n = 150$ ) (43). L'incidence de l'IRA a été significativement inférieure dans le groupe fénoldopam par rapport au groupe contrôle (29 *vs* 51 patients,  $p = 0,006$ ). Une récente méta-analyse a évalué l'administration de fénoldopam chez les patients de soins intensifs et ceux soumis à une chirurgie majeure (16 études soit 1 290 patients) (44). Cette analyse a montré que l'administration de fénoldopam réduit environ par deux le risque d'IRA et le besoin de remplacement rénal. Cette méta-analyse comporte deux limites majeures. Elle ne comprend que cinq petites études contrôlées contre placebo et les posologies de fénoldopam sont très variables en fonction des travaux. Ainsi, sur la base des éléments de preuve, il est prudent de conclure que l'administration de fénoldopam ne joue aucun rôle dans la prévention de la NPCI. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour évaluer son efficacité dans la prévention de l'IRA en réanimation.

## **Diurétiques**

L'emploi des diurétiques dans l'IRA en réanimation et durant la période périopératoire fait l'objet de controverses dans la littérature.

## **Prévention de la NPCI**

L'administration contrôlée de diurétiques ou de mannitol associée à une hyperhydratation de 24 heures s'accompagne d'une majoration de l'incidence des aggravations de la fonction rénale par rapport au groupe de patients n'ayant bénéficié que de l'hyperhydratation (45). Dans l'étude PRINCE, l'administration de furosémide, de dopamine et de mannitol ne procure pas de bénéfice en termes de protection rénale par rapport à la simple hydratation des patients (46).

## **Prévention de l'IRA périopératoire**

Dans la période périopératoire, l'utilisation de diurétiques de l'anse n'a pas d'effet bénéfique sur la fonction rénale en termes d'incidence de l'IRA postopératoire en chirurgie vasculaire ou cardiaque, procédures à fort à risque d'IRA (tableau IV) (47-53). Il a même été mis en évidence un effet délétère du furosémide avec un nombre de patients dialysés plus important dans le groupe recevant du furosémide (52).

## **Prévention de l'IRA en réanimation**

En réanimation, trois méta-analyses ont été publiées et ont conclu à l'absence de bénéfice clinique de l'utilisation des diurétiques dans la prévention et le traitement de l'IRA. Il est à noter que l'utilisation des diurétiques n'est pas associée à une augmentation de la mortalité (tableau IV). Dans deux de ces méta-analyses, l'administration de diurétiques est associée à une augmentation de la diurèse et à une diminution de la période de dialyse (47, 48). Enfin, l'utilisation de doses élevées de diurétiques est associée à un risque accru d'ototoxicité à type de surdités et d'acouphènes transitoires dans l'un de ces travaux (49). Dans une étude multicentrique, prospective, randomisée en double aveugle contre placebo, portant sur 338 patients consécutifs en IRA organique nécessitant la dialyse, tous les patients ont reçu une dose initiale de 1 g de furosémide en 4 heures. Les patients du groupe traité ont reçu ensuite une perfusion quotidienne de 25 mg/kg en 6 heures de furosémide. La reprise de diurèse est plus rapide chez les patients traités (5,7 *vs* 7,8 J,  $p = 0,004$ ). La mortalité globale, le nombre de patients dialysés, le nombre de dialyse par patient et le délai pour la restauration d'une filtration glomérulaire efficace, n'étaient pas améliorés par le traitement. Il est significatif de relever que si 57 % des patients traités reprenaient une diurèse supérieure à 2 litres/j pendant l'étude, 33 % des patients du groupe placebo en feront autant, probablement du fait de la dose de charge initiale de diurétiques (51).

Dans une étude monocentrique, prospective, randomisée en double aveugle contre placebo portant sur 62 patients consécutifs en IRA organique nécessitant la dialyse, l'administration de furosémide en perfusion continue n'a pas permis de gain en termes de durée de l'IRA et d'incidence de récupération de la fonction rénale. Les 36 patients traités par le furosémide avaient une augmentation

**Tableau IV** – Principales études ayant évalué l'impact des diurétiques sur l'insuffisance rénale aiguë.

| Études                                  | Méthodologie (n)                    | Résultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bagshaw <i>et al.</i> , 2007 (47)       | Méta-analyse (555)                  | Augmentation de la diurèse ( $p = 0,004$ ), diminution spontanée plus précoce de la créatininémie (2 <i>vs</i> 4 jours, $p = 0,01$ ), durée plus courte de dialyse (1,4 J <i>vs</i> 2,3 J, $p = 0,02$ ). Pas de différence sur la mortalité et la récupération de la fonction rénale                                                                                                                                |
| Sampath <i>et al.</i> , 2007 (48)       | Méta-analyse (3 111)                | Diminution de la période d'oligurie de 7,7 jours ( $p = 0,007$ ), et du nombre de séances de dialyse ( $p = 0,02$ ) Pas de différence de mortalité                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ho <i>et al.</i> , 2006 (49)            | Méta-analyse (849)                  | Des doses élevées sont associées à un risque accru d'ototoxicité (surdités, d'acouphènes transitoires). Pas de bénéfice clinique dans la prévention et le traitement de l'IRA, pas de différence pour le recours et le nombre de séances de dialyse, ni sur la mortalité                                                                                                                                            |
| van der Voort <i>et al.</i> , 2009 (50) | Randomisé (62)                      | Augmentation significative de la diurèse et de l'excrétion de sodium. Pas de différence sur la récupération de la fonction rénale                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Cantarovich <i>et al.</i> , 2004 (51)   | Randomisé (338)                     | Le délai d'obtention d'une diurèse > 2 L/j était plus court avec du furosémide par rapport au placebo ( $5,7 \pm 5,8$ J <i>vs</i> $7,8 \pm 6,8$ J ; $p = 0,004$ ). 57 % des patients sous furosémide ont atteint une production d'urine d'au moins 2 L/j au cours de la période d'étude contre 33 % avec le placebo ( $p < 0,001$ ). Pas de différence sur la mortalité et la récupération de la fonction rénale    |
| Lassnigg <i>et al.</i> , 2000 (52)      | Randomisé (126) chirurgie cardiaque | La perfusion continue de furosémide est associée à un taux plus élevé d'IRA après chirurgie. L'augmentation de la créatininémie est 2 fois plus élevée dans le groupe furosémide que dans les groupes dopamine et placebo ( $p < 0,01$ ). La dopamine est inefficace dans la prévention de l'IRA. La perfusion continue de la dopamine n'a pas été supérieure au placebo dans la prévention de l'IRA postopératoire |
| Uchino <i>et al.</i> , 2004 (53)        | Non randomisé Prospectif (1 743)    | Les diurétiques sont couramment prescrits en réanimation dans le cadre de la survenue d'une IRA, et leur utilisation n'est pas associée à une mortalité plus élevée                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Mehta <i>et al.</i> , 2002 (54)         | Rétrospectif (552) ICU              | L'usage des diurétiques n'est pas associé à une amélioration de la fonction rénale. Leur utilisation est associée à une augmentation significative de 68 % de la mortalité hospitalière                                                                                                                                                                                                                             |

IRA : insuffisance rénale aiguë ; ICU : *intensive care unit*.

significative du volume urinaire en comparaison avec les 35 patients traités par placebo (médiane de 247 mL/h *vs* 117 mL/h,  $p = 0,003$ ) et une plus grande excrétion de sodium (médiane de 73 mmol *vs* 48 mmol/L,  $p = 0,001$ ). Vingt-cinq patients du groupe furosémide et 27 du groupe placebo récupéraient une fonction rénale en sortie de réanimation ( $p = 0,46$ ) (50).

Le débat sur l'utilisation des diurétiques au cours de l'IRA a été marqué par une étude non randomisée rétrospective portant sur 552 patients suggérant une augmentation significative de la mortalité de 68 % attribuable aux diurétiques. Cette augmentation de la mortalité a été observée principalement chez les patients qui sont insensibles aux diurétiques. Il apparaît également que

les diurétiques ont été utilisés plus fréquemment chez les patients ayant une défaillance cardiaque ou respiratoire. Il est à noter que les causes de décès ne sont pas précisées par les auteurs (54).

Ce débat a été enrichi par une étude non randomisée prospective portant sur 1 743 patients consécutifs présentant une IRA nécessitant le recours à l'épuration extrarénale. Dans cette analyse, on retrouve que 70 % des patients avaient reçu des diurétiques. La mortalité était de 62 % parmi les patients traités par diurétiques contre 57 % parmi ceux ne recevant pas de diurétiques. L'ajustement sur les autres variables de comorbidité dans trois modèles statistiques différents ne permettait pas de confirmer une surmortalité due aux diurétiques (53). L'administration prophylactique de diurétiques dans les situations à risques d'altération de la fonction rénale n'a pas fait la preuve d'une quelconque efficacité en terme de protection rénale.

## Acétylcystéine

La N-acétylcystéine (NAC) est un capteur des radicaux libres de l'oxygène, qui possède une activité antioxydante expliquée par sa capacité à restaurer les stocks intracellulaires de cystéine et de glutathion. Elle possède également un effet vasodilatateur sur la circulation de la médullaire rénale (55).

## Prévention de la NPCI

Plusieurs études et trois méta-analyses ont conclu au rôle bénéfique de la NAC dans la prévention de la néphropathie liée aux produits de contraste chez les patients bien hydratés présentant une IRA préexistante (tableau V) (56-61). Plus récemment, des publications remettent en cause les effets protecteurs de la NAC dans la NPCI ou dans l'IRA après chirurgie aortique (62, 63).

L'efficacité de la NAC sur la prévention de la dysfonction rénale a largement été remise en cause par le travail de Hoffmann *et al.* chez des volontaires sains sans dysfonction rénale et sans injection de produits de contraste iodés (64). L'évolution de la fonction rénale après administration de la NAC ou du placebo était évaluée par la clairance de la créatinine et le dosage plasmatique de la cystatine C, substance filtrée, non réabsorbée ni sécrétée par le rein. Les résultats montraient une baisse significative de la créatinine plasmatique et une augmentation de la clairance de la créatinine à la 48<sup>e</sup> heure alors que la concentration sérique de cystatine C ne diminuait pas. Ceci suggère donc une absence d'amélioration du débit de filtration glomérulaire après NAC. La baisse de la créatinine plasmatique pouvant être secondaire à une sécrétion accrue de créatinine par les tubules rénaux après administration de NAC. Ces résultats n'ont pas été confirmés chez les patients avec une défaillance rénale aiguë ou chronique. De plus, il n'est pas apparu de différence entre la créatininémie et la cystatine C après administration de NAC chez des patients de chirurgie cardiaque et vasculaire à haut risque de développer une IRA (63).

**Tableau V** – Principales études ayant étudié l'impact des inhibiteurs de la N-acétylcystéine sur la NPCI.

| Études                                  | Méthodologie (n)                   | Résultats                                                                                                                |
|-----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kelly <i>et al.</i> , 2008 (56)         | Méta-analyse                       | La NAC est supérieure à l'hydratation seule dans la prévention de la NPCI                                                |
| Alonso <i>et al.</i> , 2004 (57)        | Méta-analyse (885)                 | La NAC réduit le risque de NPCI chez les patients atteints d'IRC                                                         |
| Birck <i>et al.</i> , 2003 (58)         | Méta-analyse (805)                 | L'association hydratation + AC réduit sensiblement le risque de NPCI chez l'IRC                                          |
| Shyu <i>et al.</i> , 2002 (59)          | Randomisé (121) IRC                | Diminution significative de l'incidence de l'IRA par PCI                                                                 |
| Diaz-Sandoval <i>et al.</i> , 2002 (60) | Randomisé (54) IRC coronarographie | Diminution significative de l'incidence de l'IRA par PCI                                                                 |
| Tepel <i>et al.</i> , 2000 (61)         | Randomisé (83) IRC TDM injectée    | L'association hydratation + AC réduit sensiblement le risque de néphropathie de contraste chez les patients avec une IRC |

NPCI : néphropathie induite aux produits de contraste iodés; NAC: N-acétylcystéine; IRC: insuffisance rénale chronique.

## Prévention de l'IRA périopératoire

Plusieurs études prospectives randomisées et deux méta-analyses ont évalué l'efficacité de la NAC sur la prévention de la dysfonction rénale postopératoire. Dans l'ensemble de ces travaux, l'administration de NAC n'a pas été supérieure à l'administration du placebo dans la prévention de la dysfonction rénale postopératoire (tableau VI) (64-67).

**Tableau VI** – Principales études ayant évalué l'impact de la N-acétylcystéine sur l'insuffisance rénale aiguë périopératoire en chirurgie majeure.

| Études                             | Méthodologie (n)                                                          | Résultats                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nigwekar <i>et al.</i> , 2009 (65) | Méta-analyse 1 324) chirurgie cardiaque                                   | Pas de bénéfice dans la prévention de l'IRA                                                                                                                                          |
| Ho <i>et al.</i> , 2009 (66)       | Méta-analyse (1 193) chirurgie cardiaque                                  | La NAC n'est pas associée à une diminution de la mortalité, ni de l'incidence d'IRA nécessitant une dialyse ou de la durée de séjour.                                                |
| Haase <i>et al.</i> , 2007 (67)    | Randomisé (60) chirurgie cardiaque                                        | L'administration de NAC n'a pas été supérieure au placebo dans la prévention de la dysfonction rénale postopératoire.<br>Pas de différence entre la créatininémie et la cystatine C. |
| Hynninen <i>et al.</i> , 2006 (63) | Randomisé (70) chirurgie vasculaire fonction rénale préopératoire normale | L'administration de NAC n'a pas été supérieure au placebo dans la prévention de la dysfonction rénale postopératoire.<br>Pas de différence entre la créatininémie et la cystatine C. |

NPCI : néphropathie induite aux produits de contraste iodés; NAC: N-acétylcystéine; IRC: insuffisance rénale chronique.

## Conclusion

La prévention de la NPCI est fondamentale du fait de la multiplication des actes diagnostiques et thérapeutiques. Elle repose principalement sur l'utilisation de faible dose de PCI modérément hyperosmolaires ou de PCI iso-osmolaires, sur l'hydratation intraveineuse au bicarbonate de sodium et sur l'administration de N-acétylcystéine.

La prévention de l'IRA en réanimation et en chirurgie majeure est l'objet d'une littérature abondante. Les résultats sont globalement décevants. Les stratégies de prévention visant à prévenir l'hypovolémie et l'hypotension, le contrôle glycémique, ainsi que l'exposition aux agents néphrotoxiques restent très intuitives. L'administration de diurétique ne joue aucun rôle dans la prévention de l'IRA. Cependant, ils ne peuvent être contre indiqués chez les patients oliguriques normovolémiques. L'administration d'HEA 200/0,6 n'est pas recommandée dans le sepsis grave et le choc septique. Enfin, le rôle du fénoldopam dans la prévention de l'IRA dans le sepsis pourrait être prometteur mais nécessite des travaux complémentaires.

## Références

1. Blasco V, Leone M, Textoris J *et al.* (2008) Venous oximetry: physiology and therapeutic implications. *Ann Fr Anesth Reanim* 27: 74-82
2. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M *et al.* (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97: 820-6
3. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R *et al.* (2009) Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37: 39-47
4. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB *et al.* (2008) Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 300: 1038-46
5. Ho KM, Morgan DJ (2008) Use of isotonic sodium bicarbonate to prevent radiocontrast nephropathy in patients with mild pre-existing renal impairment: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 36: 646-53
6. Masuda M, Yamada T, Mine T *et al.* (2007) Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 100: 781-6
7. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV *et al.* (2004) Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 2328-34
8. Boldt J, Brenner T, Lehmann A *et al.* (2003) Influence of two different volume replacement regimens on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: comparison of a new starch preparation with gelatin. *Intensive Care Med* 29: 763-9
9. Boldt J, Brosch C, Röhm K *et al.* (2008) Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 100: 457-64
10. Mahmood A, Gosling P, Vohra RK (2007) Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 94: 427-33



11. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F *et al.* (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 24: 911-6
12. Boldt J, Müller M, Mentges D *et al.* (1998) Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 24: 283-6
13. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F *et al.* (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 10: 125-39
14. Schortgen F, Deye N, Brochard L (2004) Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 30: 2222-9
15. Hesselvik JF, Brodin B (1989) Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow and oxygen transport. *Crit Care Med* 17: 179-80
16. Martin C, Eon B, Saux P *et al.* (1990) Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 18: 282-5
17. Martin C, Papazian L, Perrin G *et al.* (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 103: 1826-931
18. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G *et al.* (1993) The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 19: 151-4
19. Beauchamp D, Labrecque G (2001) Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? *Curr Opin Crit Care* 7: 401-8
20. Hatala R, Dinh T, Cook DJ (1996) Once-Daily Aminoglycoside Dosing in Immunocompetent Adults: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 124: 717-25
21. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K *et al.* (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 328: 66-8
22. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF *et al.* (2001) The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 111: 528-34
23. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C *et al.* (1999) Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 340: 764-71
24. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW (2002) Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 89: 356-8
25. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N *et al.* (1992) Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 3: 58-65
26. Barrett BJ, Carlisle EJ (1993) Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188: 171-8
27. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L *et al.* (1995) Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 47: 254-61
28. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S *et al.* (2007) Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 115: 3189-96
29. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M *et al.* (2006) Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol* 66: 322-30
30. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-67
31. Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G *et al.* (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-61
32. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR *et al.* (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-97
33. Cittanova mL, Zubicki A, Savu C *et al.* (2001) The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. *Anesth Analg* 93: 1111-5



34. Kincaid EH, Ashburn DA, Hoyle JR *et al.* (2005) Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? *Ann Thorac Surg* 80: 1388-93
35. Mouton R, Finch D, Davies I *et al.* (2008) Effect of aprotinin on renal dysfunction in patients undergoing on-pump and off-pump cardiac surgery: a retrospective observational study. *Lancet* 371: 475-82
36. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA *et al.* (2001) A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 93: 528-35
37. Kellum JA, Decker JM (2001) Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526-31
38. Marik PE (2002) Low-dose dopamine: A systematic review. *Intensive Care Med* 28: 877-83
39. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS *et al.* (2005) Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 142: 510-24
40. Bellomo R, Chapman M, Finfer S *et al.* (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139-43
41. Halpenny M, Rushe C, Breen P *et al.* (2002) The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 19: 32-9
42. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA *et al.* (2003) Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2284-91
43. Morelli A, Ricci Z, Bellomo R *et al.* (2005) Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot. *Crit Care Med* 33: 2451-6.
44. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA *et al.* (2007) Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 49: 56-68
45. Solomon R, Werner C, Mann D *et al.* (1994) Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331: 1416-20
46. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ *et al.* (1999) A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 33: 403-11
47. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M *et al.* (2007) Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 9: 60-8
48. Sampath S, Moran JL, Graham PL *et al.* (2007) The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques. *Crit Care Med* 35: 2516-24
49. Ho KM, Sheridan DJ (2006) Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *Br Med J* 333: 420
50. van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M *et al.* (2009) Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009 37: 533-8
51. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H *et al.* (2004) High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 44: 402-9
52. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G *et al.* (2000) Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11: 97-104
53. Uchino S, Doig GS, Bellomo R *et al.* (2004) Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32: 1669-77

54. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S *et al.* (2002) PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 288: 2547-53
55. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM (2000) Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents-a new use for an old drug. *N Engl J Med* 343: 210-2
56. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P *et al.* (2008) Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 148: 284-94
57. Alonso A, Lau J, Jaber BL *et al.* (2004) Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43:1-9
58. Birck R, Krzossok S, Markowetz F *et al.* (2003) Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362: 598-603
59. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P (2002) Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 40: 1383-8
60. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW (2002) Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 89: 356-8
61. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C *et al.* (2000) Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343: 180-4
62. Barrett BJ, Parfrey PS (2006) Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 354: 379-86
63. Hynninen MS, Niemi TT, Poyhia R *et al.* (2006) N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Anesth Analg* 102: 1638-45
64. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B *et al.* (2004) The Value of N-Acetylcysteine in the Prevention of Radiocontrast Agent- Induced Nephropathy Seems Questionable. *J Am Soc Nephrol* 15: 407-10
65. Nigwekar SU, Kandula P (2009) N-acetylcysteine in cardiovascular-surgery-associated renal failure: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 87: 139-47
66. Ho KM, Morgan DJ (2009) Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *Am J Kidney Dis* 53: 33-40
67. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM *et al.* (2007) Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 35: 1324-31

# **RÉANIMATION MÉTABOLIQUE HÉPATIQUE**

<http://coursdemedecine.com>

# Réanimation métabolique de l'insuffisance hépatique aiguë

C. Paugam-Burtz

## Introduction

L'insuffisance hépatique aiguë (IHA) est une pathologie rare: elle correspond à une perte de la fonctionnalité du foie survenant chez un patient avec un parenchyme hépatique antérieurement sain. Elle se distingue donc des décompensations hépatiques aiguës des hépatopathies chroniques (cirrhose le plus souvent) qui surviennent comme leurs noms l'indiquent sur un foie pathologique. L'insuffisance hépatique est dite sévère si le taux de prothrombine est inférieur à 50 %. L'hépatite grave est caractérisée par l'association d'une IHA et d'une encéphalopathie. On estime que seuls 10 % des patients souffrant d'hépatite aiguë développent une forme sévère et moins de 1 % d'entre eux une forme grave. D'un point de vue nosologique, le délai qui sépare le début de l'ictère de l'apparition de l'encéphalopathie permet de caractériser des formes fulminantes (délai inférieur à 15 jours) et subfulminantes (délai 15 jours-3 mois). L'IHA se complique très fréquemment d'une part d'un syndrome de défaillance multiviscérale avec défaillance hémodynamique, rénale, pulmonaire et hématologique et d'autre part d'œdème cérébral, substratum physiopathologique de l'encéphalopathie (1). D'un point de vue thérapeutique, la transplantation hépatique (TH) a révolutionné la prise en charge de ces affections. On estime que la survie globale des formes graves d'IHA est passée de moins de 20 % entre 1973 et 1982 à presque 60 % entre 2003 et 2006 (2). La réanimation de cette pathologie comprend plusieurs aspects: diagnostic étiologique qui vise à reconnaître rapidement les étiologies imposant un traitement spécifique précoce et qui permet d'établir le pronostic naturel de la maladie, prise en charge symptomatique des défaillances d'organes et discussion sur l'indication de transplantation hépatique (TH). Les techniques de suppléance hépatique sont abordées dans un chapitre spécifique de cet ouvrage et ne seront pas traitées ici.

## Diagnostic étiologique et traitement spécifique

Le bilan à la recherche d'une cause d'insuffisance hépatique est orienté par la nécessité de reconnaître rapidement les étiologies disposant d'un traitement spécifique. L'anamnèse est fréquemment menée auprès des proches, l'examen clinique doit être conduit de façon scrupuleuse. Les causes des insuffisances hépatiques ont été revues récemment (3). L'intoxication au paracétamol et les hépatites virales constituent les causes les plus fréquentes d'IHA. Cependant, en Europe comme aux États-Unis, les étiologies virales ont été supplantées par l'intoxication au paracétamol qui est devenue la première cause d'IHA représentant 46 % des étiologies aux États-Unis et 61 % en Angleterre (3, 4). Les causes toxiques et médicamenteuses non-paracétamol représentent 13 % des étiologies aux États-Unis. Les formes d'origine indéterminée représentent finalement 14 à 43 % des IHA, constituant ainsi la seconde « cause » d'IHA. Les causes rares constituent au total 10 à 25 % des étiologies d'IHA. Il s'agit des hépatites virales E ou en rapport avec les virus Herpes (HSV1 et 2), parvovirus, VZV, de la dengue, la leptospirose, des causes non infectieuses: maladie de Wilson, syndrome de Budd-Chiari aigu, hépatite auto-immune, coup de chaleur, syndrome de Reye, HELLP syndrome, intoxication aux champignons (amanite phalloïde), infiltration néoplasique... L'hépatite herpétique est une affection rare correspondant à environ 1 % des étiologies d'IHA sévères admises en réanimation (5). Elle touche habituellement des patients au terrain immunodéprimé mais peut concerner des patients immunocompétents, notamment des femmes enceintes. Le tableau classique comprend des douleurs abdominales ou dorsales importantes, de la fièvre et frissons, des lésions cutanées vésiculeuses et une élévation importante des transaminases. Cependant, ces signes sont inconstants. La fièvre semble être le symptôme le plus constamment retrouvé, souvent supérieure à 38,5 °C suivie d'une élévation importante des transaminases. La leucopénie est inconstante et les lésions cutanées très fréquemment absentes. Le diagnostic positif sera affirmé par les résultats de la virémie en culture virale et surtout de la *real-time PCR*. Les sérologies sont peu informatives à la phase aiguë. Le pronostic reste très sévère. L'intoxication par l'amanite phalloïde est une des autres causes rares d'IHA (6). L'intoxication est marquée par une première phase de diarrhée cholériforme puis une seconde phase de toxicité hépatique avec une cytolyse hépatique majeure, une baisse des facteurs de coagulation et une insuffisance rénale fréquemment aggravée par le syndrome diarrhéique. La mortalité globale de ces intoxications est de 25 %. L'hépatite hypoxique peut générer une IHA que l'on peut voir se développer en réanimation. Elle peut être secondaire à toutes causes de bas débit hépatique (7). Elle se caractérise par des taux élevés de transaminases et surtout un contexte souvent évocateur. Elle s'intègre alors le plus souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale touchant entre autres le foie (7). Dans ce cadre, le pronostic est celui de l'état de choc. En effet, lorsqu'elle survient sur

foie antérieurement sain, l'IHA régresse constamment pour peu que le patient survive à son état de choc.

Les traitements étiologiques spécifiques sont peu nombreux (5). Lorsqu'ils existent, ils doivent néanmoins être débuté précocement. La N-acétyl-cystéine, précurseur du glutathion, doit être administrée le plus précocement possible par voie IV en cas de suspicion d'intoxication au paracétamol. Il est intéressant de noter que son administration dans des IHA non liées à une intoxication au paracétamol pourrait présenter un avantage en terme de survie en particulier dans les formes avec encéphalopathie peu sévère (8). Dans les formes sévères et fulminantes d'hépatites auto-immunes, la corticothérapie systémique n'a pas montré de bénéfice (9). Il n'existe pas de traitement spécifique des formes graves d'hépatites A, B ou E. Le traitement par D-pénicillamine est inefficace dans les formes fulminantes de maladie Wilson. Enfin, en cas de suspicion d'infection herpétique, le traitement par aciclovir doit être instauré avant confirmation virologique du diagnostic (10).

## Encéphalopathie, œdème cérébral et insuffisance hépatique aiguë

L'encéphalopathie hépatique désigne les complications neurologiques associées aux maladies hépatiques sévères. Les grades de l'encéphalopathie hépatique sont le ralentissement idéomoteur (grade 1), le *flapping* (grade 2), la confusion (grade 3) et le coma (grade 4). Il faut dissocier l'encéphalopathie chronique observée chez les patients porteurs d'hépatopathie chronique, fréquemment déclenchée par une complication de la cirrhose (infection du liquide d'ascite, hémorragie digestive, etc.) de l'encéphalopathie hépatique observée au cours de l'IHA. Dans la première situation, l'encéphalopathie est en rapport avec l'existence de shunts porto-systémiques, il n'existe pas d'œdème cérébral associé. Dans la seconde situation, l'encéphalopathie se traduit par une dégradation progressive de l'état de conscience allant jusqu'au coma, parfois accompagnée de crises convulsives. Il existe alors un œdème cérébral pouvant évoluer vers l'engagement et la mort cérébrale. Le risque d'œdème cérébral augmente avec la sévérité de l'encéphalopathie et la rapidité d'installation de l'IHA (11). Cette complication était classiquement la première cause de décès des patients en IHA en l'absence de transplantation (11).

## Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de cet œdème sont nombreux et encore partiellement élucidés (12). L'ammoniaque semble jouer un rôle central dans cette physiopathologie. L'ammoniaque circulante est issue de la circulation portale, produite du métabolisme de la glutamine au niveau de l'épithélium intestinale, de l'activité uréase de la flore intestinale et de la production rénale. Elle est excrétée par les reins,

utilisée pour la synthèse de glutamine musculaire et au niveau du foie pour la synthèse de l'urée. L'augmentation du taux circulant d'ammoniaque observée en cas d'IHA est responsable d'une accumulation de ce métabolite au niveau cérébral (12). L'ammoniaque perturbe alors de nombreux processus physiologiques. Elle altère de multiples neurotransmissions, telles que celles du système exciteur glutamatergique NMDA, du système sérotoninergique ou du système dopaminergique. Elle facilite la libération de glutamate intra-astrocytaire qui peut induire une neuromodulation, neurodégénérescence et apoptose neuronale. Ces phénomènes sont médiés par une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire. Les effets neurotoxiques de l'ammoniaque sont normalement limités par une détoxification du composant au niveau cérébral en particulier astrocytaire, notamment *via* l'incorporation de l'ammoniaque dans la synthèse d'acides aminés (glutamine). Ces processus sont néanmoins responsables d'un déséquilibre secondaire des processus biochimiques avec baisse du substrat (glutamate). De plus, les conséquences de l'ammoniaque sur le métabolisme oxydatif sont responsables d'une accumulation de lactate, d'une réduction d'activité du cycle de l'acide tricarboxylique, d'une protéolyse et d'une balance azotée cérébrale négative (12). Le gonflement astrocytaire est une autre des complications liées à l'ammoniaque; c'est un des mécanismes physiopathologiques majeurs de l'œdème cérébral. Il est en rapport avec l'accumulation intra-astrocytaire de glutamine qui génère un effet osmotique mais aussi une altération complexe du métabolisme oxydatif par dysfonction mitochondriale (12). Ceci a pu être mis en évidence à partir de données humaines issues de patients en IHA. L'hyperammoniémie peut aussi générer une production de radicaux libres et un stress oxydatif responsable de modifications biochimiques telles que nitrosylation enzymatique. L'induction de ce stress oxydatif par l'ammoniaque serait responsable d'une dysrégulation des aquaporines astrocytaires, qui favoriserait l'œdème astrocytaire.

Cet œdème cérébral s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin cérébral et une perte de l'autorégulation cérébrale (13, 14). L'hypertension intracrânienne (HTIC) est majorée par cette hyperhémie cérébrale. Cette hypertension va à son tour altérer le métabolisme oxydatif cérébral. L'adénosine est un des médiateurs pressentis pour son activité vasodilatatrice. Cette approche métabolique ouvre des pistes thérapeutiques: réduction de l'ammoniémie (modifications des apports d'acides aminés, etc.), réduction de l'excitotoxicité par augmentation du GMPc (inhibiteurs des phosphodiésterases comme le sildénafil, antioxydants). Enfin, il est intéressant de rappeler que la totalité de ces anomalies biochimiques est réversible avec la restauration d'une fonction hépatique satisfaisante que ce soit par récupération spontanée ou après TH.

## Monitoring cérébral

La fréquence de l'œdème cérébral et sa gravité ont rapidement fait évoquer la question du monitoring de la circulation cérébrale et/ou de la pression intracrânienne en cas d'IHA. Il s'agit d'un sujet qui fait l'objet d'une

controverse importante (11, 15). Les techniques invasives (capteur de pression intracrânienne sous-dural, intraparenchymateux) exposent à des risques de saignement intracérébral dont il n'est pas forcément évident d'établir la fréquence exacte et l'impact sur l'évolution des patients. Des incidences de complications variant entre 5 et 22 % ont été rapportées (16). Ces complications pourraient être responsables d'une mortalité de 3 % (17). Afin de limiter ce risque, la mise en place de ces capteurs nécessite la correction préalable de l'hémostase par des produits sanguins et/ou dérivés du sang. Il existe une grande hétérogénéité des pratiques dans ce domaine et tant le type de produit à utiliser que les objectifs thérapeutiques à atteindre restent à définir (18). Il est important de noter que ces thérapeutiques visant à corriger l'hémostase biologique rendent impossible le suivi de l'évolution naturelle des facteurs de coagulation qui représente pourtant un point fondamental dans le suivi évolutif de l'IHA (16). Comme dans d'autres pathologies cérébrales, aucune des techniques de monitoring par elle-même n'a démontré son intérêt en termes de survie à ce jour (11, 17). Pour tenter de s'affranchir des complications hémorragiques et améliorer le rapport risque/bénéfice du monitoring, des méthodes de monitoring non invasif de la pression de perfusion cérébrale ont été proposées. Il semble que l'analyse du signal de doppler artériel obtenu par le doppler transcrânien puisse prédire les modifications de pression intracrânienne ou de pression de perfusion cérébrale chez les patients en IHA (19). Cependant, la place des techniques non invasives comme le doppler transcrânien est à préciser (5, 15). Au final, en dépit du peu de données disponibles, il est intéressant de noter que le « US Acute liver Failure Study Group » recommande d'envisager la pose d'un capteur de pression intracrânienne chez tous les patients avec IHA et encéphalopathie sévère (15).

## Traitement de l'œdème cérébral

Les modalités de prise en charge de l'hypertension intracrânienne associée à l'IHA sont identiques à celles proposées dans la prise en charge des cérébro-lésés : surélévation de la tête à 30°, contrôle des agressions cérébrales secondaires, utilisation des agents osmotiques (mannitol, sérum salé hypertonique) et/ou hyperventilation en cas d'engorgement (15). Le thiopental, le propofol ont été proposés dans le traitement de l'HTIC réfractaire (20). De même, l'indométhacine a été utilisé dans ce contexte pour son action vasoconstrictrice (20). Il existe un rationnel expérimental suggérant que l'hypothermie entre 32 et 34 °C puisse être bénéfique dans le traitement de l'HTIC observée en cas d'IHA. Ainsi, l'hypothermie pourrait réduire l'ammoniémie et sa concentration cérébrale, réduire la protéolyse, prévenir l'accumulation du lactate ou du glutamate cérébral (21, 22). D'un point de vue clinique, des cas cliniques puis un essai comprenant 14 patients ont permis de suggérer que l'application d'une hypothermie entre 32 et 34 °C pouvait permettre d'obtenir le contrôle de la pression intracrânienne en cas d'HTIC réfractaire au traitement habituel (20, 22, 23). Cependant, il n'existe pas de données fortes permettant d'affirmer que l'hypothermie est associée à une amélioration de la survie en



l'absence d'effet secondaire (21). La conception d'un essai randomisé est en cours de réflexion (24). L'évaluation descriptive d'un protocole de prise en charge des patients souffrant d'IHA sévère basé sur les recommandations de l'US Study Group a été publiée récemment (16). Ce protocole comprenait la mise en place d'un capteur parenchymateux de pression intracrânienne et un algorithme thérapeutique, notamment des épisodes d'HTIC (pression intracrânienne supérieure à 20 mmHg pendant plus de 5 minutes) faisant appel au mannitol, penthotal et hypothermie entre autres (16). En dépit d'une gestion « énergique » de l'hémostase au moment de la pose du capteur (transfusion plaquettaire pour plaquettes > 100 g/L, facteur VII activé, PFC, desmopressine et cryoprécipité pour fibrinogène > 1 g/L), les auteurs décrivent 7 % de complications hémorragiques cérébrales; 90 % des patients ont présenté une HTIC; 95 % des épisodes d'HTIC ont répondu au traitement. Ce type d'article « pilote » non randomisé et purement descriptif traduit la nécessité théorique d'une évaluation prospective randomisée de cette stratégie thérapeutique multimodale et ceci en dépit de la relative rareté de la pathologie.

## Défaillances viscérales et insuffisance hépatique aiguë

### Défaillances hémodynamique et rénale

Lors de l'insuffisance hépatique aiguë, il existe une défaillance hémodynamique caractérisée par un syndrome hyperkinétique avec augmentation du débit cardiaque et baisse des résistances artérielles systémiques et de la PAM (25). En cas d'œdème cérébral, cette défaillance participe à la majoration de la pression intracrânienne (20). D'un point de vue physiopathologique, il existe une profonde vasodilatation qui ne serait pas médiée, du moins à la phase initiale par le NO (25). D'un point de vue thérapeutique, il n'existe pas d'étude ayant comparé les performances de différentes catécholamines. Au vu du profil hémodynamique, la noradrénaline semble néanmoins le traitement de choix. La terlipressine est fréquemment utilisée dans le traitement du syndrome hépatorénal. Dans une étude pilote, Jalan *et al.* avaient montré que l'administration d'un bolus de terlipressine chez des patients en IHA et encéphalopathie grade IV n'entraînait pas de modification de la pression artérielle moyenne mais une augmentation du débit sanguin cérébral et de la pression intracrânienne. Un autre travail a étudié les effets d'un bolus de terlipressine chez des patients en cours de traitement par noradrénaline (dix patients au total). Ce travail a retrouvé une augmentation de la pression de perfusion cérébrale sans modification de la pression intracrânienne et de la concentration cérébrale du lactate (microdialyse) (26). La place de ce traitement reste donc à évaluer.

L'insuffisance rénale aiguë est particulièrement fréquente lors de l'IHA, d'origine multifactorielle: hypovolémie, bas débit, toxique (1). Les nécroses tubulaires aiguës sont fréquentes. L'intoxication au paracétamol induit une insuffisance rénale par toxicité rénale du paracétamol (25). L'hémofiltration veino-veineuse continue est la technique d'épuration extrarénale habituellement utilisée, en particulier en cas d'hyperpression intracrânienne (23). Il semble qu'en cas d'IHA avec insuffisance rénale, la tolérance cérébrale (modification de pression intracrânienne et de la pression de perfusion cérébrale) ou hémodynamique des techniques continues soit en effet meilleure que celle des techniques intermittentes (23). On ne dispose pas de donnée sur l'intérêt éventuel de l'hémofiltration à haut volume en cas d'IHA.

L'hépatectomie totale avec anastomose porto-cave temporaire est parfois proposée chez les patients en IHA avec hypertension intracrânienne et défaillance multiviscérale. Le rationnel de ce traitement repose sur le concept de « foie toxique », situation où le foie nécrosé libère des substances responsables de la défaillance multiviscérale (20). Réalisée dans des situations exceptionnelles, des améliorations systémiques significatives ont été observées permettant d'attendre un greffon hépatique (27-29). La place de ce traitement d'exception et son rationnel restent à évaluer.

## Insuffisance hépatique aiguë et infections

L'IHA s'accompagne d'un taux d'infections bactériennes précoces particulièrement élevé de l'ordre de 40 à 80 % (25). Les infections sont pulmonaires, urinaires (15). La gravité de l'insuffisance hépatique et l'intensité du syndrome inflammatoire systémique sont des facteurs prédictifs de survenue de bactériémie en cas d'hépatite fulminante (30). En phase périopératoire, ces sepsis bactériens et fongiques constituent la première cause de mortalité postopératoire précoce (23, 31). Le sepsis est, de plus, responsable d'une aggravation de l'encéphalopathie (32). Enfin, l'existence d'un sepsis bactérien majore l'instabilité hémodynamique qui, à son tour, aggrave l'hyperpression intracrânienne. Il semble par ailleurs que l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique réduise significativement le taux d'infection (33). Pour ces raisons, toutes les recommandations concernant la prise en charge des patients en IHA comportent l'administration quasi systématique d'une antibiothérapie (5, 15, 23). Cependant, il n'existe aucune donnée ayant montré que l'administration systématique d'une antibiothérapie permette de réduire l'incidence de l'encéphalopathie et/ou de la mortalité de l'IHA (15). Cependant, les recommandations restent extrêmement larges en prônant une antibiothérapie probabiliste en cas d'écouvillons de surveillance positifs, en cas d'aggravation de l'encéphalopathie ou si l'encéphalopathie est sévère, ou en cas d'hypotension nécessitant des catécholamines ou en cas de syndrome inflammatoire systémique généralisée. De même, une antibiothérapie prophylactique et un traitement antifongique sont proposés dès que les patients sont inscrits sur liste de transplantation (15). On comprend bien que c'est la volonté de prévenir l'événement péjoratif qu'est la survenue d'une infection

chez un patient en IHA qui sous tend ces guidelines. Pourtant, cette attitude très libérale doit être évaluée en termes de bénéfice individuel pour le patient mais aussi en termes de risque individuel ou collectif, notamment en ce qui concerne le risque de sélection de germes multirésistants et l'aggravation globale des résistances bactériennes dans une unité. La comparaison d'une stratégie à la demande *vs* une stratégie d'antibiothérapie systématique semble donc nécessaire.

## Défaillance respiratoire

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, c'est la gravité de l'encéphalopathie, autrement dit l'altération de la vigilance, qui justifie le plus souvent le recours à la ventilation mécanique à la phase initiale. Le score de Glasgow est très peu utilisé dans ces circonstances et il n'existe pas de seuil établi justifiant l'intubation orotrachéale. Cependant, par analogie avec les traumatismes crâniens graves, il est probable qu'un score de Glasgow inférieur à 8 soit une indication de ventilation mécanique. L'existence de troubles de la vigilance expose les patients à un risque important de pneumopathie d'inhalation, ce qui explique que les infections pulmonaires soient la complication infectieuse la plus fréquemment retrouvée chez les patients en insuffisance hépatique sévère. Par la suite, les patients peuvent développer d'authentiques syndromes de détresse respiratoire aigu d'origine infectieuse ou inflammatoire dans le contexte de défaillance multiviscérale (15).

## Troubles de l'hémostase

Par définition, les patients en IHA souffrent de troubles de la coagulation. Il existe aussi une altération des fonctions plaquettaires et l'hypofibrinogénémie est fréquente par défaut de synthèse et augmentation du catabolisme (15). Cependant, le taux de saignement spontané de ces patients est extrêmement faible (15). Il est probable que les facteurs pro- et anticoagulants soient altérés de façon parallèle. Les dosages biologiques usuels de l'hémostase ne reflètent sans doute pas ces anomalies. En l'absence de geste invasif ou de saignement clinique significatif, ces anomalies biologiques ne doivent donc pas être corrigées. La seconde raison pour ne pas administrer de produits sanguins de façon systématique est de pouvoir continuer à apprécier l'évolution naturelle du TP et du facteur V qui sont deux facteurs indispensables à l'appréciation de l'évolution de la maladie.

## Aspects métaboliques

Lors de la réanimation de l'IHA, une grande attention doit être portée à la survenue d'hypoglycémie, d'hypophosphorémie. Comme pour tout patient cérébro-lésé, la natrémie doit être contrôlée très régulièrement en luttant contre l'hyponatrémie et en essayant d'éviter les variations brutales de cet électrolyte (5). L'alimentation entérale est parfaitement utilisable (34).

Comme dans le choc septique, une insuffisance surrénalienne relative est fréquemment retrouvée chez les patients en insuffisance hépatique aiguë. Une opothérapie par hémisuccinate d'hydrocortisone semble améliorer la réponse aux catécholamines chez ces patients, sans modification de la survie (35). La place de ce traitement en cas d'insuffisance hépatique aiguë n'est donc pas établie de façon formelle.

## Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est envisagée quand la régénération hépatique semble peu probable dans un délai compatible avec la survie. Ceci dépend en partie de l'étiologie de l'IHA. Ainsi, les IHA au paracétamol, en rapport avec une hépatite A ou secondaire à une hépatite hypoxique, évoluent le plus souvent spontanément favorablement (3). À l'opposé, seuls 20 % des IHA d'origine médicamenteuse, auto-immune ou indéterminée ont une évolution spontanée favorable (3). En cas d'IHA associée à un syndrome de défaillance multiviscérale, il peut être difficile de déterminer la séquence exacte de survenue des défaillances. S'agit-il d'une IHA responsable d'une multidéfaillance ou d'une multidéfaillance avec IHA ? Cette distinction est importante puisque que la TH est indiquée dans la première situation et contre-indiquée dans la seconde.

Le recours à la transplantation balance constamment entre une indication précoce qui vise à réduire la mortalité en liste d'attente et périopératoire mais qui expose à des transplantations « trop » précoces et une inscription plus tardive dans le cours d'évolution de la maladie qui comporte une majoration du risque de mortalité en liste d'attente et périopératoire mais qui permet d'éviter des transplantations inutiles. Les critères de transplantation devraient donc permettre de reconnaître avec une bonne sensibilité les patients dont l'état nécessitera la transplantation de ceux qui vont guérir spontanément. Plusieurs critères de transplantation ont été proposés (3). Les critères de Clichy retiennent l'existence d'un coma ou confusion associé à un facteur V < 20 % si âge < 30 ans ou < 30 % si âge > 30 ans. Ces critères reposent sur des données qui avaient montré que 90 % des patients présentant ces critères décédaient (36). Les critères du King's College en cas d'IHA en rapport avec une intoxication au paracétamol retiennent l'inscription si pH < 7,3 ou lactate > 3 mmol/L après remplissage ou si association de créatinine > 300 µmol/L, INR > 6,5 (T de Quick > 90 s) et encéphalopathie de grade ≥ 3 (25, 37). Cependant, une méta-analyse évaluant la capacité de ces critères isolément ou en association a montré qu'aucun n'était suffisamment sensible pour prédire la nécessité d'une TH après intoxication au paracétamol (38). Plusieurs autres critères ont été proposés comme le score MELD appliqué à l'IHA, l'ammoniémie artérielle, la caspase, l'Apache II (5). La recherche de critères pronostiques performants peut-être plus issus de données évolutives que de données statiques reste donc un sujet d'actualité. En pratique, les patients sont inscrits sur liste nationale en superurgence en s'aidant de ces critères. Une nouvelle évaluation de l'état clini-

que est indispensable au moment de l'acceptation du greffon afin de s'assurer d'une part qu'il n'existe pas de signe de reprise de la fonction hépatocellulaire et d'autre part que la gravité des défaillances multiviscérales associées à l'IHA n'a pas atteint un point de non retour. Pour certaines équipes, plus deux heures d'hypoperfusion cérébrale (pression de perfusion inférieure à 40 mmHg), une dose de noradrénaline supérieure à 1 µg/kg/min ou une  $\text{FiO}_2 > 60\%$  et une PEEP  $> 12 \text{ cmH}_2\text{O}$  sont des contre-indications relatives à réaliser une transplantation hépatique (1). Ce type de réflexion est particulièrement difficile car il n'existe pas à ce jour de critères formels de gravité permettant d'affirmer la futilité de la transplantation (39).

Les données du registre européen (ELTR) comprenant 76 797 transplantations réalisées chez 68 931 patients entre 1988 et 2007 montrent que la survie à 1 et 5 ans des patients transplantés pour IHA est de 69 et 63 % respectivement. Ces chiffres restent significativement inférieurs à ceux des patients transplantés pour cirrhose. Ceci s'explique par la gravité et l'intensité des défaillances viscérales pré-transplantation. Le pronostic d'un patient transplanté alors qu'il est sous ventilation mécanique, noradrénaline et hémofiltration continue, est bien sûr inférieur à celui d'un patient transplanté sans défaillance. Par ailleurs, on note, comme pour les autres indications, une amélioration constante de ce pronostic au fil du temps. Il existe un gain de survie à 2 ans de 20 % entre la période 1990-1994 et 2004-2007 (5). Il reste néanmoins que l'essentiel de la mortalité se situe en période postopératoire précoce en rapport avec des défaillances multiviscérales et/ou la survenue de complications cérébrales à type d'engagement. La nécessité d'un traitement vasopresseur avant la transplantation, un âge supérieur à 45 ans sont des facteurs prédictifs de mortalité après transplantation (40). Lorsque l'étiologie de l'IHA laisse présager d'une capacité de régénération hépatique du foie natif, la TH auxiliaire est une alternative intéressante à la TH foie entier. Il s'agit alors d'implanter un greffon après n'avoir réalisé qu'une hépatectomie partielle chez le receveur (41). Lorsque que le foie natif a régénéré, le greffon est « supprimé », le plus souvent en provoquant son involution par l'arrêt des traitements immunosuppresseurs.

## Conclusion

Le recours à la transplantation hépatique a transformé le pronostic de l'insuffisance hépatique aiguë. La réanimation de cette pathologie vise à assurer une prise en charge symptomatique des différentes défaillances d'organe associées. Cette réanimation vise soit à permettre d'attendre la récupération spontanée de la fonction hépatique, soit à amener le patient à la transplantation dans les meilleures conditions. La prise en charge de ces patients doit être assurée dans des centres spécialisés disposant d'une équipe multidisciplinaire comprenant hépatologue, anesthésiste-réanimateur et chirurgien transplantateur.

# Références

1. Kramer DJ, Canabal JM, Arasi LC (2008) Application of intensive care medicine principles in the management of the acute liver failure patient. *Liver Transpl* 14 (Suppl 2): S85-9
2. O'Grady JG (2008) Postoperative issues and outcome for acute liver failure. *Liver Transpl* 14 (Suppl 2): S97-101
3. Lee WM, Squires RH Jr., Nyberg SL *et al.* (2008) Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 47: 1401-15
4. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV *et al.* (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in The United States. *Ann Intern Med* 137: 947-54
5. Ichai P, Samuel D (2009) Liver transplantation for fulminant hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 33: 51-60
6. Escudie L, Francoz C, Vinel JP *et al.* (2007) Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 46: 466-73
7. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H *et al.* (2009) Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 35: 1397-405
8. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L *et al.* (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 137: 856-64
9. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C *et al.* (2007) Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 13: 996-1003
10. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebah M *et al.* (2005) Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl* 11: 1550-5
11. O'Grady JG (2008) Intracranial pressure and acute liver failure: a "finger on the pulse". *Liver Transpl* 14: 915-6
12. Bjerring PN, Eefsen M, Hansen BA, Larsen FS (2009) The brain in acute liver failure. A Tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 24: 5-14
13. Aggarwal S, Obrist W, Yonas H *et al.* (2005) Cerebral hemodynamic and metabolic profiles in fulminant hepatic failure: relationship to outcome. *Liver Transpl* 11: 1353-60
14. Strauss G, Hansen BA, Kirkegaard P *et al.* (1997) Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 25: 837-9
15. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T *et al.* (2007) Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. acute liver failure Study Group. *Crit Care Med* 35: 2498-508
16. Raschke RA, Curry SC, Rempe S *et al.* (2008) Results of a protocol for the management of patients with fulminant liver failure. *Crit Care Med* 36: 2244-8
17. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM *et al.* (2005) Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 11: 1581-9
18. Stevens RD, Merritt WT (2008) Rescuing the brain in acute liver failure. *Crit Care Med* 36: 2212-3
19. Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y *et al.* (2008) Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 14: 1048-57
20. Jalan R (2005) Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure. *Neurochem Int* 47: 78-83
21. Stravitz RT, Larsen FS (2009) Therapeutic Hypothermia For Acute Liver Failure. *Crit Care Med* 37: S258-64

22. Vaquero J, Rose C, Butterworth RF (2005) Keeping cool in acute liver failure: rationale for the use of mild hypothermia. *J Hepatol* 43: 1067-77
23. Jalan R (2005) Acute liver failure: current management and future prospects. *J Hepatol* 42 (Suppl): S115-23
24. Stravitz RT, Lee WM, Kramer AH *et al.* (2008) Therapeutic hypothermia for acute liver failure: toward a randomized, controlled trial in patients with advanced hepatic encephalopathy. *Neurocrit Care* 9: 90-6
25. Han MK, Hyzy R (2006) Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 34: S225-31
26. Eefsen M, Dethloff T, Frederiksen HJ *et al.* (2007) Comparison of terlipressin and noradrenalin on cerebral perfusion, intracranial pressure and cerebral extracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. *J Hepatol* 47: 381-6
27. Lodge JP, Dasgupta D, Prasad KR *et al.* (2008) Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg* 247: 238-49
28. Ferraz-Neto BH, Moraes-Junior JM, Hidalgo R *et al.* (2008) Total hepatectomy and liver transplantation as a two-stage procedure for toxic liver: case reports. *Transplant Proc* 40: 814-6
29. Detry O, De Roover A, Delwaide J *et al.* (2007) Prolonged anhepatic state after early liver graft removal. *Hepatogastroenterology* 54: 2109-12
30. Karvellas CJ, Pink F, Mcphail M *et al.* (2009) Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 35: 1390-6
31. Fishman JA (2007) Infection In Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 357: 2601-14
32. Vaquero J, Polson J, Chung C *et al.* (2003) Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 125: 755-64
33. Rolando N, Gimson A, Wade J *et al.* (1993) Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 17: 196-201
34. Plauth M, Cabre E, Riggio O *et al.* (2006) ESPEN Guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 25: 285-94
35. Harry R, Auzinger G, Wendon J (2003) The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 23: 71-7
36. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP (1986) Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 6: 97-106
37. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97: 439-45
38. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P (2003) Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 31: 299-305
39. Pacheco-Moreira LF, Balbi E, Enne M *et al.* (2007) Liver transplantation for acute liver failure: trying to define when transplantation is futile. *Transplant Proc* 39: 3178-81
40. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G *et al.* (2009) Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 50: 306-13
41. Belghiti J, Sommacale D, Dondero F *et al.* (2004) Auxiliary liver transplantation for acute liver failure. *HPB (Oxford)* 6: 83-7



# Systèmes d'assistance hépatique

C. Francoz et F. Durand

## Introduction

Le pronostic à court terme des insuffisances hépatiques aiguës graves, qu'elles surviennent chez des patients sans maladie du foie sous-jacente ou chez des patients cirrhotiques, est très mauvais avec le traitement médical seul et la transplantation hépatique demeure l'unique traitement permettant de corriger de façon efficace et durable les insuffisances hépatiques les plus sévères. La difficulté de trouver un organe compatible en urgence a conduit au développement de systèmes ayant comme objectif de pallier la fonction hépatique défaillante. L'objectif idéal serait de disposer d'un système permettant de remplacer les fonctions hépatiques dans leur ensemble, soit pour éviter la transplantation au cours des insuffisances hépatiques aiguës, soit pour revenir à un stade de maladie compensée au cours des insuffisances hépatiques survenant chez les patients ayant une cirrhose. Toutefois, la grande complexité de la physiologie hépatique et les difficultés à remplacer artificiellement les fonctions hépatiques comprenant les fonctions de synthèse, de transformation métabolique et d'excrétion du foie font qu'aucun système à l'heure actuelle ne permet de remplacer le foie défaillant au même titre que l'épuration extrarénale remplace dans sa totalité la fonction rénale. Deux types de moyens de suppléance artificielle du foie ont été testés. Le « foie bioartificiel » a pour but de remplacer les fonctions hépatiques dans leur totalité. Il consiste à mettre en contact, par le biais d'un système de circulation extracorporelle, le sang du patient et des hépatocytes en culture. Ce concept est séduisant, mais aucun de ces systèmes n'a jusqu'alors démontré une efficacité durable. Ces systèmes ont d'autre part l'inconvénient d'utiliser soit des hépatocytes animaux, exposant au risque de transmission de zoonoses, soit des hépatocytes humains immortalisés, exposant au risque de transmission d'une pathologie néoplasique. Le deuxième type de moyen de suppléance hépatique ne vise qu'à remplacer la fonction de



« détoxification » du foie. Il est en effet démontré qu'au cours de l'insuffisance hépatique, des substances toxiques, normalement métabolisées par le foie, tendent à s'accumuler dans l'organisme. Certaines de ces substances ont une toxicité reconnue ou potentielle au cours de l'insuffisance hépatique. Les premières études portant sur des techniques ne visant qu'à pallier la fonction d'épuration du foie ont évalué des systèmes d'épuration comparables à ceux qui sont employés en hémodialyse. Les essais réalisés dans les années 1980 ont montré que les systèmes d'épuration comportant des membranes semi-perméables et/ou des colonnes de charbon (qui ont la propriété d'adsorber certaines des molécules hypothétiquement impliquées dans l'encéphalopathie) ne permettaient qu'une amélioration transitoire de l'encéphalopathie, sans amélioration de la survie. Ces techniques ont été abandonnées (1). Au début des années 1990, une technique originale basée sur une épuration extracorporelle contre un dialysat enrichi en albumine (système Mars<sup>TM</sup>) a été développée (2). D'autres systèmes basés sur le même principe sont en cours de développement (3, 4) mais n'ont pas encore été bien étudiés et seuls les principes, les applications potentielles, les résultats et les limites du Mars<sup>TM</sup> sont développés ci-dessous.

## Principes généraux et objectifs des systèmes de suppléance hépatique

Mars<sup>TM</sup> est un système d'épuration extracorporelle associant un circuit d'épuration conventionnelle à un circuit d'épuration plus spécifique utilisant un dialysat enrichi en albumine. En ajoutant ce dernier, le système permet non seulement d'épurer les toxines hydrosolubles, mais également les toxines non hydrosolubles, liées à l'albumine (5). Au cours de l'insuffisance hépatique, il existe en effet une accumulation de toxines et de médiateurs non hydrosolubles qui ne sont pas (ou peu) épurés par les systèmes conventionnels.

### Circuit d'épuration extracorporelle

Le système est composé du moniteur Mars<sup>TM</sup> (fig. 1) qui fonctionne en dérivation d'un système d'épuration extrarénale conventionnelle (dialyse ou hémofiltration continue). Le système Mars<sup>TM</sup> est maintenant compatible avec la plupart des systèmes d'hémofiltration continue ou d'hémodialyse discontinue. L'ensemble du système est constitué de trois circuits : (a) un circuit sanguin extracorporel ou « circuit sang », (b) un « circuit albumine », (c) un « circuit dialysat » (fig. 2). L'accès vasculaire est comparable à celui d'un accès pour une épuration standard, c'est-à-dire un cathéter veineux à double courant. Une circulation sanguine extracorporelle est établie en utilisant la pompe à sang de l'appareil d'épuration extrarénale. Le sang traverse les capillaires de la membrane MarsFlux<sup>TM</sup>. Il s'agit d'une membrane semi-perméable synthétique (polysulfone) laissant passer les substances dont le poids moléculaire est

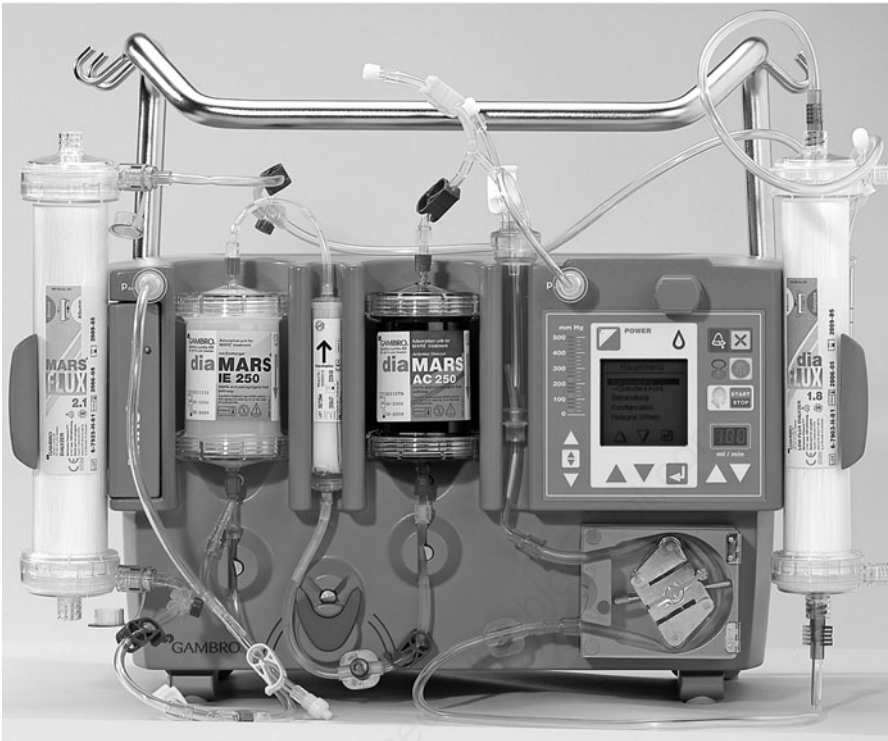


Fig. 1 – Moniteur Mars™.

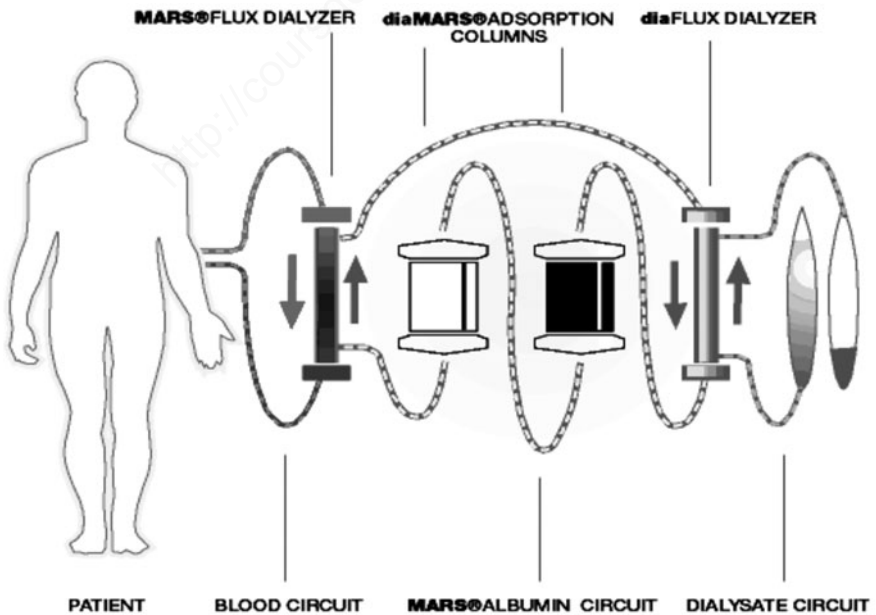


Fig. 2 – Différents circuits du système Mars™.

inférieur à 50 kDa (fig. 3). De l'autre côté de cette membrane, circule en sens inverse du sang du patient un dialysat enrichi avec de l'albumine à 20 % (albumine humaine). La concentration élevée en albumine de ce dialysat (15 % environ) est à l'origine d'un passage à travers la membrane MarsFlux™ des toxines liées à l'albumine dans le sang du patient vers le dialysat enrichi en albumine. Des substances hydrosolubles, de faible poids moléculaire, passent également dans le dialysat. L'albumine du dialysat, ainsi chargée en toxines, subit ensuite un traitement qui permet l'élimination des toxines en passant successivement sur une colonne d'absorption par charbon actif et sur une résine d'absorption des toxines par échanges d'ions. L'albumine du dialysat est ainsi régénérée et peut ensuite recirculer et se charger à nouveau de toxines au niveau de la membrane MarsFlux™. Le circuit albumine fonctionne en circuit fermé. Le troisième circuit (circuit dialysat) complète le système. Il s'agit d'un système d'épuration extrarénale conventionnel (hémodialyse ou hémofiltration), branché en dérivation du circuit albumine. Ce système permet une épuration complémentaire des substances hydrosolubles du sang du patient. Une anticoagulation du circuit sanguin est fortement recommandée afin d'éviter les thromboses au niveau de la membrane d'épuration.

## Features:

- Not permeable to proteins and substances >50 kDa
- Biocompatible
- Transfer of hydrosoluble and protein bound substances

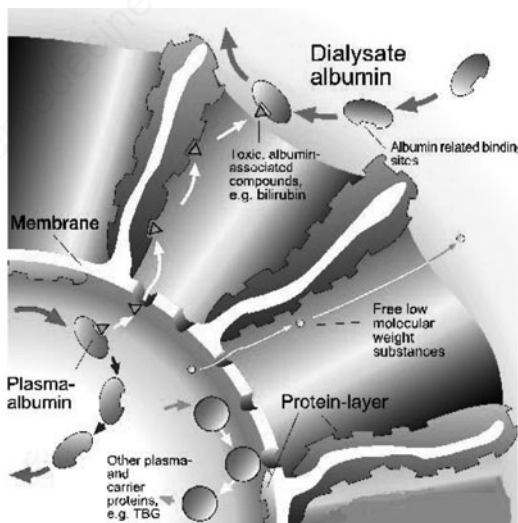


**Fig. 3** – Principe du transport des toxines à travers la membrane Mars Flux™ de l'albumine du circuit sang à l'albumine contenu dans le circuit dialysat.

## Substances épurées

Les substances épurées par le système Mars™ sont des substances de faible poids moléculaire (< 50-60 kDa), liées à l'albumine (*via* la membrane spécifique) ou hydrosolubles (*via* la membrane d'épuration conventionnelle). Le tableau I

résume les principales substances épurées et potentiellement impliquées dans la physiopathologie de l'insuffisance hépatique. Il faut toutefois noter qu'aucune étude n'a comparé les capacités d'épuration du système Mars<sup>TM</sup> à celles de systèmes d'épuration conventionnelle. De plus, la nature des toxines non hydrosolubles impliquées dans les complications de l'insuffisance hépatique (encéphalopathie, œdème cérébral au cours de l'insuffisance hépatique aiguë, syndrome hépatorénal et instabilité hémodynamique) n'est pas connue avec précision.

**Tableau I** – Molécules accumulées au cours de l'insuffisance hépatique et impliquée dans ses manifestations.

| Molécules hydrosolubles | Molécules non hydrosolubles, liées à l'albumine plasmatique                      |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Créatinine              | Bilirubine                                                                       |
| Urée                    | Acides biliaires                                                                 |
| Ammoniac                | Tryptophane                                                                      |
| Lactates                | Acides gras à chaîne moyenne et à chaîne légère                                  |
|                         | Acides aminés aromatiques                                                        |
|                         | Mercaptans                                                                       |
|                         | Cytokines pro-inflammatoires<br>(TNF $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$ ) |
|                         | Benzodiazépines endogènes                                                        |
|                         | Monoxyde d'azote                                                                 |

## Tolérance

L'expérience passée montre que, chez les patients cirrhotiques, l'hémodialyse intermittente s'accompagne fréquemment d'épisodes d'hypotension qui peuvent être responsables d'une ischémie hépatique et d'une réduction de la perfusion rénale, induisant ainsi un cercle vicieux. Plusieurs travaux ont montré qu'à l'inverse de la tolérance circulatoire de l'hémodialyse intermittente, la tolérance hémodynamique du système Mars<sup>TM</sup> était bonne chez ces patients (6, 7). La tolérance hémodynamique est également bonne chez les sujets ayant une insuffisance hépatique aiguë.

Comme tout système comportant une circulation extracorporelle, le système Mars<sup>TM</sup> expose au risque de troubles de l'hémostase (thrombopénie, diminution des facteurs de coagulation et du fibrinogène, coagulation intravasculaire disséminée). Une baisse de l'hématocrite, nécessitant l'administration de produits sanguins, est relativement fréquente, de l'ordre de 10 à 40 % (8, 9). Elle peut conduire à l'arrêt prématuré des séances d'épuration. Lorsque les troubles de l'hémostase sont majeurs avant le début de la séance, la réalisation de celle-ci sans avoir recours à une anticoagulation du circuit peut réduire le risque de complication hémorragique.

## Applications cliniques et résultats du système Mars<sup>TM</sup>

### Insuffisance hépatique aiguë

#### *Objectifs du système Mars<sup>TM</sup> au cours des insuffisances hépatiques aiguës*

L'insuffisance hépatique aiguë résulte d'une altération rapide et majeure des différentes fonctions du foie, installée dans un intervalle de temps court, variant de quelques jours à quelques semaines. Les manifestations de l'insuffisance hépatique aiguë associent des manifestations directement liées aux lésions hépatiques et des manifestations traduisant le dysfonctionnement d'autres organes. Il s'agit essentiellement de manifestations neurologiques (encéphalopathie métabolique, hypertension intracrânienne et œdème cérébral engageant à court terme, le pronostic vital), de manifestations cardio-circulatoires (vasoplégie, syndrome d'hypercinésie circulatoire et défaillance hémodynamique) et rénale. La transplantation hépatique en urgence représente le seul traitement efficace et durable de des formes les plus graves d'insuffisance hépatique. Le délai nécessaire à l'obtention d'un greffon compatible (dépassant parfois 48 heures), le recours à une chirurgie lourde et la nécessité d'utiliser une immunosuppression à vie après transplantation ont incité des équipes à utiliser le système Mars<sup>TM</sup> dans ces situations. Les objectifs théoriques du Mars<sup>TM</sup> sont alors de réduire le risque de décès pendant la période d'attente d'un donneur (principalement du fait de l'œdème cérébral), d'optimiser le malade pour la transplantation en urgence en stabilisant l'hémodynamique et de façon plus hypothétique, de favoriser la régénération hépatique et la guérison spontanée, permettant ainsi de surseoir à la transplantation.

### **Résultats**

#### *Encéphalopathie et œdème cérébral*

Les données dans la littérature concernant l'intérêt du système Mars<sup>TM</sup> au cours des manifestations neurologiques associées à l'insuffisance hépatique aiguë sont peu nombreuses. Certaines études ont montré que le système Mars<sup>TM</sup> pouvait avoir un effet bénéfique sur les troubles neurologiques avec une amélioration de la vigilance et du score de Glasgow (9, 10). Un effet bénéfique sur l'œdème cérébral avec une diminution de la pression intracrânienne a été également suggéré (11). Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés par d'autres et des études supplémentaires sont nécessaires.

### *Anomalies circulatoires*

Les techniques de dialyse conventionnelle intermittente sont généralement mal tolérées sur le plan circulatoire chez les patients ayant une insuffisance hépatique aiguë, avec de fréquents épisodes d'hypotension. Deux études ont montré que le système Mars<sup>TM</sup>, à l'inverse, permettait d'améliorer le syndrome hyperkinétique associé à l'insuffisance hépatique aiguë en augmentant les résistances vasculaires systémiques et en diminuant le débit cardiaque (12, 13). Les données concernant l'effet sur la pression artérielle sont contradictoires, mais il est démontré que le système Mars<sup>TM</sup> ne provoque pas de diminution de la pression artérielle moyenne. À distance de la séance, l'effet bénéfique de l'épuration sur l'hémodynamique disparaît.

### *Survie*

Il n'existe pas dans la littérature d'études contrôlées comportant des effectifs suffisants pour conclure que le système Mars<sup>TM</sup> améliore l'accès à la transplantation ou améliore les chances de guérison spontanée. Une étude française récente comparant une série de 15 patients traités par Mars<sup>TM</sup> à une série historique de patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë et ayant reçu un traitement conventionnel a suggéré que le traitement par Mars<sup>TM</sup> est associé à une augmentation significative du taux de guérison spontanée (sans transplantation) (11). Ces résultats doivent toutefois être confirmés par d'autres études.

## **Résultats au cours d'insuffisances hépatiques aiguës de cause particulière**

L'intoxication par l'amanite phalloïde se manifeste par une insuffisance hépatique aiguë qui peut, en l'absence de transplantation hépatique, conduire au décès dans 20 à 30 % des cas. La toxicité hépatique est liée à l'ingestion d'amatoxine qui constitue la principale toxine de l'amanite phalloïde. L'effet bénéfique du système Mars<sup>TM</sup>, en particulier chez des enfants, a été suggéré (14, 15). Ces résultats doivent cependant être interprétés avec certaines réserves. Premièrement, des séries historiques montrent que 70 à 80 % des malades guérissent spontanément, sans transplantation mais aussi sans dialyse à l'albumine (16). Deuxièmement, l'amatoxine après son absorption est très rapidement fixée aux tissus. Les concentrations d'amatoxine circulante sont très faibles, son épuration aurait *a priori* peu d'impact sur la toxicité tissulaire. Aucune donnée dans la littérature ne permet de recommander l'utilisation du système Mars<sup>TM</sup> au cours des ischémies hépatiques aiguës, conséquence le plus souvent d'un état de choc ou d'une instabilité hémodynamique. Le pronostic est lié à la maladie à l'origine de l'ischémie hépatique et l'insuffisance hépatique

aiguë guérit le plus souvent spontanément lorsque l'instabilité hémodynamique est corrigée.

## **Cirrhose décompensée**

### ***Objectifs du système Mars™ au cours des complications graves de la cirrhose***

Les complications graves de la cirrhose (hémorragies digestives, infection du liquide d'ascite, pneumopathie, septicémie, syndrome hépatorénal) aboutissent fréquemment et rapidement à l'installation d'une défaillance multiviscérale. Ces complications aiguës des cirrhoses induisent en effet un cercle vicieux au cours duquel les complications aggravent l'insuffisance hépatique et la sévérité de l'insuffisance hépatique induit et/ou entretient la défaillance multiviscérale. Le seul moyen radical de sortir de ce cercle vicieux est la transplantation hépatique qui offre de bons résultats, avec une espérance de vie 5 ans après transplantation de l'ordre de 70 à 80 %. Le manque de donneurs représente la principale limite. Les délais d'obtention d'un greffon (parfois plusieurs mois) sont inconciliables avec la rapidité d'évolution des défaillances multiviscérales observées au stade terminal de la cirrhose, avec une espérance de vie de l'ordre de quelques jours à quelques semaines. De plus, même si un greffon peut être obtenu dans des délais brefs, l'existence d'une défaillance multiviscérale, surajoutée à une maladie chronique du foie, constitue un facteur de risque opératoire majeur. En pratique, une transplantation hépatique de « sauvetage » peut rarement être envisagée dans ce contexte. Un objectif du système Mars™ (comme pour tout autre support artificiel du foie) serait de favoriser la résolution de la défaillance multiviscérale.

### ***Encéphalopathie***

L'encéphalopathie est une complication fréquente de la cirrhose. Elle peut être spontanée. Toutefois, elle accompagne le plus souvent une autre complication de la cirrhose (hémorragie digestive, infection du liquide d'ascite, septicémie). Même si le traitement par le système Mars™ s'accompagne parfois d'une amélioration neurologique significative, l'amélioration n'est pas durable (17). En termes pronostiques, l'intérêt du système Mars™ par rapport aux mesures conventionnelles pour la prise en charge de l'encéphalopathie est incertain. Le pronostic de la cirrhose est plus fortement lié aux complications qui ont induit l'encéphalopathie qu'à l'encéphalopathie elle-même.



## **Syndrome hépatorénal**

Le syndrome hépatorénal est une complication particulièrement grave de la cirrhose, qui survient chez des patients ayant une insuffisance hépatique avancée. L'utilisation de la vasopressine et de ses analogues représente un progrès important au cours de ces dernières années (18) mais le pronostic de ces patients reste mauvais et la transplantation hépatique représente le meilleur traitement. Une étude randomisée portant sur un petit nombre de patients a montré que le système Mars<sup>TM</sup> avait un impact bénéfique en comparaison du traitement conventionnel (comprenant une épuration extrarénale conventionnelle) (19). Il faut toutefois souligner le fait que la mortalité dans le groupe traité par Mars<sup>TM</sup> reste très élevée (62,5 % à 7 jours, 75 % à 30 jours) et que l'espérance de vie moyenne est de 25 jours. En pratique, le système Mars<sup>TM</sup> n'apporte de bénéfice durable que si, parallèlement, il existe une perspective de transplantation à court terme. En l'absence de possibilité de transplantation, le système Mars<sup>TM</sup> ne peut être recommandé comme traitement systématique du syndrome hépatorénal.

## **Hépatite alcoolique grave**

Certaines hépatites alcooliques graves ont une évolution défavorable malgré l'arrêt de l'alcool et l'administration de corticoïdes. Lorsque s'installe un syndrome de défaillance multiviscérale, la mortalité est de l'ordre de 80 à 100 %. Au cours de l'hépatite alcoolique aiguë, il existe une production très importante de cytokines pro-inflammatoires dont on peut supposer qu'elles ont une influence délétère. À cause de ses propriétés de détoxification, le système Mars<sup>TM</sup> a été testé dans cette indication. Une équipe a montré que le système Mars<sup>TM</sup> permettait de diminuer significativement l'hypertension portale chez ces patients sans que l'amélioration de l'hémodynamique hépatique ait un impact bénéfique sur la survie (20). D'autres auteurs ont montré que le système Mars<sup>TM</sup> permettait de diminuer les taux sériques de bilirubine, de créatinine, d'augmenter les facteurs de la coagulation et d'améliorer l'encéphalopathie. Il a de plus été suggéré dans cette étude que le système Mars<sup>TM</sup> pourrait améliorer le pronostic de ces patients avec une survie à 3 mois de l'ordre de 50 % comparé à une survie aux environs de 20 % en utilisant des mesures de réanimation conventionnelle (21). L'interprétation de ces résultats doit toutefois rester prudente. Il s'agit en effet d'une étude non contrôlée, comportant un petit nombre de sujets, et d'autres études sont nécessaires. Ce traitement pourrait à l'avenir avoir une place dans la prise en charge de ces patients s'il existe à moyen terme un projet de transplantation hépatique.



## Autres indications

### *Insuffisance hépatique après hépatectomie étendue*

Les progrès réalisés dans la chirurgie hépatique ont conduit à réaliser des hépatectomies de plus en plus larges pour des tumeurs malignes du foie (carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, métastases hépatiques). On estime toutefois qu'une amputation de parenchyme hépatique sain au-delà de 70 % expose au risque de développer une insuffisance hépatique aiguë après la chirurgie. En cas de parenchyme hépatique pathologique (stéatose, fibrose, cirrhose), la quantité de parenchyme restant nécessaire à une reprise de la fonction hépatique est plus importante. L'insuffisance hépatique postopératoire est liée au volume insuffisant de parenchyme hépatique restant et/ou à une capacité de régénération limitée. Le premier objectif du système Mars<sup>TM</sup> dans cette indication est d'éviter l'installation d'une défaillance multiviscérale, habituellement fatale. Lorsqu'au terme de quelques jours, cet objectif ne peut être atteint et qu'il n'existe pas de contre-indication carcinologique à une transplantation hépatique (ce qui est rare), le deuxième objectif du système Mars<sup>TM</sup> est de conduire les patients à une transplantation « de sauvetage » dans les meilleures conditions. Les résultats sont toutefois décevants et il n'existe aucun argument pour penser que le système Mars<sup>TM</sup> apporte un bénéfice significatif dans cette situation.

### *Suites de transplantation hépatique*

Dans les suites immédiates de la transplantation hépatique, une insuffisance hépatique aiguë peut survenir, soit parce que le greffon ne fonctionne pas (« primary non function » ou « non fonction primaire »), soit parce que son volume est insuffisant par rapport au poids du receveur (« small for-size graft »). En cas de « non-fonction primaire », le traitement consiste en une retransplantation en urgence. Lorsque la reprise fonctionnelle du greffon est lente, il existe un risque important de survenue de complications sévères, infectieuses en particulier, pouvant conduire au décès du patient. Dans ce cas, une retransplantation en urgence doit également être envisagée. Des auteurs ont montré que, dans ce cas, le système Mars<sup>TM</sup> s'accompagnait d'une diminution significative de la bilirubinémie et de la créatininémie, ce qui n'est pas surprenant (22). Aucun bénéfice sur la survie n'est toutefois démontré et dans l'état actuel des connaissances, il est impossible de conclure que le système Mars<sup>TM</sup> a un intérêt dans cette indication.

### *Prurit réfractaire*

Certaines maladies cholestatiques s'accompagnent d'un prurit féroce, rebelle aux traitements médicamenteux. En dehors de la gêne fonctionnelle qu'il occasionne, le prurit peut s'accompagner de troubles du sommeil, d'asthénie

et d'anorexie à l'origine chez certains patients d'une altération rapide de l'état général. La physiopathologie du prurit dans ce contexte n'est pas entièrement connue mais pourrait être liée à l'accumulation de substances non épurées par le foie (substances opioïdes), induisant un prurit au niveau central plutôt que périphérique (23). Le système Mars<sup>TM</sup> a été utilisé pour traiter un prurit invalidant chez des patients atteints de cirrhose biliaire primitive, d'hépatite médicamenteuse cholestatique, d'hépatite C ou de cholangite diffuse (23, 24). Les résultats du système Mars<sup>TM</sup> dans cette indication peuvent être spectaculaires. Certains malades ont une amélioration importante, voire une disparition complète du prurit après deux à trois séances consécutives, alors que tous les traitements pharmacologiques étaient inefficaces. L'effet peut durer plusieurs semaines après les séances (de 4 à 12 semaines en moyenne) et ces séances peuvent être répétées lors de la réapparition des symptômes (25). Il est important de noter qu'aucune étude n'a rapporté de complication liée à la technique.

### ***Intoxications médicamenteuses***

Plusieurs cas de traitement d'intoxication à la phénytoïne par le système Mars<sup>TM</sup> ont été rapportés (26, 27). D'autres intoxications liées à la prise de substances fortement liées à l'albumine (vérapamil, diltiazem), pour lesquelles un antagoniste spécifique n'est pas disponible, pourraient être traitées efficacement par le système Mars<sup>TM</sup> et des études sont en cours.

## **Aspects pratiques et coût**

Alors que les nouveaux systèmes d'épuration rénale sont d'utilisation aisée et de mise en action rapide, la mise en place d'un traitement par le système Mars<sup>TM</sup> nécessite au minimum 1 h 45 à 2 heures pour un personnel entraîné. Les circuits sont plus complexes que ceux des systèmes d'hémofiltration actuels. La constitution du dialysat enrichi en albumine et l'amorçage nécessitent des procédures relativement lentes. En outre, le coût de chaque séance reste élevé, de l'ordre de 2 500 euros, ce qui en limite évidemment l'utilisation.

## **Conclusion et perspectives**

L'épuration extrahépatique utilisant le système Mars<sup>TM</sup> a été testée pour différentes indications qui, pour la plupart, sont associées à une mortalité élevée (tableau II). Pour ces indications, un gain significatif en termes de survie est le critère de jugement principal. Malheureusement, jusqu'à présent, aucune des études ne comporte des effectifs suffisants pour porter des conclusions solides sur l'amélioration de la survie. Cependant, même si un gain de survie n'a pas été

clairement démontré, plusieurs études suggèrent fortement une supériorité de la dialyse à l'albumine pour corriger certaines des complications de l'insuffisance hépatique. Le traitement du prurit des cholestases reste l'indication pour laquelle les résultats sont les plus objectifs et les plus encourageants. Globalement, même si le bénéfice n'a pas été clairement mesuré, la dialyse à l'albumine a une place indiscutable dans certaines indications ciblées. La bonne tolérance également est un argument fort pour utiliser cette technique chez des malades atteints d'insuffisance hépatique grave, aiguë ou chronique. Une simplification technologique et une réduction des coûts sont des conditions indispensables à l'expansion des indications et à une meilleure validation. Les résultats des systèmes d'épuration extrahépatiques concurrents tels que Prometheus ou la dialyse par simple passage d'albumine (SPAD) sont en attente.

**Tableau II** – Propositions d'indications de suppléance par le système Mars™.

| Contexte                                                   | Indication             |
|------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b><i>Insuffisance hépatique aiguë</i></b>                 |                        |
| Sans encéphalopathie                                       | Pas d'indication       |
| Encéphalopathie sans signes d'hypertension intracrânienne  | Indication discutable  |
| Hypertension intracrânienne patente                        | Indication raisonnable |
| <b><i>Complications graves des cirrhoses</i></b>           |                        |
| Encéphalopathie isolée                                     | Indication discutable  |
| Syndrome hépatorénal                                       | Indication discutable  |
| Hépatite alcoolique grave                                  | Indication discutable  |
| Défaillance multiviscérale avec perspective de TH* urgente | Indication raisonnable |
| <b><i>Insuffisance hépatique post-hépatectomie</i></b>     |                        |
| Cirrhose et contre-indication à la TH*                     | Indication discutable  |
| Cirrhose et indication potentielle de TH*                  | Indication raisonnable |
| Pas de cirrhose                                            | Indication discutable  |
| <b><i>Insuffisance hépatique post-TH*</i></b>              |                        |
| Re-TH* en urgence possible                                 | Indication raisonnable |
| Re-TH* en urgence impossible                               | Indication discutable  |
| <b><i>Prurit réfractaire</i></b>                           | Indication raisonnable |

\*TH: transplantation hépatique

## Références

1. Van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA *et al.* (2004) Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg* 240: 216-30
2. Stange J, Ramlow W, Mitzner S *et al.* (1993) Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 17: 809-13

3. Krisper P, Stauber RE (2007) Technology insight: artificial extracorporeal liver support--how does Prometheus compare with Mars? *Nat Clin Pract Nephrol* 3: 267-76
4. Sauer IM, Goetz M, Steffen I *et al.* (2004) In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (Mars) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology* 39: 1408-14
5. Stange J, Mitzner S, Ramlow W *et al.* (1993) A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *Asaio J* 39: M621-5
6. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA *et al.* (2003) Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 9: 290-7
7. Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O *et al.* (2001) Role of the molecular adsorbent recycling system (Mars) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 29: 1332-6
8. Hetz H, Faybik P, Berlakovich G *et al.* (2006) Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: a pilot study. *Liver Transpl* 12: 1357-64
9. Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA *et al.* (2006) Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care* 10: R24
10. Awad SS, Swaniker F, Magee J *et al.* (2001) Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 130: 354-62
11. Camus C, Lavoue S, Gacouin A *et al.* (2006) Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 32: 1817-25
12. Ben Abraham R, Szold O, Merhav H *et al.* (2001) Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients. *Transplant Proc* 33: 2897-9
13. Lai WK, Haydon G, Mutimer D *et al.* (2005) The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 31: 1544-9
14. Rubik J, Pietraszek-Jezienska E, Kaminski A *et al.* (2004) Successful treatment of a child with fulminant liver failure and coma caused by *Amanita phalloides* intoxication with albumin dialysis without liver transplantation. *Pediatr Transplant* 8: 295-300
15. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P *et al.* (2003) Successful use of Molecular Adsorbent Regenerating System (Mars) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion. *Liver Int* 23 (Suppl 3): 21-7
16. Escudie L, Francoz C, Vinel JP *et al.* (2007) *Amanita phalloides* poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 46: 466-73
17. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr. *et al.* (2007) Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 46: 1853-62
18. Mitzner SR, Stange J, Klammt S *et al.* (2000) Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis Mars: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6: 277-86
19. Jalan R, Sen S, Steiner C *et al.* (2003) Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 38: 24-31
20. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM *et al.* (2005) Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 43: 142-8
21. Heemann U, Treichel U, Look J *et al.* (2002) Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 36: 949-58
22. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R *et al.* (2002) Mars (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 22 (Suppl 2): 43-7

23. Bellmann R, Graziadei IW, Feistritzer C *et al.* (2004) Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl* 10: 107-14
24. Montero JL, Pozo JC, Barrera P *et al.* (2006) Treatment of refractory cholestatic pruritus with molecular adsorbent recirculating system (Mars). *Transplant Proc* 38: 2511-3
25. Francoz C, Sobesky R, Paugam-Burtz C *et al.* (2007) Albumin dialysis using Mars: an effective treatment for patients with diffuse cholangitis and refractory pruritus while awaiting for retransplantation [Abstract]. *Liver Transplantation* 12: S163
26. Sen S, Ratnaraj N, Davies NA *et al.* (2003) Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (Mars). *Epilepsia* 44: 265-7
27. De Schoenmakere G, De Waele J, Terryn W *et al.* (2005) Phenytoin intoxication in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 45: 189-92

# **RÉANIMATION MÉTABOLIQUE CÉRÉBRALE**

<http://coursdemedecine.com>

# Métabolisme et fonctions cérébrales

N. Bruder, L. Velly et E. Cantais

## Relations métabolisme débit sanguin cérébral chez le sujet sain

### Métabolisme cérébral

Le cerveau est un organe dont le métabolisme est extrêmement actif. Le poids d'un cerveau adulte est compris entre 1 400 et 1 600 g, c'est-à-dire environ 2 % du poids du corps, mais consomme 20 % de l'oxygène de l'organisme et 25 % du glucose d'un sujet au repos ( $31 \text{ mmol} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). En l'absence de jeûne prolongé, le glucose est la seule source d'énergie du cerveau. Sa consommation d'oxygène ( $\text{CMRO}_2$ ) est comprise entre 3 et  $5 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Pour comprendre comment le cerveau ajuste le débit sanguin cérébral (DSC) et la consommation en glucose, il est important de comprendre comment celui-ci est utilisé. Pellerin et Magistretti ont été les premiers à décrire le rôle fondamental des astrocytes dans le couplage entre l'activité neuronale et la consommation de glucose (fig. 1). Le glutamate, principal neuromédiateur exciteur du cerveau, libéré dans la fente synaptique après avoir stimulé les récepteurs post-synaptiques, est recapté au niveau des astrocytes par des transporteurs électrogéniques de haute affinité (*excitatory amino acid transporter*, EAAT). Il s'agit d'un double co-transport glutamate/ $\text{H}^+$  et glutamate/2 ou 3  $\text{Na}^+$  associé à une sortie de  $\text{K}^+$ . Il en résulte au niveau astrocytaire une augmentation de la concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$ . Ceci stimule la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dépendante et active la glycolyse. Le lactate ainsi produit est capté par les neurones pour servir de substrat énergétique. Ce mécanisme permet une production très

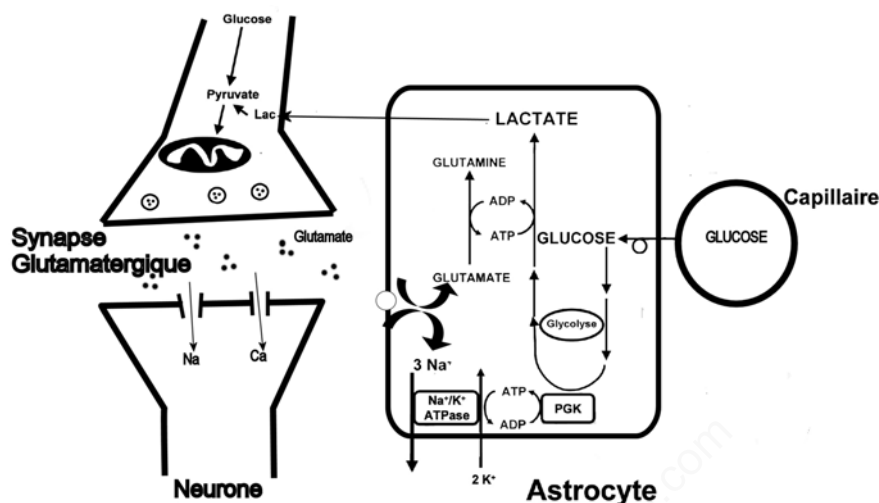


**Fig. 1** – Représentation schématique du mécanisme d'induction de la glycolyse par le glutamate lors d'une activation synaptique physiologique. Au niveau de la synapse glutamatergique, le glutamate libéré entraîne une dépolarisation post-synaptique en activant différents récepteurs spécifiques. Afin d'assurer le caractère phasique de la réponse excitatrice, le glutamate est ensuite recapté par des transporteurs de haute affinité principalement astrocytaires. Le glutamate est alors cotransporté avec du  $\text{Na}^+$ . Ce cotransport a pour conséquence une augmentation des concentrations intracellulaires de  $\text{Na}^+$ , précédant l'activation de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase-dépendante. Cette pompe est alimentée en ATP par une enzyme glycolytique membranaire, la phosphoglycérate kinase (PGK), qui active la glycolyse, *i.e.* l'utilisation de glucose et la production de lactate au niveau astrocytaire. Le lactate, une fois libéré, peut être capté par les neurones afin d'être utilisé comme substrat énergétique. D'après Pellerin et Magistretti (1, 2).

rapide d'énergie lors de l'activation neuronale (1, 2). À l'état basal, le lactate systémique ne représente que 8 % de la dépense énergétique cérébrale. Mais dans des conditions d'augmentation de la concentration artérielle de lactates, notamment au cours de l'exercice, le lactate peut contribuer entre 20 et 25 % au métabolisme énergétique cérébral (3).

L'absence de variation importante du métabolisme cérébral lors de diverses activités mentales peut paraître étonnante. En réalité, le niveau métabolique nécessaire à l'activation cérébrale obéit à un phénomène de tout ou rien. Il est bien sûr possible de diminuer le métabolisme cérébral en mettant le cerveau « au repos » par exemple grâce à l'anesthésie. Cependant, le niveau métabolique nécessaire à une activité est le même, quel que soit le niveau de base pris comme référence (4). Ceci permet de comprendre la stabilité de la consommation énergétique cérébrale. Si par exemple, dans une région du cerveau, l'augmentation relative de la  $\text{CMRO}_2$  est de 1 % pour une tâche et de 2 % pour une autre, il serait erroné de conclure que la seconde tâche nécessite deux fois plus d'énergie. Étant donné qu'approximativement 75 % de la  $\text{CMRO}_2$  sont liés au fonctionnement neuronal, il faudrait conclure que la demande métabolique augmente de 76 % dans le premier cas à 77 % dans le second.



## Couplage débit-métabolisme

Ceci nécessite un débit sanguin de  $750 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  environ, soit 15 % du débit cardiaque. Bien que l'apport en oxygène soit très en excès par rapport à la consommation, ce qui se traduit par une extraction cérébrale en oxygène de l'ordre de 25 à 30 %, le cerveau n'a pratiquement pas de réserve énergétique permettant de ne faire face qu'à 3 minutes de fonctionnement. Cette uniformité de l'extraction en oxygène cérébrale existe malgré des variations considérables de débit et de métabolisme cérébral d'une zone à l'autre du cerveau. Par exemple, le DSC de la substance grise est 2 à 4 fois plus élevé que celui de la substance blanche (5). Ceci nécessite une régulation très précise du DSC pour s'adapter aux variations de la demande métabolique. L'ajustement très fin du débit au métabolisme cérébral est possible grâce à un couplage débit-métabolisme. Ce mécanisme, connu depuis plus de 100 ans, a été partiellement élucidé récemment. Malgré les variations métaboliques locales, le débit et le métabolisme cérébral du cerveau dans son ensemble sont remarquablement constants. Lors de tâches cognitives, les variations locales du DSC ne dépassent pas 5 %. Pour qu'une souffrance ischémique liée à une insuffisance du débit sanguin cérébral apparaisse, celui-ci doit diminuer classiquement de plus de 40 %, soit en dessous de  $22 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Ce seuil ischémique classique a été récemment remis en question (6). Au cours de l'accident vasculaire cérébral ischémique, le seuil de la zone de pénombre semble se situer autour de  $8 \text{ mL} / 100 \text{ g} / \text{min}$  (7). Chez le traumatisé crânien, les valeurs seuils permettant de différencier les zones évoluant vers une lésion ischémique des zones saines étaient pour le DSC, la  $\text{CMRO}_2$  et l'extraction en oxygène respectivement de  $15 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $36,7 \text{ mmol} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , et de 25,9 % (8). Cependant, il existe un chevauchement important des valeurs entre les zones lésées et les zones saines, ne permettant pas de définir un seuil absolu mais plutôt une situation physiopathologique anormale.

Le couplage débit-métabolisme met en jeu une vasodilatation artériolaire locale. Plusieurs substances vasodilatatrices sont évoquées pour l'expliquer. Il semble assez clair que le déclencheur initial de cette vasodilatation est dépendant du glutamate et qu'il s'agit d'un phénomène neuronal mais surtout astrocytaire. Les arguments en faveur du rôle du glutamate sont nombreux. Le cycle glutamate/glutamine consomme 80 % de l'énergie dérivée de l'oxydation du glucose et l'augmentation du flux glutamate/glutamine est étroitement couplée à l'augmentation de l'oxydation du glucose dans un rapport de 1/1 (9). Les astrocytes ont à la fois des contacts étroits avec les neurones et avec les vaisseaux sanguins et font donc le lien entre les neurones et le flux vasculaire. Enfin, il existe des récepteurs au glutamate astrocytaires dont le blocage inhibe l'augmentation du DSC lors de la dépolarisation neuronale (10). Le modèle proposé par Zonta *et al.* est donc :

1. Lors d'une activité synaptique intense, le glutamate libéré de la terminaison axonale diffuse dans les membranes astrocytaires proches de la fente synaptique.

2. L'activation des récepteurs métabotropiques au glutamate provoque la propagation d'un signal calcique qui diffuse à l'extrémité astrocytaire en contact avec les artérioles.
3. L'augmentation du calcium intracellulaire provoque la libération d'un agent vasodilatateur, responsable de l'augmentation du flux sanguin (10).

Dans le modèle de Zonta *et al.*, le médiateur vasoactif serait une prostaglandine. L'astrocyte est donc au centre du métabolisme cérébral, en fournissant au neurone une énergie de manière rapide et en adaptant le débit à l'activité métabolique neuronale.

## Régulation du débit sanguin cérébral

### Autorégulation du débit sanguin cérébral

La stabilité du DSC (environ  $50 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) pour un intervalle important de valeurs de pression artérielle est sa caractéristique la plus connue du DSC, et correspond à ce qui est classiquement appelé « l'autorégulation du débit sanguin cérébral ». Habituellement, on considère que le DSC est constant pour des valeurs de pression artérielle moyenne (PAM) comprises entre 50 et 150 mmHg, correspondant au plateau d'autorégulation (fig. 2). En réalité la pression à considérer est la pression de perfusion cérébrale (PPC). Celle-ci est généralement définie par la différence entre la pression à l'entrée du cerveau (la PAM) et la pression intracrânienne (PIC). En physiologie, la valeur de la PIC est suffisamment basse pour que ce facteur puisse être négligé. Dans les situations d'hypertension intracrânienne, la PIC joue à l'évidence un rôle majeur. En dessous du seuil inférieur d'autorégulation, le DSC diminue de manière linéaire avec la PPC. Au-dessus du seuil supérieur d'autorégulation (hypertension artérielle maligne), il existe une vasodilatation cérébrale passive et le DSC augmente. La capacité à maintenir un DSC constant lors des variations de pression artérielle est liée à la vasomotricité des artérioles cérébrales. L'autorégulation dépend donc du tonus artériolaire basal. Un des facteurs les plus importants en clinique humaine est le  $\text{CO}_2$ . Il existe une relation linéaire entre la pression partielle artérielle en  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) et le DSC pour des valeurs comprises entre 20 et 80 mmHg. Schématiquement, le DSC diminue de moitié lorsque la  $\text{PaCO}_2$  diminue de 40 à 20 mmHg et double lorsque la  $\text{PaCO}_2$  augmente de 40 à 80 mmHg. Lors d'une hypercapnie sévère, la vasodilatation artériolaire est maximale. La capacité d'adaptation aux variations de PAM devient nulle et l'autorégulation est complètement abolie. Pour la même raison, en hypotension profonde, la vasoréactivité au  $\text{CO}_2$  est abolie du fait de l'absence de réserve de vasomotricité. L'autorégulation est un phénomène à interpréter en fonction des conditions circulatoires et métaboliques cérébrales. Ce n'est pas un phénomène immédiat. Lors d'une diminution brutale de la PAM, le DSC chute et revient à sa valeur antérieure en une vingtaine de secondes. La rapidité du retour du DSC à sa valeur antérieure est explorée dans les tests d'autorégulation dynamique.

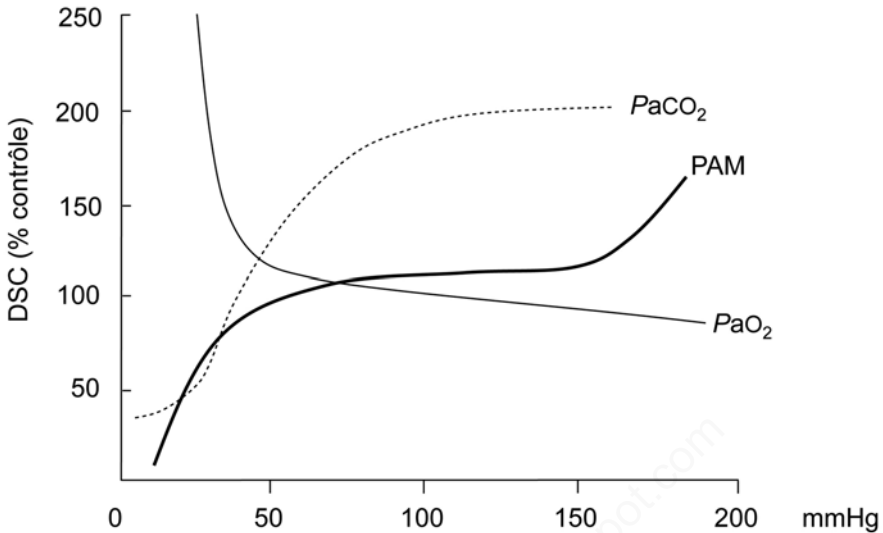


**Fig. 2** – Débit sanguin cérébral (DSC) en fonction de la  $PaO_2$ , de la  $PaCO_2$  et de la pression artérielle moyenne (PAM). La  $PaO_2$  n'affecte le DSC qu'en dessous de 58 mmHg. Une  $PaO_2$  à 30 mmHg, entraîne un doublement du DSC. Le DSC augmente de 2-4 % par mmHg de  $PaCO_2$ . Le DSC est constant pour des valeurs de PAM comprises entre 50 et 150 mmHg, ce qui correspond au plateau d'autorégulation.

De nombreuses conditions pathologiques altèrent l'autorégulation du DSC. On sait depuis 1976 que l'hypertension artérielle augmente le seuil d'autorégulation, c'est-à-dire dévie la courbe d'autorégulation vers la droite. Le traitement de l'hypertension artérielle tend à ramener le seuil d'autorégulation vers la normale (11). L'adaptation de l'autorégulation cérébrale lors du traitement antihypertenseur semble rapide, après 1 à 2 semaines de traitement (12). À l'inverse, le cerveau s'adapte à une hypotension chronique en déplaçant la courbe d'autorégulation vers la gauche, comme cela a été montré à la périphérie des malformations artério-veineuses cérébrales (13, 14). Les pathologies intracrâniennes aiguës (traumatisme crânien, hémorragie méningée) peuvent perturber l'autorégulation, ce qui est un facteur pronostique péjoratif.

## Débit cardiaque et circulation cérébrale

Les relations entre le débit cardiaque et le DSC sont souvent estimées à partir d'épreuves pharmacologiques pendant lesquelles le débit cardiaque est modifié. Ceci n'est pas licite car les agents utilisés peuvent avoir des effets propres sur la circulation cérébrale. Au cours de l'insuffisance cardiaque sévère, le DSC est légèrement diminué. Chez des patients en attente de greffe cardiaque, le DSC est diminué de 30 % par rapport à une population témoin de même âge. Le débit cardiaque se normalise après transplantation (15). Cependant, d'autres mécanismes que la réduction du débit cardiaque pourrait expliquer les modifications du DSC dans cette situation. À l'inverse, dans d'autres

situations cliniques comme le réveil de l'anesthésie (16) ou chez les traumatisés crâniens (17), il n'existe pas de relation entre le DSC et le débit cardiaque, que l'autorégulation soit préservée ou altérée.

## Régulation neurogénique du débit sanguin cérébral

Les vaisseaux cérébraux sont richement innervés par des fibres sympathiques, cholinergiques et sérotoninergiques. Le rôle de l'innervation cérébrale est encore mal connu, en partie du fait d'importantes variations interespèces. Plusieurs études montrent qu'une stimulation sympathique intense diminue le DSC. Lors d'une hémorragie, la stimulation sympathique a tendance à diminuer le DSC, ce qui explique que l'hypotension du choc hémorragique soit moins bien tolérée par la circulation cérébrale qu'une hypotension pharmacologiquement induite. À l'inverse, la stimulation sympathique pourrait protéger le cerveau en cas de poussée hypertensive en atténuant la réponse vasculaire. Chez l'Homme, le tonus sympathique basal sur la circulation cérébrale est considéré faible. Cependant, un bloc du ganglion stellaire ou une sympathectomie thoracique provoque une augmentation du DSC (18).

## Modifications physiologiques du débit sanguin cérébral

### Âge

Chez l'adulte, la diminution du DSC avec l'âge est un phénomène bien établi, probablement en rapport avec la diminution de la population cellulaire. Le DSC qui est en moyenne de  $748 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  entre 19 et 29 ans, diminue à  $474 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  entre 80 et 89 ans (19). La diminution du DSC est estimée à  $4,8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{an}^{-1}$  dans une étude et 0,5 % par an dans une autre (5). Cependant, le DSC ramené au poids du cerveau ne varie pratiquement pas avec l'âge (20). Chez les sujets âgés, des variations considérables du DSC peuvent exister en fonction de l'existence d'une artériopathie touchant les vaisseaux cérébraux. Chez l'enfant, il existe moins de données sur le DSC. Le DSC atteint une valeur maximum vers l'âge de 10 ans. Le doppler transcrânien a permis de montrer qu'entre la naissance et la troisième semaine, le DSC augmente rapidement. Par la suite, l'augmentation est beaucoup plus lente, puis le DSC décroît à partir de l'adolescence.

### Hémodilution

L'hémodilution augmente le DSC. L'augmentation est environ de 2 % pour une diminution de l'hématocrite de 1 % entre 40 et 30 % d'hématocrite (21). Cette augmentation du DSC vise à maintenir un transport en oxygène cérébral constant. Elle est la conséquence de deux facteurs: d'une part la diminution de

la viscosité sanguine, d'autre part la diminution du contenu artériel en oxygène. Chaque facteur joue environ pour 50 % dans l'augmentation du DSC. Il existe donc une « autorégulation à la viscosité sanguine » qui signifie que les artéioles cérébrales s'adaptent aux modifications de la viscosité afin de maintenir un DSC constant. Les variations du diamètre artériolaire lors de l'hémodilution sont multifactorielles : valeur de l'hématocrite, viscosité sanguine, contenu artériel en oxygène, taille du vaisseau, métabolisme oxydatif local. En dessous de 20 % d'hématocrite, les mécanismes d'augmentation du DSC liés à la diminution du contenu artériel en oxygène sont dépassés. En dessous de cette valeur, le DSC varie dans le même sens que la viscosité sanguine. La réponse vasculaire à l'hypocapnie est altérée en hémodilution mais la réponse à l'hypercapnie est préservée.

## Température

Le métabolisme énergétique est ralenti de manière proportionnelle à la diminution de la température. Pour une diminution d'un degré Celsius (°C) de la température cérébrale, la  $CMRO_2$  diminue d'environ 7 %. Ainsi, la  $CMRO_2$  diminue de 50 % à 30 °C et de 85 % environ à 20 °C. La relation  $CMRO_2$  – température n'étant pas linéaire, on définit le  $Q_{10}$  qui est la diminution relative de la  $CMRO_2$  lorsque la température diminue de 10 °C. Chez le chien, entre 27 °C et 37 °C, le  $Q_{10}$  est compris entre 2 et 3 mais en dessous de 27 °C, il est proche de 4,5 (22). Les études chez l'Homme en hypothermie profonde (en dessous de 32 °C) sont difficiles à interpréter car elles sont réalisées sous circulation extracorporelle. La manière dont la  $PaCO_2$  est calculée en hypothermie (corrigée ou non) joue un rôle majeur sur le DSC, expliquant des différences parfois très importantes selon les études. La diminution du métabolisme cérébral en dessous de 20 °C explique qu'il soit possible de réaliser certaines interventions chirurgicales en arrêt circulatoire. Entre 16 °C et 18 °C, un arrêt circulatoire de 40 à 90 minutes peut être toléré sans séquelle neurologique.

## Modifications du métabolisme et du débit sanguin cérébral au cours de l'agression cérébrale

### Métabolisme cérébral et agression

La première étape du métabolisme du glucose est la glycolyse. Ce processus est cytoplasmique et génère deux molécules d'ATP pour chaque molécule de glucose consommée. La première étape est l'entrée de glucose dans la cellule qui se fait par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques du glucose (GLUT-1 dans l'astrocyte et GLUT-3 dans les neurones). Dans des modèles expérimentaux d'hypoxie, il existe une up-régulation de ces récepteurs permettant une

entrée plus importante de glucose dans les cellules. Comme il a été vu plus haut, la glycolyse astrocytaire est une étape importante de la production d'énergie cérébrale. La mesure de la glycolyse est donc un bon témoin du niveau énergétique cérébral. Une hyperglycolyse cérébrale a été démontrée dans des modèles expérimentaux de traumatisme crânien. Chez des patients traumatisés crâniens, une hyperglycolyse focale ou globale est retrouvée dans plus de la moitié des cas au cours de la première semaine post-traumatique (23). À l'inverse, d'autres données montrent une altération du fonctionnement mitochondrial qui ne permettrait pas une utilisation de l'oxygène, même en quantité suffisante (24). De manière similaire, une diminution du DSC et de la  $CMRO_2$  autour des hématomes intracérébraux a été montrée, liée à une dysfonction mitochondriale mesurée sur des biopsies cérébrales (25, 26). Une hyperglycolyse dans ces mêmes régions a été montrée au cours de la première semaine suivant l'accident vasculaire hémorragique (27). Il existe donc à la fois des régions cérébrales ou des périodes post-agression pouvant se trouver dans un état d'hyper- ou d'hypométabolisme, ce qui complique l'interprétation fournie par le monitoring clinique et permet de comprendre des données parfois contradictoires entre les études.

## Débit sanguin cérébral et atteintes cérébrales aiguës

L'accident vasculaire ischémique est la situation qui a été le plus étudiée en clinique car l'évaluation de l'altération de la perfusion cérébrale est à la base de la décision thérapeutique dans le contexte de l'urgence. L'imagerie par résonance magnétique permet de différencier une zone d'anomalie de diffusion et une zone d'anomalie de perfusion. L'anomalie de diffusion représente le cœur de l'infarctus (lésion irréversible) et la différence entre la zone de perfusion et la zone de diffusion (le « mismatch ») la région pouvant potentiellement récupérer (28). Dans ce modèle, le DSC dans la zone de pénombre est compris entre 14,1 et 35 mL/100 g/min et la zone d'infarctus entre 4,8 et 8,4 mL/100 g/min (7). Après une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme, un vasospasme artériographique survient chez 30 à 70 % des patients. Un vasospasme symptomatique, responsable d'un déficit neurologique ischémique retardé, apparaît chez 17 à 40 % des patients. En pratique, la difficulté clinique est d'associer un vasospasme angiographique, facile à diagnostiquer sur l'imagerie, à un retentissement hémodynamique cérébral. L'imagerie de perfusion ou le monitoring du DSC sont des moyens d'évaluation utilisables à visée thérapeutique (29, 30).

Après un traumatisme crânien, le DSC évolue dans plusieurs sens. Dans les 6 premières heures post-traumatiques, le DSC est bas avec un risque élevé d'ischémie cérébrale (31). Cette phase oligémique est suivie très rapidement, dans les 24 à 72 premières heures, d'une phase hyperhémique, marquée par une augmentation du DSC et une diminution de la différence artério-veineuse cérébrale en oxygène. Puis, le DSC diminue à nouveau en raison de l'apparition d'un vasospasme, qui n'est hémodynamiquement significatif que dans 45 %

des cas (32, 33). Un vasospasme modéré ou sévère est retrouvé chez près de 10 % des patients. Les études récentes utilisant la tomographie à émission de positons montre une très importante hétérogénéité du DSC, de la CMRO<sub>2</sub> et de l'extraction en oxygène à la fois entre les patients et entre les régions cérébrales d'un même sujet (34). Ceci explique sans doute les difficultés à généraliser les concepts thérapeutiques chez ces patients.

## Monitoring du métabolisme et du débit sanguin cérébral

### Microdialyse

La microdialyse cérébrale est une méthode de mesure biochimique, permettant *in vivo* et en pratique clinique d'obtenir des dosages biochimiques dans le milieu interstitiel cérébral. Cette méthode, développée au cours des années 1970 pour l'expérimentation animale, et depuis la fin des années 1980 pour la pratique clinique, cible la « soupe biochimique » du parenchyme cérébral. La réalisation pratique nécessite l'insertion d'un cathéter dans le parenchyme cérébral, dont l'extrémité est constituée par une membrane semi-perméable. Une micropompe va instiller un soluté équilibré (du LCR artificiel), qui va séjourner relativement longtemps au niveau de la membrane semi-perméable et se mettre en équilibre avec le milieu interstitiel. Ce liquide est recueilli périodiquement, autorisant des dosages répétés et l'évaluation de la situation métabolique du tissu cérébral à proximité immédiate du cathéter. Le rapport taux du dialysat/taux réel (« recovery rate ») est connu pour chaque condition d'utilisation. En pratique clinique, le recours à des cathéters de 10 mm de long (pour la zone d'intérêt), l'instillation de liquide à très petit débit (0,3 µl.min<sup>-1</sup>) permet une mesure par heure, avec un « recovery rate » à 0,7 (35).

Les paramètres mesurés comprennent les témoins du métabolisme oxydatif, certains neurotransmetteurs, les témoins de destruction cellulaire, et les substances exogènes telles que les antibiotiques. Les témoins du métabolisme sont le glucose, le lactate et le pyruvate. Le taux de glucose est interprété comme le niveau d'apport énergétique, avec des valeurs normales de l'ordre de la moitié de la glycémie. On considère une élévation du lactate et une diminution du pyruvate comme le témoin d'un métabolisme qui devient anaérobie. Pour s'affranchir des difficultés d'interprétation dues au « recovery rate », on utilise le rapport lactate sur pyruvate (L/P), avec un seuil de 30 au-delà duquel on estime le métabolisme anaérobie. On parle d'élévation du rapport L/P de type 1 lorsqu'il est lié à une ischémie tissulaire, quel que soit le contexte clinique.

L'expérience clinique accumulée avec la microdialyse a également mis en évidence des modifications biochimiques avec élévation du rapport L/P sans ischémie focale, par mesure simultanée de la pression tissulaire en oxygène ou



évaluation de la consommation en oxygène par PET scan. Ces perturbations, avec diminution du taux de pyruvate plus qu'augmentation du taux de lactates, sont appelées élévation du L/P de type 2. Une dysfonction de la glycolyse physiologique, avec réorientation du glucose disponible vers la voie des pentoses, qui a pour finalité les réparations moléculaires et la lutte contre les radicaux libres, pourrait expliquer les anomalies observées. On décrit ainsi une crise du métabolisme énergétique non ischémique, succédant à une agression cérébrale.

Le neurotransmetteur le plus étudié est le glutamate, dont la concentration normale est faible ( $15 \text{ mmol.L}^{-1}$ ), mais qui s'élève au cours d'agressions diverses (ischémie, épilepsie, etc.). Les témoins de lyse cellulaire utilisés sont le glycérol (produit de dégradation des membranes cellulaires) et le potassium.

Pour la pratique clinique, un moniteur biochimique installé au lit du malade est disponible. Les dosages sont réalisés en temps réel, et un logiciel dédié et interfacé au monitoring conventionnel facilite l'interprétation des résultats, avec l'affichage d'une famille de courbes visualisant l'évolution des taux en fonction du temps. On dispose ainsi d'un véritable monitoring biochimique, éclairant la prise en charge générale de données précises sur le métabolisme cérébral de la zone d'insertion du cathéter.

Chez les patients victimes de traumatismes crâniens graves, l'insertion d'un cathéter de microdialyse dans une zone présumée menacée (la pénombre traumatique) permet de confronter l'évolution des paramètres hémodynamiques cérébraux aux modifications métaboliques. Les événements biochimiques sont identifiés par une diminution du glucose, une augmentation du rapport L/P, ou une augmentation du glutamate (36) (fig. 3). La fréquence des « crises métaboliques » a un poids pronostique en elle-même, et une étude clinique suggère une relation entre les événements biochimiques en zone périlésionnelle et son évolution vers une plage de nécrose (37). La lourdeur et le coût de la méthode expliquent la faible utilisation clinique de cette méthode qui reste très intéressante pour valider des hypothèses cliniques. Par exemple, une étude clinique s'est intéressée au retentissement cérébral d'un contrôle glycémique strict ( $4,4\text{--}6,7 \text{ mmol/L}$ ) comparé à une glycémie plus élevée ( $6,8\text{--}10 \text{ mmol/L}$ ) sur le métabolisme cérébral de 20 patients souffrant d'une agression cérébrale aigue. La fréquence des crises énergétiques cérébrales définies par une concentration de glucose interstitielle inférieure à  $0,7 \text{ mmol/L}$  et un rapport L/P supérieur à 40 était significativement plus élevée lors d'un contrôle glycémique strict et ces événements étaient associés à une surmortalité (38).

La figure 3 décrit un événement biochimique, comme on peut l'obtenir au lit avec un moniteur CMA600<sup>®</sup> (CMA microdialysis, Solna, Suède).

Toutefois, les événements biochimiques observés ne sont pas toujours en rapport avec une ischémie focale, et peuvent être liés à des désordres métaboliques locaux (39). L'interprétation physiopathologique de ces crises métaboliques non ischémiques n'est pas parfaitement comprise, et pour l'heure elles n'ont pas d'implications thérapeutiques admises. L'interprétation de la concentration de lactates ou du rapport L/P est particulièrement difficile. D'une part, le lactate



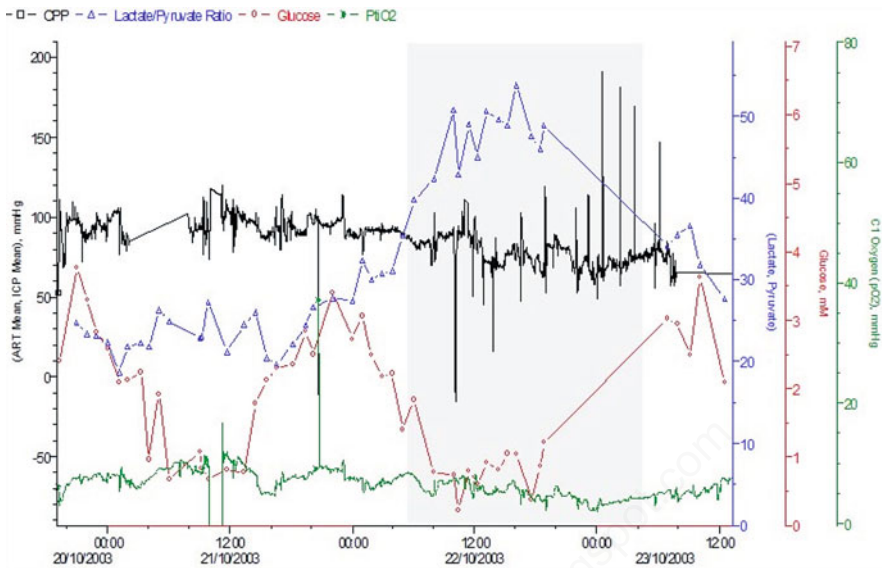


**Fig. 3** – Les courbes monitorées sur 72 heures visualisent l'évolution de la pression de perfusion cérébrale (PPC, ligne continue), de la pression tissulaire en oxygène ( $P_{tiO_2}$ , ligne continue en bas de la figure), du taux de glucose (ronds) et du rapport lactate/pyruvate (triangle). Le 22/10 à partir de 0 h, on voit une élévation du rapport L/P de type 1 (contexte d'ischémie locale) avec une diminution du glucose. La  $P_{tiO_2}$  est en dessous du seuil ischémique, alors que la PPC est préservée.

est une source importante d'énergie cérébrale (3), d'autre part le lactate a un rôle neuroprotecteur pour des concentrations modérées, *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (40). Le rôle exact du lactate en cas d'agression cérébrale reste à déterminer mais une élévation modérée de la concentration du lactate ou du rapport L/P n'a probablement pas de signification pathologique.

## Débit sanguin cérébral et pression tissulaire en oxygène

Le monitoring de la pression tissulaire interstitielle cérébrale en oxygène ( $P_{tiO_2}$ ) repose sur le concept d'une insuffisance d'apport en oxygène pour assurer les besoins métaboliques locaux. Nous avons vu qu'il y avait d'autres hypothèses comme une dysfonction mitochondriale. La  $P_{tiO_2}$  normale se situe entre 25 et 30 mmHg. Le seuil retenu pour le diagnostic d'hypoxie cérébrale est soit 15 mmHg, soit 10 mmHg selon les études. Une revue générale récente reprenant trois études ayant inclus 150 patients a confirmé une association entre une  $P_{tiO_2}$  inférieure à 10 mmHg pendant plus de 15 minutes et une surmortalité (41). La difficulté d'interprétation de la  $P_{tiO_2}$  en pratique clinique provient de la multiplicité des paramètres pouvant agir sur la valeur mesurée. Une des difficultés provient notamment de la variation en fonction de la  $FiO_2$  qui fait que le patient peut se trouver en dessous ou au-dessus du seuil hypoxique en fonction du réglage de la  $FiO_2$  (fig. 4). Une étude, ayant procédé

à différentes manœuvres thérapeutiques chez les mêmes patients, suggère que la  $PtO_2$  reflèterait le produit du DSC et de la différence artério-veineuse en oxygène ( $DAVO_2$ ) (42) :  $PtO_2 = DSC \times DAVO_2$ .

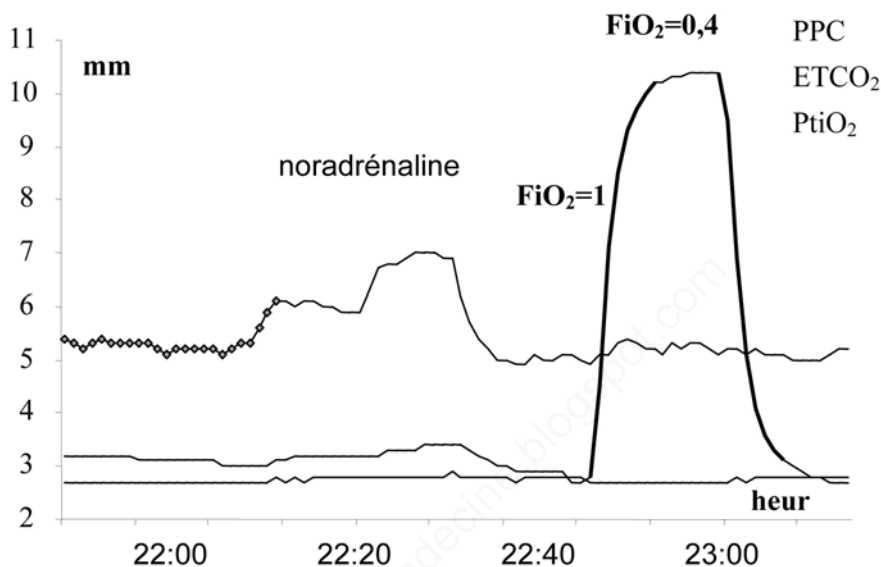


**Fig. 4** – Modifications minimales de la  $PtO_2$  lors de l'augmentation de la pression de perfusion cérébrale (PPC) de 50 à 70 mmHg sous noradrénaline alors que l'augmentation de la  $FiO_2$  chez un patient non hypoxémique multiplie par 3 la valeur de  $PtO_2$ .

## Imagerie du métabolisme cérébral

Les deux principales méthodes de mesure chez l'homme du métabolisme cérébral *in vivo* sont la tomographie à émission de positons (TEP) et l'IRM fonctionnelle (IRMf).

La TEP utilise des traceurs radioactifs, principalement du (F18)-fluorodésoxyglucose (FDG, demi-vie 110 min) ou de l' $O_2$  ou du  $CO_2$  marqué à l'oxygène 15 (demi-vie 2 min). Cette technique apporte une image métabolique quantitative à un instant donné. Les inconvénients de cette technique sont un coût élevé, une résolution spatiale assez faible, l'exposition à des radiations ionisantes, la difficulté de répéter les examens pour comparer deux états (fig. 5). Cette technique a été utilisée pour comprendre l'effet des agents anesthésiques sur le métabolisme et le DSC. Il a pu être montré par exemple que le propofol et le sévoflurane diminuaient la  $CMRO_2$  de 50 à 70 % en moyenne mais que seul le propofol diminuait le volume sanguin cérébral (43).

L'IRMf mesure des différences d'oxygénation locale par le biais de l'effet BOLD (*blood oxygenation level dependent*), reflétant des variations de débit

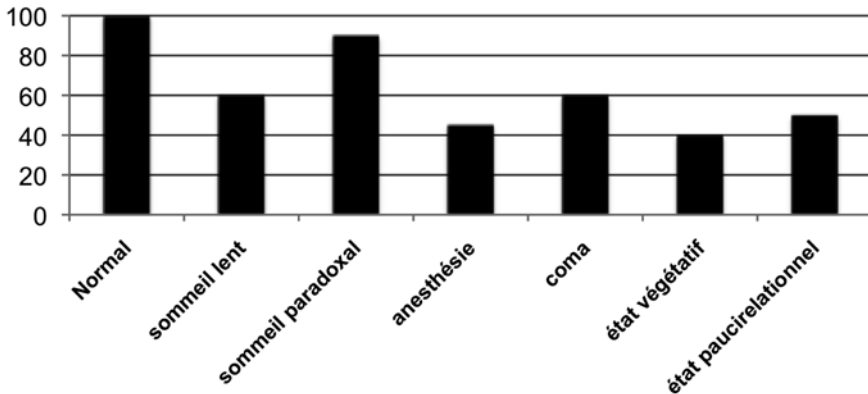


**Fig. 5** – Métabolisme cérébral évalué par tomographie à émission de positions (sujet sain = 100 %) en fonction de l'état physiologique ou pathologique.

sanguin cérébral. On fait l'hypothèse que les variations de DSC locales sont liées à des variations de l'activité métabolique cérébrale. Par soustraction entre un état activé et un état basal, on en déduit les zones cérébrales mises en jeu lors d'une tâche cognitive ou motrice, d'une stimulation visuelle ou douloureuse, etc. Les limites de cet examen sont une durée longue, la difficulté de définir un état de repos, la difficulté d'interprétation en fonction du stimulus appliqué. En anesthésie-réanimation, cette technique a été très utilisée pour définir le mode d'action des agents anesthésiques d'une part et évaluer l'état de conscience des patients à distance d'une agression cérébrale aiguë. En anesthésie, l'IRMf a permis de préciser l'effet des agents anesthésiques sur la mémoire (44). Dans les suites d'une agression cérébrale, l'IRMf et la TEP ont permis de caractériser la signature métabolique des patients en état végétatif ou pauci-relationnels et chez les patients souffrant d'un locked-in syndrome et de mieux comprendre ces états. Ces examens permettent également d'évaluer la récupération fonctionnelle cérébrale et de mieux comprendre les raisons des troubles cognitifs ou le retentissement de la douleur chez les patients (45). Ces explorations sont encore, en majeure partie, du domaine de la recherche clinique. Quelques indications cliniques font partie du bilan systématique comme l'exérèse chirurgicale des tumeurs cérébrales en région fonctionnelle dans le cadre de la neurochirurgie éveillée.

## Conséquences thérapeutiques de l'évaluation du métabolisme et du débit sanguin cérébral

Plus de 80 % des patients qui décèdent dans les suites d'un traumatisme crânien ont des lésions ischémiques. De même, dans les suites d'une hémorragie

méningée, l'ischémie cérébrale par vasospasme est un des facteurs principaux de morbidité. L'accident vasculaire cérébral ischémique est une cause reconnue de mauvais pronostic neurologique à la fois après chirurgie lourde (chirurgie cardiaque, chirurgie carotidienne, neuroradiologie interventionnelle, etc.) et chez les patients de réanimation. La prévention de l'ischémie cérébrale est donc une préoccupation constante chez certains patients à la fois en réanimation et au bloc opératoire. Il est donc nécessaire d'éviter les événements pourvoyeurs de souffrance cérébrale ischémique (hypotension, hypoxie, hypocapnie, anémie profonde, fièvre, convulsions). Ceci nécessite à la fois une connaissance des modifications physiopathologiques du DSC dans les différentes situations d'anesthésie ou de réanimation mais aussi un élément permettant d'apprécier le DSC et surtout de surveiller l'efficacité des thérapeutiques.

## En urgence

Dans des conditions d'urgence devant un patient comateux, il faut un monitoring rapidement disponible pouvant apporter une réponse immédiate et facile à répéter. Le seul élément pouvant répondre à ce cahier des charges est le doppler transcrânien (DTC). Une vitesse moyenne  $< 30$  cm/s, une vitesse diastolique  $< 20$  cm/s, un indice de pulsatilité supérieur à 1,4 sur l'artère cérébrale moyenne, sont des éléments témoignant d'un DSC insuffisant (fig. 6). Lorsque deux de ces éléments sont présents à l'arrivée chez un TC, un traitement visant à augmenter la pression artérielle ou à diminuer la PIC permet de rétablir une situation hémodynamique cérébrale comparable à celle des sujets ayant des valeurs normales au DTC à l'arrivée (46).

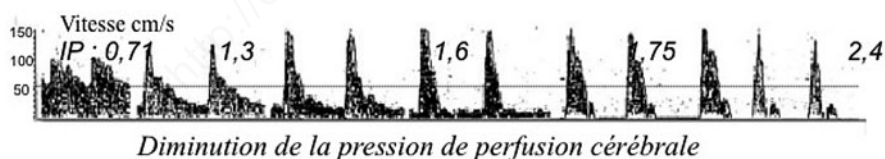


Fig. 6 – Évolution du tracé doppler au cours de l'HTIC et de la diminution de la PPC.

## En réanimation en dehors de l'urgence

### Traumatisé crânien

Dans les minutes qui suivent un TC, le DSC diminue de 30 à 60 % en dessous de sa valeur de référence. Chez l'homme, l'évolution du DSC suit plusieurs phases. Les 24 premières heures constituent la phase oliguémique, caractérisée par une diminution parfois importante du DSC et de la  $CMRO_2$ . Des valeurs

très basses du DSC sont presque toujours associées à un mauvais pronostic. C'est dans les 8 premières heures qui suivent le traumatisme crânien que le DSC est le plus bas. Au-delà de 8 heures, le DSC augmente progressivement. Entre la 24<sup>e</sup> heure et le 5<sup>e</sup> jour, s'installe la phase hyperhémique, caractérisée par un DSC trop élevé par rapport à la  $CMRO_2$ . Du 5<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour, s'installe une phase de vasospasme cérébral avec une diminution du DSC. Cette phase de vasospasme est inconstante. Elle apparaît chez 20 à 40 % des patients, d'autant plus fréquemment qu'il existe une hémorragie méningée visible sur la TDM initiale. Ce spasme n'a un retentissement hémodynamique cérébral que dans la moitié des cas environ et il est alors associé à un mauvais pronostic neurologique.

La question qui se pose au lit du patient est de savoir si l'apport cérébral en oxygène et en métabolites est suffisant pour assurer l'activité métabolique. Une des réponses peut être apportée par le monitoring du DSC au lit du patient ou par l'imagerie de perfusion. L'autre moyen est de mesurer la saturation en oxygène au niveau du bulbe jugulaire, témoin global de l'extraction en oxygène cérébrale, ou la pression interstitielle cérébrale en oxygène. Il a été montré qu'une valeur inférieure à 10 mmHg était associée à un mauvais pronostic neurologique après traumatisme crânien (41).

## ***Hémorragie méningée***

Un vasospasme symptomatique, responsable d'un déficit neurologique ischémique retardé (DNI), apparaît chez 17 à 40 % des patients. Une grande partie de la difficulté thérapeutique consiste à faire le lien entre le vasospasme radiologique et le risque d'aggravation clinique, très variable selon les patients pour un même degré de réduction de la lumière vasculaire. Une conférence d'experts récente a fait le point sur l'hémorragie méningée et le risque de vasospasme (47).

L'angiographie numérisée conventionnelle est la méthode diagnostique de référence. Du fait de son caractère invasif, c'est une méthode souvent réservée aux cas graves, lorsqu'un traitement agressif est envisagé. L'angioscanner est une alternative car c'est un examen moins invasif. Néanmoins, il nécessite une technique très rigoureuse, ne permet d'évaluer que les gros vaisseaux du polygone de Willis et est moins sensible que l'angiographie pour détecter les anomalies. Le DTC permet de faire le diagnostic de vasospasme avant l'apparition des signes cliniques traduisant la diminution de la perfusion cérébrale. Pour l'artère cérébrale moyenne, le DTC a une sensibilité de 65 %, une spécificité comprise entre 78 et 99 %, une valeur prédictive positive de 30 à 97 % et une valeur prédictive négative de 78 à 93 % comparé à l'angiographie. Les faux négatifs sont liés essentiellement aux vasospasmes distaux et aux patients souffrant à la fois de vasospasme et d'HIC sévère. Pour les autres artères cérébrales, les résultats sont beaucoup moins bons avec une sensibilité voisine de 40 % et une spécificité de 75 %. Le DTC est donc un examen fiable pour le diagnostic

de vasospasme de l'artère cérébrale moyenne mais très peu pour les autres artères (48). Les critères utilisés pour le diagnostic de vasospasme sont une vitesse moyenne supérieure à 120 cm/s ou une augmentation des vitesses de plus de 50 cm/s à 24 heures d'intervalle. Au-dessus de 200 cm/s, il s'agit d'un vasospasme sévère comportant un risque de déficit neurologique imminent. Le rapport vitesse dans l'artère cérébrale moyenne/vitesse dans la carotide interne a été utilisé pour distinguer hyperhémie et vasospasme. Au-dessus de 3, il s'agit d'un vasospasme, qui est sévère au-dessus de 6.

Le monitoring du DSC local permet de détecter la diminution de la perfusion locale liée à l'apparition du vasospasme. Le seuil pour porter le diagnostic est des 15 mL/100 g/min (49). Il a été montré que l'hypertension artérielle contrôlée permettait d'augmenter le DSC en cas de vasospasme sévère. Le monitoring pourrait donc permettre d'optimiser le niveau de pression artérielle. La limite de ces techniques est la surveillance d'un seul territoire artériel (en général le territoire d'une artère cérébrale antérieure quand le capteur est en zone frontale), et le manque d'expérience de ces méthodes dans le cadre du vasospasme.

## Références

1. Magistretti PJ (2009) Neuroscience. Low-cost travel in neurons. *Science* 325: 1349-51
2. Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A *et al.* (2007) Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia* 55: 1251-62
3. van Hall G, Stromstad M, Rasmussen P *et al.* (2009) Blood lactate is an important energy source for the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 29: 1121-9
4. Lebon V, Petersen KF, Cline GW *et al.* (2002) Astroglial contribution to brain energy metabolism in humans revealed by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy: elucidation of the dominant pathway for neurotransmitter glutamate repletion and measurement of astrocytic oxidative metabolism. *J Neurosci* 22: 1523-31
5. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA *et al.* (1990) Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 113 (Pt 1): 27-47
6. Botteri M, Bandera E, Minelli C, Latronico N (2008) Cerebral blood flow thresholds for cerebral ischemia in traumatic brain injury. A systematic review. *Crit Care Med* 36: 3089-92
7. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N (2006) Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 37: 1334-9
8. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP *et al.* (2005) Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain* 128: 1931-42
9. Shen J, Petersen KF, Behar KL *et al.* (1999) Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo <sup>13</sup>C NMR. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 8235-40
10. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S *et al.* (2003) Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 6: 43-50
11. Strandgaard S (1976) Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* 53: 720-7
12. Zhang R, Witkowski S, Fu Q, Claassen JA, Levine BD (2007) Cerebral hemodynamics after short- and long-term reduction in blood pressure in mild and moderate hypertension. *Hypertension* 49: 1149-55

13. Quick CM, Leonard EF, Young WL (2002) Adaptation of cerebral circulation to brain arteriovenous malformations increases feeding artery pressure and decreases regional hypotension. *Neurosurgery* 50: 167-73; discussion 73-5
14. Young WL, Pile-Spellman J, Prohovnik I, Kader A, Stein BM (1994) Evidence for adaptive autoregulatory displacement in hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. Columbia University AVM Study Project. *Neurosurgery* 34: 601-10; discussion 10-11
15. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S *et al.* (2001) Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke* 32: 2530-3
16. Bruder N, Pellissier D, Grillot P, Gouin F (2002) Cerebral hyperemia during recovery from general anesthesia in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 94: 650-4
17. Bouma GJ, Muizelaar JP (1990) Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J Neurosurg* 73: 368-74
18. Umeyama T, Kugimiya T, Ogawa T, Kandori Y, Ishizuka A, Hanaoka K (1995) Changes in cerebral blood flow estimated after stellate ganglion block by single photon emission computed tomography. *J Auton Nerv Syst* 50: 339-46
19. Buijs PC, Krabbe-Hartkamp MJ, Bakker CJ *et al.* (1998) Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults. *Radiology* 209: 667-74
20. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA *et al.* (2008) Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 412-9
21. Bruder N, Cohen B, Pellissier D, Francois G (1998) The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anesthetized patients. *Anesth Analg* 86: 320-4
22. Michenfelder JD, Milde JH (1991) The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology* 75: 130-6
23. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E *et al.* (1997) Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 86: 241-51
24. Signoretti S, Marmarou A, Aygok GA, Fatouros PP, Portella G, Bullock RM (2008) Assessment of mitochondrial impairment in traumatic brain injury using high-resolution proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 108: 42-52
25. Zazulia AR, Diringner MN, Videen TO *et al.* (2001) Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 21: 804-10
26. Kim-Han JS, Kopp SJ, Dugan LL, Diringner MN (2006) Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 37: 2457-62
27. Zazulia AR, Videen TO, Powers WJ (2009) Transient focal increase in perihematomal glucose metabolism after acute human intracerebral hemorrhage. *Stroke* 40: 1638-43
28. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL (2003) Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 34: 2729-35
29. Harrigan MR, Magnano CR, Guterman LR, Hopkins LN (2005) Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: new application of an existent technique. *Neurosurgery* 56: 304-17; discussion 17
30. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P (2003) Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 98: 1227-34
31. Bouma G, Muizelaar J, Choi S, Newlon P, Young H (1991) Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 75: 685-93
32. Oertel M, Boscardin WJ, Obrist WD *et al.* (2005) Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity, and time course of an underestimated phenomenon: a prospective study performed in 299 patients. *J Neurosurg* 103: 812-24



33. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ *et al.* (1997) Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 87: 9-19
34. Coles JP, Cunningham AS, Salvador R *et al.* (2009) Early metabolic characteristics of lesion and nonlesion tissue after head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 29: 965-75
35. Cantais E, Boret H, Carre E, Pernod G (2006) Clinical use of bedside cerebral microdialysis: a review. *Ann Fr Anesth Réanim* 25: 20-8
36. Hlatky R, Valadka AB, Goodman JC, Contant CF, Robertson CS (2004) Patterns of energy substrates during ischemia measured in the brain by microdialysis. *J Neurotrauma* 21: 894-906
37. Marcoux J, McArthur DA, Miller C *et al.* (2008) Persistent metabolic crisis as measured by elevated cerebral microdialysis lactate-pyruvate ratio predicts chronic frontal lobe brain atrophy after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 36: 2871-7
38. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E *et al.* (2008) Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med* 36: 3233-8
39. Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M *et al.* (2007) Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 27: 1309-17
40. Berthet C, Lei H, Thevenet J, Gruetter R, Magistretti PJ, Hirt L (2009) Neuroprotective role of lactate after cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 29: 1780-9
41. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A *et al.* (2009) Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med* 37: 2057-63
42. Rosenthal G, Hemphill JC, 3rd, Manley G (2009) Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 37: 379-80
43. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S *et al.* (2003) Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 99: 603-13
44. Alkire MT, Gruver R, Miller J, McReynolds JR, Hahn EL, Cahill L (2008) Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 1722-7
45. Laureys S, Owen AM, Schiff ND (2004) Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 3: 537-46
46. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigue B (2007) Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 33: 645-51
47. Berre J, Gabrillargues J, Audibert G *et al.* (2005) Hémorragies méningées graves : prévention, diagnostic et traitement du vasospasme. *Ann Fr Anesth Réanim* 24: 761-74
48. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR (2001) Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke* 32: 2292-8
49. Muench E, Horn P, Bauhuf C *et al.* (2007) Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 35: 1844-51



# Ischémie cérébrale : physiopathologie, diagnostic et traitement

L. Velly, L. Pellegrini et N. Bruder

## Introduction

Dans les pays industrialisés, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la 3<sup>e</sup> cause de mortalité après les cardiopathies et les cancers, et la 1<sup>re</sup> cause de handicap acquis de l'adulte (1). Il est désormais établi que l'AVC doit être considéré comme une urgence médicale. Chaque année en France, environ 130 000 patients sont victimes d'un AVC. Parmi eux, on estime schématiquement que 30 000 vont mourir dans les jours ou mois qui suivent et 60 000 vont garder un handicap de sévérité variable. Les AVC ischémiques ou infarctus cérébraux représentent 85 % des AVC (2). La prise en charge des AVC est aujourd'hui une urgence neurologique absolue. Il est important de connaître les principales étapes décisionnelles pour évaluer les patients ayant une ischémie cérébrale évoluant depuis moins de 4 heures et pouvant bénéficier d'un traitement thrombolytique.

## Physiopathologie de l'ischémie cérébrale

Le cerveau intact couvre ses besoins en énergie presque exclusivement par l'oxydation du glucose (3). L'interruption du débit sanguin entraîne une diminution des apports d'oxygène ( $O_2$ ) et de glucose au niveau cérébral et donc à une rupture de l'équilibre énergétique. Le débit cérébral normal, mesuré avec la clairance du  $^{133}\text{xénon}$  en tomoscintigraphie, est de  $51,2 \pm 8,8 \text{ mL.100 g}^{-1}$ .

$\text{min}^{-1}$  de tissu cérébral frais (4), soit près de 15 % du débit cardiaque pour une consommation en oxygène ( $\text{CMRO}_2$ ) de  $3,5 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  de tissu cérébral. Mais cette valeur de DSC est une valeur globale et elle varie de façon importante en fonction des différentes zones fonctionnelles avec au niveau de la substance grise une valeur normale de  $75 \pm 10 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (dont : thalamus  $86 \pm 13 \text{ mL} / \text{min} / 100 \text{ g}$  et cortex fronto-latéro-dorsal :  $64 \pm 4 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) et au niveau de la substance blanche de  $30 \pm 3 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Les fonctions cérébrales et la  $\text{CMRO}_2$  sont conservées tant que le DSC global reste supérieur ou égal à  $25\text{-}30 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , car le défaut de perfusion tissulaire est alors compensé par une augmentation de l'extraction d'oxygène. Le seuil ischémique se définit comme la valeur du rapport  $\text{DSC} / \text{CMRO}_2$  en dessous duquel le métabolisme aérobie ne peut être maintenu. Pour qu'une souffrance ischémique liée à une insuffisance du débit sanguin cérébral apparaisse, celui-ci doit diminuer classiquement de plus de 40 %. Ainsi, lorsque le DSC chute en dessous de  $15 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  pendant plus de 1 à 2 minutes, l'activité électrique corticale se ralentit (disparition des rythmes d'ondes bêta et apparition d'ondes delta) et au-dessous de  $10 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , il y a une défaillance évidente des pompes ioniques cellulaires.

L'AVC est la situation qui a été la plus étudiée en clinique car l'évaluation de l'altération de la perfusion cérébrale est à la base de la décision thérapeutique dans le contexte de l'urgence. Au cours d'une occlusion artérielle, trois zones distinctes (fig. 1) sont observées : le cœur de l'ischémie où le DSC est compris entre 8 et  $8,4 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , la zone de pénombre où le DSC est compris entre  $14,1$  et  $35 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  et la zone d'oligémie avec un DSC compris entre  $35\text{-}50 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (5). Au niveau du cœur de l'ischémie, l'absence totale d'apport sanguin cause aux cellules des dommages irréversibles, on y observe une zone de nécrose massive. Au niveau de la zone de pénombre, le

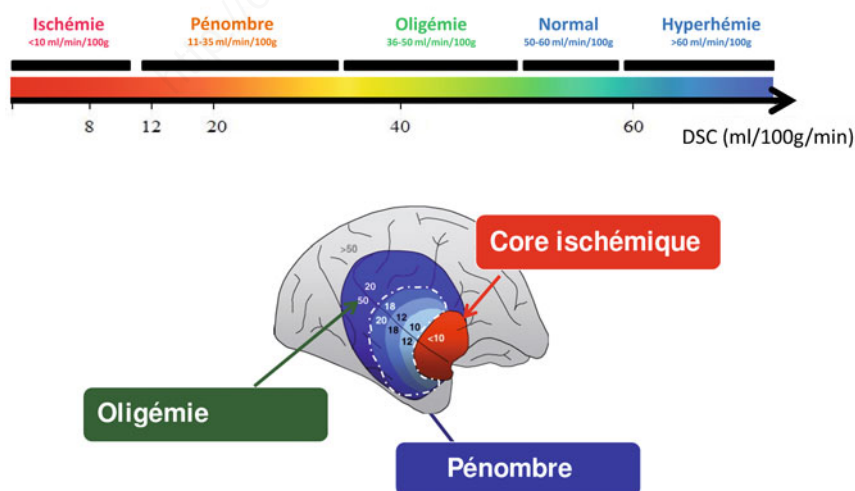


**Fig. 1** – Suite à une occlusion artérielle, la lésion se compose de trois régions : le cœur de la lésion nécrotique puis la zone de pénombre et enfin d'oligémie.

débit sanguin est diminué mais n'est pas totalement interrompu. Il semble trop faible pour qu'une activité électrique soit maintenue mais suffisant pour préserver les gradients ioniques. Même si les neurones sont fonctionnellement inactifs, ils sont structurellement intacts et restent temporairement viables.

Mais la notion de seuil ischémique n'est pas univoque et il faut différencier le seuil global variable d'un patient à l'autre, des seuils ischémiques locaux fortement dépendants de l'état du tissu lésé et variables d'une zone à l'autre chez le même patient et d'une pathologie à l'autre. Pour exemple, chez le traumatisé crânien, les valeurs seuils permettant de différencier les zones évoluant vers une lésion ischémique des zones saines est de  $15 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (6) avec un chevauchement important des valeurs entre les zones lésées et les zones saines, ne permettant pas de définir un seuil absolu mais plutôt une situation physiopathologique anormale (7). Après une hémorragie méningée (HSA) par rupture d'anévrisme, un vasospasme devient symptomatique pour des DSC inférieurs à  $25 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (8-9) avec, là encore, une grande variabilité régionale (10). Ceci explique sans doute les difficultés à généraliser les concepts thérapeutiques chez ces patients.

## Principaux mécanismes cellulaires de l'ischémie cérébrale

L'extension de la zone du cœur ischémique est un phénomène dépendant du temps. Les cellules meurent dans les heures ou jours qui suivent une série d'événements, appelée cascade ischémique (11). Les mécanismes principaux de cette séquence sont l'excitotoxicité, la dépolarisation péri-infarctus, qui endommage de façon irréversible les neurones et les cellules gliales et endothéliales au sein du cœur de l'ischémie. Au niveau de la zone de pénombre, on remarque d'autres mécanismes comme le stress oxydant puis, plus tardivement, l'inflammation et l'apoptose (11, 12). Chacun de ces processus physiopathologiques apparaît donc à un moment défini dans le phénomène ischémique, certains arrivant après quelques minutes, d'autres après quelques heures voire jours (12) (fig. 2).

Plus longtemps le flux sanguin est interrompu, plus l'extension du cœur de l'ischémie est importante au détriment de la zone de pénombre qui nécessite d'être reperfusée le plus rapidement possible. Au niveau de la zone du cœur de l'ischémie, où le flux sanguin est le plus sévèrement restreint, l'excitotoxicité et la mort des cellules nécrotiques apparaissent après quelques minutes. À la périphérie de la zone ischémique, dans la zone de pénombre, où le flux sanguin parallèle peut limiter les effets de l'AVC, le degré d'ischémie et le délai de temps de la reperfusion déterminent le devenir individuel de chaque cellule. Dans cette zone, la mort cellulaire, *via* des mécanismes comme l'apoptose et l'inflammation, apparaît moins rapidement (12). Peu après l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne, la pénombre est approximativement de la même taille que le cœur de l'infarctus. Après 3 heures, la pénombre n'en représente plus que

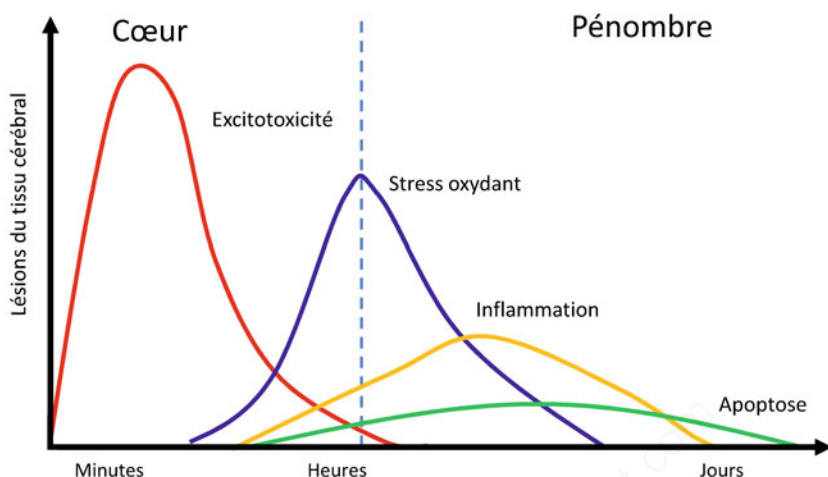


**Fig. 2** – Évolution spatio-temporelle des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale d'après Dirnagl *et al.* (11).

50 %, et entre 6 et 8 heures, presque toute la zone de pénombre a disparu et fait partie des dommages irréversibles au niveau du cœur de l'infarctus (13).

Bien que la durée de l'ischémie soit un élément déterminant en ce qui concerne l'intensité des lésions, la reperfusion joue aussi un rôle important dans la distribution des dommages. Au moment de la reperfusion, une grande quantité d'oxygène arrive au niveau du cerveau, ce qui se traduit par la formation de radicaux libres (espèces activées de l'oxygène – ROS) et mène à un stress oxydant supplémentaire.

### **Excitotoxicité et calcium : déterminants initiaux de la mort cellulaire**

Ce terme a été utilisé pour la première fois par Olney (14) pour décrire le potentiel de destruction des neurones glutamatergiques. Benveniste a été la première, en 1984, à constater une augmentation des concentrations de glutamate extracellulaire mesurées par microdialyse lors d'une ischémie globale chez le rat (15). Ce phénomène a été depuis plus précisément décrit et retrouvé aussi sur des modèles animaux d'ischémie focale. Cette augmentation débute 1 à 2 minutes après l'initiation de l'ischémie et atteint un maximum (16-30  $\mu\text{M}$ ) à la 15<sup>e</sup> min (15), alors que les taux de glutamate extracellulaire restent inférieurs à 6  $\mu\text{M}$  dans la zone périphérique (16). Une corrélation a été mise en évidence entre les concentrations extracellulaires de glutamate et l'intensité du déficit neurologique chez les patients présentant une ischémie cérébrale (17). Les explications concernant cette augmentation des concentrations en glutamate extracellulaire sont conflictuelles. Deux théories s'affrontent, l'une prône la voie de l'exocytose vésiculaire (18) dépendant des concentrations calciques cytosoliques

présynaptiques, l'autre implique la diminution de la recapture du glutamate, voire l'inversion du transport de glutamate liée à l'inhibition de l'ATPase (19).

### Œdème cytotoxique

L'ischémie entraîne l'entrée massive de sodium dans les cellules car la chute des taux d'ATP provoque un arrêt de l'ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  et l'activation par le glutamate extracellulaire (présent en excès) des récepteurs glutamatergiques ionotropiques AMPA et Kainate (fig. 3). Cette entrée de sodium provoque une dépolarisation membranaire post-synaptique, rapidement suivie d'une entrée de chlore maintenant l'équilibre ionique puis d'eau, selon un gradient osmotique, provoquant ainsi une augmentation du volume cellulaire (*swelling* osmotique). La conséquence finale de ce *swelling* est la lyse cellulaire avec la libération de composants cellulaires, dont le glutamate, dans le milieu extracellulaire réalisant alors un cercle vicieux.

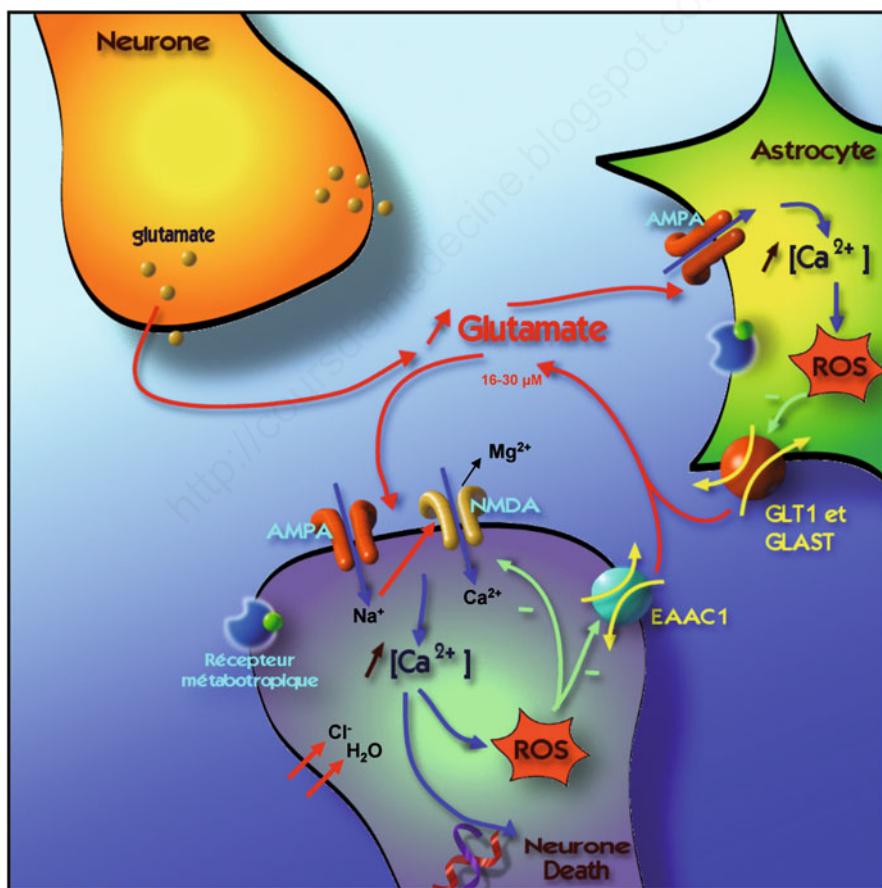


**Fig. 3** – Implication de l'excitotoxicité dans la mort neuronale. Lors d'une ischémie cérébrale, l'augmentation des concentrations de glutamate par exocytose et/ou diminution, voire inversion de son transport, entraîne respectivement par activation des récepteurs AMPA et NMDA, un gonflement osmotique et une entrée massive de calcium dans les neurones.

Mais cette composante osmotique de l'excitotoxicité est un phénomène réversible si le stimulus dépolarisant est supprimé.

### *Influx calcique et ses conséquences*

L'une des principales et des plus rapides conséquences de l'ischémie au sein du tissu cérébral est l'augmentation de la concentration intracellulaire du calcium, conduisant rapidement à la nécrose. Cette destruction cellulaire s'effectue par l'intermédiaire de la mise en jeu de plusieurs systèmes enzymatiques (protéines kinases, protéases, NO-synthétase ou NOS) responsables d'une inhibition de la synthèse protéique, de la production de radicaux libres ou encore de l'altération des protéines du cytosquelette. Si l'invasion calcique est déclenchée par la déplétion énergétique cellulaire et par l'anoxie, responsables par ailleurs d'une dépolarisation anormale des cellules, elle est entretenue par la libération massive d'acides aminés excitateurs, en particulier de glutamate. Le calcium constitue l'un des principaux seconds messagers au sein des cellules neuronales. Il est impliqué dans le contrôle des mécanismes de libération des neurotransmetteurs, de l'excitabilité neuronale et dans la modulation de nombreux processus métaboliques. Le milieu extracellulaire est environ 10 000 fois plus concentré en calcium que le milieu intracellulaire. Le maintien d'une faible concentration cytosolique en calcium contre le gradient de concentration extracellulaire, est assuré, dans les conditions physiologiques, par les échangeurs  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$  au niveau du réticulum endoplasmique ou des mitochondries, et par les transporteurs  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase et  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase en parallèle à l'échangeur passif  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (20). La mise en jeu de ces différents systèmes est coûteuse en énergie. La déplétion énergétique induite par l'ischémie cérébrale va brusquement interrompre la régulation de cette homéostasie calcique. De plus, la dépolarisation membranaire post-synaptique liée à l'afflux massif de sodium intracellulaire, par inhibition de l'ATPase, permet la levée du bloc magnésium des récepteurs glutamatergiques ionotropiques NMDA ; en présence d'un excès de glutamate, les récepteurs NMDA activés permettent également un influx de calcium (fig. 3) (20). Une activation brève mais supérieure à 3 minutes des récepteurs NMDA est suffisante pour induire une mort neuronale par excitotoxicité. Une activation prolongée des récepteurs AMPA (> 60 minutes) est en revanche nécessaire afin d'induire une telle mort neuronale.

Une diminution ou une absence d'ATP inhibe également sa séquestration dans le réticulum endoplasmique ou son extrusion à travers la membrane plasmique par l'ATPase calcium. Les capacités tampon de la calbindine, de la calmoduline et des phospholipides sont enfin abaissées durant l'ischémie à cause de la diminution du pH qui fait suite à la production d'acide lactique, les ions  $\text{H}^+$  entrant en compétition avec le calcium pour se lier à ces différentes molécules (21).

Dans ces conditions, l'augmentation massive du  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule va initier une cascade d'événements délétères (fig. 4) pour le tissu cérébral, parmi lesquels un dysfonctionnement des mitochondries (déficit énergétique et synthèse de radicaux libres toxiques), la mise en jeu de systèmes enzymatiques capables de

dégrader différentes structures de la cellule (lipases, endonucléases et protéases) ou encore l'activation de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) cytotoxique par l'isoforme neuronale de la NO synthase (NOS) de type I (22).

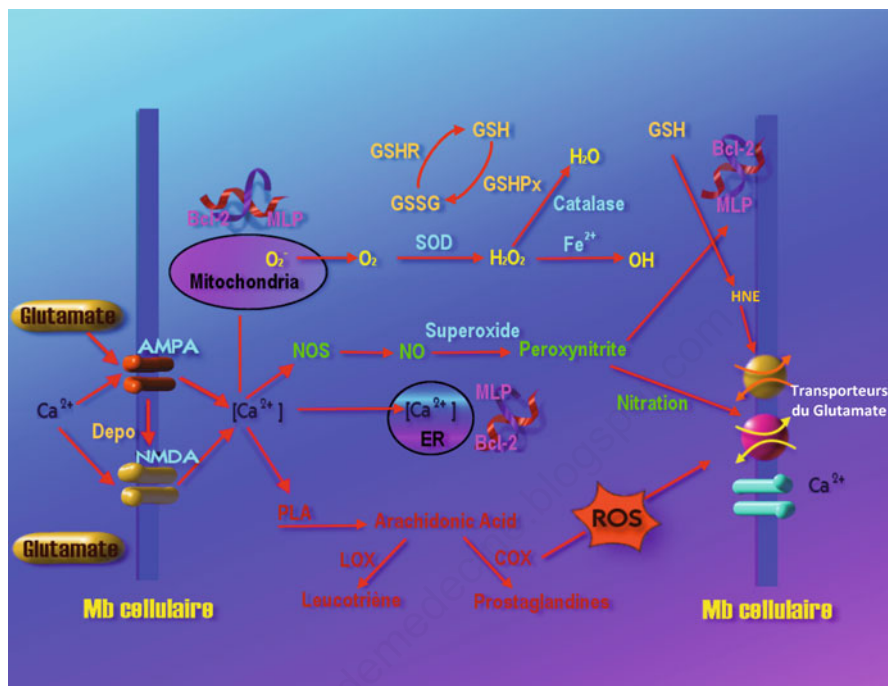


**Fig. 4** – Différentes voies d'augmentation des concentrations intracellulaires de calcium et rôle du calcium dans l'activation des processus de stress oxydatif. Le calcium en trop grande quantité au niveau intracellulaire altère le métabolisme mitochondrial, entraînant la production de radicaux libres, active la *nitric oxide synthase* (NOS) conduisant à la formation de peroxy-nitrites, ainsi que la PLA2 avec production de prostaglandines et de ROS.

La calpaïne est la principale protéase activée de par l'excès de  $\text{Ca}^{2+}$ . Elle est responsable du clivage de nombreuses protéines essentielles au fonctionnement cellulaire comme la  $\text{Ca}^{2+}$ /ATPase, les PKC et le NF- $\kappa$ B. L'activité protéolytique de la calpaïne est fortement augmentée au cours de l'ischémie, entraînant une perte de la densité synaptique et une destruction du cytosquelette par clivage de ses protéines constitutives (23).

L'activation des PLA2 par l'excès de  $\text{Ca}^{2+}$  au cours des phénomènes ischémiques entraîne une perturbation du métabolisme phospholipidique avec dégradation des glycérophospholipides et production massive d'acides gras libres. L'augmentation des acides gras libres au cours de l'ischémie globale survient dès les 5 premières minutes pour atteindre un plateau en 15 minutes avec des taux de 8 à 10 fois la normale (24). L'acide arachidonique est le principal acide gras libre produit au cours de l'ischémie. Il est ensuite métabolisé par la cyclo-oxygénase (COX) en prostaglandines (PG), par la lipo-oxygénase en leucotriènes



(tous deux médiateurs lipidiques pro-inflammatoires), mais également en lysophospholipides (précurseur du facteur d'activation plaquettaire) et en anions superoxydes responsables de la production de radicaux libres (25).

### ***Stress oxydant et monoxyde d'azote***

Le stress oxydant est représenté par l'ensemble des réactions faisant intervenir des ROS, elles-mêmes caractérisées par la présence d'un électron célibataire très réactif (radical libre). Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les capacités antioxydantes de la cellule.

L'ischémie cérébrale et la reperfusion en particulier sont responsables du stress oxydant menant à la formation de radicaux libres, lequel aboutit à des effets délétères durant la pathogenèse. Le cerveau en particulier est extrêmement sensible aux attaques liées aux radicaux libres en raison de son haut contenu lipidique. Ce phénomène qui prédomine au niveau de la zone de pénombre (26) résulte en des dommages graves et immédiats pour les protéines cellulaires, l'ADN et les lipides. Lors de la reperfusion post-ischémique, la formation de radicaux libres est amplifiée par un apport d'oxygène en grande concentration (27). Les radicaux libres formés lors de la reperfusion sont principalement des espèces activées de l'oxygène. Les principaux ROS générés sont : l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$ , le radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$  ; de loin l'espèce dérivée de l'oxygène la plus réactive), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), le NO et le peroxyneutrite ( $ONOO^{\cdot-}$ ).

Au moment de l'ischémie, la perturbation de l'homéostasie ionique, l'excitotoxicité, l'anoxie localisée et l'inflammation favorisent la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène par plusieurs mécanismes complexe.

L'altération des mitochondries constitue une source importante de radicaux libres (28). Les mitochondries produisent de l'ATP en utilisant 90 % de l'oxygène capté par les neurones. Au cours du transfert des électrons dans la chaîne mitochondriale, les électrons fuient spontanément pour réagir avec l'oxygène et produire des radicaux libres. Ces espèces réactives sont normalement prises en charge par des enzymes de réduction comme la superoxyde dismutase (SOD) ou la glutathione peroxydase (GPx). Toutefois, au cours de l'ischémie-reperfusion l'excès de  $Ca^{2+}$  dans le cytoplasme puis dans la mitochondrie entraîne une accumulation de radicaux libres. Les radicaux libres qui s'accumulent dans la mitochondrie pourront réagir avec l'oxygène au moment de la reperfusion afin de produire des ions superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ). Les radicaux libres ainsi générés inhibent à leur tour le transport des électrons au niveau des mitochondries et amplifient ainsi la production de radicaux libres par les mitochondries.

La production de radicaux libres tels que le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) fait intervenir la présence de NO qui est produit par la NOS, au cours d'une réaction dépendante de la présence d'oxygène et qui est activée par la  $Ca^{2+}$ /calmoduline. La  $Ca^{2+}$ /calmoduline peut activer directement la NOS ou indirectement *via* la calcineurine. Il a été montré que les NOS neuronale et inducible (nNOS



et iNOS) sont surexprimés au cours d'une ischémie cérébrale (29). Le NO produit à partir des neurones diffuse librement à travers les membranes et peut réagir avec les ions superoxydes ( $O_2^{\bullet-}$ ) aboutissant à la production d'ions peroxydinitrites ( $ONOO^-$ ). Les ions peroxydinitrites ( $ONOO^-$ ) sont capables d'induire des dommages cellulaires par nitration de l'ADN et des protéines mais aussi par oxydation des lipides, de l'ADN et des protéines. Le NO peut également agir comme accepteur d'électron inhibant ainsi la production d'ATP par les mitochondries.

Les ions métalliques sont également des facteurs importants de la production des radicaux libres. Les ions  $Fe^{2+}$  libérés au cours de l'ischémie par des protéines de transport peuvent transformer le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en radical hydroxyl ( $OH^{\bullet}$ ). Ils peuvent également induire une peroxydation des lipides au cours de la reperfusion. De même, les ions  $Zn^{2+}$  stockés dans des vésicules présynaptiques des neurones glutamatergiques et libérés lors de l'exocytose du glutamate induisent une mort cellulaire au cours des phénomènes ischémiques par production de radicaux libres *via* l'activation des COX ou de la PKC (30). Enfin, durant le stress oxydant, cette rapide surproduction de radicaux libres submerge la détoxification et la capacité de piégeage des enzymes antioxydantes de la cellule à savoir la catalase (CAT), la SOD, la GPx, et des antioxydants non enzymatiques à savoir la vitamine E, la vitamine C et le glutathion (GSH).

## **Inflammation post-ischémique**

Les concentrations intracellulaires élevées en calcium, la production de NO et de radicaux libres ainsi que l'hypoxie vont contribuer à l'activation de nombreux facteurs de transcription nucléaire, en particulier du facteur NF- $\kappa$ B (31). L'activation de ce facteur de transcription a de nombreux effets délétères : augmentation de la synthèse de NO *via* la NOS de type II, renforçant ainsi les effets délétères de celle-ci ; expression de la COX de type 2, enzyme impliquée dans la synthèse de prostanoïdes toxiques et oxydatifs ; expression de nombreuses cytokines telles que le *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) et l'interleukine 1s (IL-1s), cytokines impliquées dans l'activation des cellules gliales et des macrophages (synthèse de NOS de type II et de COX-2), ainsi que dans les processus favorisant l'adhésion des polynucléaires et des monocytes à l'endothélium vasculaire (activation des protéines d'adhésion ICAM-1, sélectine P, sélectine E, etc.) et leur migration au sein du parenchyme cérébral, contribuant de cette manière à la majoration des lésions ischémiques (32).

## **Activation des phénomènes apoptiques**

En dehors des phénomènes de nécrose cellulaire qui surviennent précocement, en particulier au cœur de l'ischémie, l'augmentation de la concentration cellulaire en calcium, la production de NO et de radicaux libres ainsi que les médiateurs de l'inflammation vont être susceptibles de mettre

en œuvre un processus de mort cellulaire programme, l'apoptose (33). Ce processus est, par définition, différé dans le temps, il prédomine au sein de la zone de pénombre et fait intervenir des processus biologiques complexes. Ce type de mort cellulaire se différencie de la nécrose par ses aspects fonctionnels organisés et anatomiques. L'apoptose se définit morphologiquement par la condensation du cytoplasme (modification des membranes et réorganisation du cytosquelette), par la marginalisation de la chromatine sous la membrane nucléaire, et l'apparition de bourgeons membranaires contenant les fragments nucléaires donnant naissance aux corps apoptotiques destinés à être phagocytés par des macrophages ou par des cellules voisines. Sur le plan moléculaire, l'ADN est fragmenté en multiples segments par clivage spécifique entre les nucléosomes. Ce sont l'abondance et l'activité relatives des protéines et molécules pro- et anti-apoptotiques qui déterminent à un moment donné le sort (de survie ou de mort) de la cellule. On distingue ainsi des protéines dont l'expression va favoriser le développement de l'apoptose (protéines pro-apoptotiques : Bax, Bid, etc.) et des protéines qui au contraire limitent le développement de ce type de mort cellulaire (protéines anti-apoptotiques : Bcl-2, Bcl-XL, etc.). Dans certaines conditions pathologiques telles que l'ischémie cérébrale, la balance entre ces protéines représente la capacité de décision de la cellule et peut conduire vers la mort cellulaire. Trois voies de signalisation principales ont été décrites comme étant la voie extrinsèque (ou médiée par récepteurs), la voie intrinsèque (ou mitochondriale) et la voie dite caspase (*cysteine aspartate specific protease*) indépendante. La caspase-3 est l'effecteur terminal de la cascade des caspases et favorise de nombreuses voies catalytiques de l'ADN (33).

## **Œdème cérébral**

L'ischémie cérébrale entraîne une défaillance des pompes ioniques membranaires, ce qui déclenche alors des mécanismes complexes qui vont mener au gonflement des cellules et à un œdème cérébral d'origine cellulaire : l'œdème cytotoxique. La perturbation de l'homéostasie ionique déclenche un mouvement osmotique passif d'eau vers les cellules. L'augmentation de la teneur en eau du tissu cérébral affecte la substance grise et blanche, ce qui se traduit macroscopiquement par une augmentation du volume.

Il existe également des systèmes spécifiques du transport de l'eau qui jouent un rôle propre dans la détermination de l'œdème cérébral, les aquaporines (AQP), notamment l'AQP4, la plus répandue dans le SNC. La densité de ces canaux est particulièrement élevée à l'interface entre le cerveau et les espaces liquidiens (sang, espaces sous-arachnoïdiens, ventricules). L'AQP4 est exprimée à la fois dans les astrocytes, les cellules endothéliales et les cellules épendymaires. Les neurones sont dépourvus d'AQP4. Le rôle des AQP cérébrales en pathologie est encore mal connu mais ces canaux facilitent les mouvements d'eau. Chez les rongeurs, l'expression d'AQP4 varie à la suite d'une lésion cérébrale ischémique ou traumatique (34). Les différentes études chez les rongeurs montrent que l'AQP4 joue un rôle important dans la formation de l'œdème (35). Le niveau d'expression

de l'AQP4 diminue dans les premiers temps après la lésion ischémique ou traumatique et augmente ensuite (36). Ces résultats suggèrent que l'AQP4 contribue aux processus œdémateux, mais le rôle positif ou négatif de l'AQP4 dans la formation de l'œdème cérébral n'est pas encore clairement élucidé.

Parallèlement, l'ischémie-reperfusion altère les vaisseaux et la barrière hémato-encéphalique (BHE ; fig. 5) pour aboutir à la formation d'un œdème dont l'origine est la fuite capillaire : l'œdème vasogénique (37). Lorsque l'intégrité de la BHE est perturbée, le liquide et les protéines plasmatiques ainsi que les cellules inflammatoires pénètrent dans le tissu cérébral.

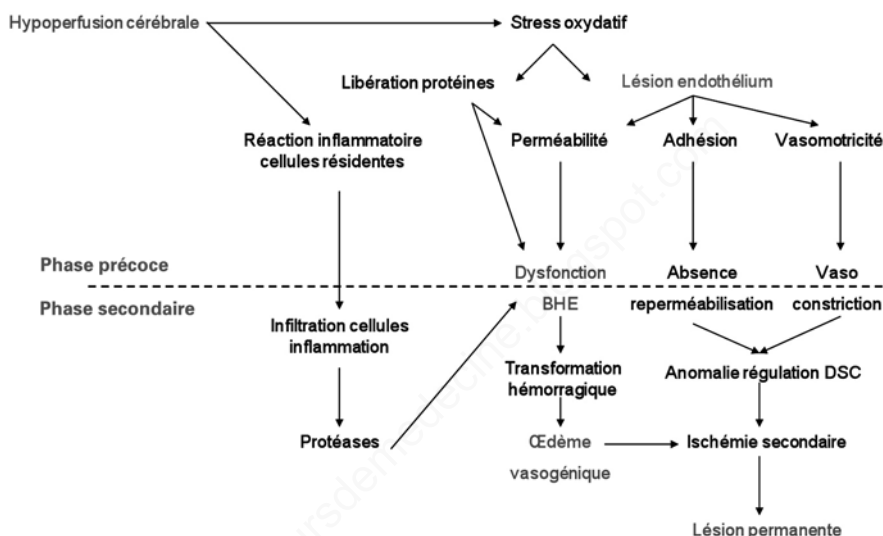


Fig. 5 – Altération de la BHE au cours d'un processus ischémique.

La plupart des voies biologiques qui mènent à l'œdème sont présentes lors de l'ischémie : libération excessive de glutamate, stress oxydant, cascade inflammatoire. De plus, l'augmentation du volume cérébral engendre une augmentation de la pression intracrânienne et une diminution de la perfusion cérébrale, qui amplifie le phénomène ischémique. L'œdème atteint son développement maximum le 4<sup>e</sup> jour, puis régresse au cours de la 2<sup>e</sup> semaine. L'effet de masse est d'autant plus important que l'infarctus est volumineux. Enfin, l'œdème cytotoxique comme l'œdème vasogénique peuvent être aggravés par la reperfusion, en raison de l'exacerbation du stress oxydant et de la réponse inflammatoire mais également du dysfonctionnement de la BHE.

## Éléments diagnostiques d'un AVC ischémique

Dans un premier temps, l'analyse sémiologique reste l'outil essentiel du clinicien et la précision du diagnostic demeure corrélée à une bonne connaissance anatomoclinique et physiopathologique. Le diagnostic d'un AVC

doit être évoqué devant tout « déficit neurologique de survenue soudaine ». Les erreurs diagnostiques sont d'environ de 15 à 20 % et nécessitent également une évaluation et une prise en charge spécifique (crise épileptique, déficits neurologiques soudains non vasculaire, tumoral ou infectieux). En pratique, devant un patient suspect d'AVC, la première étape consiste, après interrogatoire du patient ou de son entourage et examen clinique, à déterminer si le déficit neurologique est bien compatible avec un AVC, c'est-à-dire la survenue soudaine ou rapidement progressive (sur quelques heures) des symptômes suivants : hémiparésie ou hémiplégie, troubles sensitifs unilatéraux, trouble du langage, trouble de l'équilibre, vertiges, perte de la vision totale ou partielle bilatérale ou monoculaire. Il est ensuite nécessaire de vérifier auprès du patient ou d'un témoin l'heure exacte de début des symptômes. Si le patient s'est réveillé avec son déficit, il faudra considérer comme heure de début des symptômes la dernière heure où il a été vu sans déficit. Les patients doivent ensuite être transférés au plus vite vers la structure hospitalière de référence où l'imagerie cérébrale permettra immédiatement la distinction entre un AVC ischémique et hémorragique.

La seconde étape concerne la stratégie des explorations de neuro-imagerie, pouvant varier d'un centre à l'autre en fonction du niveau d'équipement plus ou moins sophistiqué des établissements, mais qui doivent toujours être guidées par l'expertise clinique pour poser des questions précises selon les données temporelles de survenue. Il faut essayer de répondre au mieux et le plus rapidement possible à la nature de l'AVC (ischémique ou hémorragique) ; à la région anatomique et au territoire vasculaire concernés ; au mécanisme responsable (thromboembolique ou hémodynamique) ; au stade physiopathologique (lésion réversible ou irréversible) qui conditionne le pronostic et les solutions thérapeutiques ?

Actuellement, l'IRM est l'examen d'urgence de référence en matière d'AVC selon tous les textes de recommandations officielles, le scanner cérébral n'étant utilisé (sauf contre-indication) que par manque d'accès à cette technique.

## **Imagerie par résonance magnétique en diffusion et perfusion**

Seul le recours à l'IRM avec des séquences de diffusion et de perfusion permet de faire le diagnostic et d'évaluer la zone de pénombre. En effet, au cours des 6 premières heures, les images en TDM et les séquences conventionnelles d'IRM sont à ce stade le plus souvent normales ou ne montrent que de discrètes anomalies du parenchyme alors que la zone de souffrance ischémique est clairement identifiée en imagerie de diffusion (IRMd) dès les premières minutes suivant le début des signes cliniques et que la zone hypoperfusée est immédiatement décelable en imagerie de perfusion (IRMp).

## IRM de diffusion

L'IRMd évalue la mobilité des molécules d'eau et permet de détecter précocement le dysfonctionnement cellulaire secondaire à l'ischémie. À la phase aiguë de l'ischémie cérébrale, l'interruption du flux sanguin cérébral entraîne très rapidement, une défaillance du métabolisme énergétique. Il en résulte un afflux massif d'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire, à l'origine d'un œdème cytotoxique. Ainsi, la mobilité d'eau libre du secteur interstitiel vers le secteur intracellulaire est réduite, phénomène visible dès les premières minutes par l'IRMd sous forme d'un hypersignal (blanc) (38). Cette technique, possède une excellente sensibilité (plus de 90 %) pour la détection des lésions ischémiques aiguës.

## IRM de perfusion

L'IRMp fournit une information sur l'hémodynamique régionale cérébrale à l'échelle microvasculaire et donne une estimation du DSC. Cette méthode étudie la cinétique de passage d'un produit de contraste (chélate de gadolinium) non diffusible dans le cerveau et permet de visualiser les zones d'hypoperfusion cérébrale (39). Plusieurs modalités de mesure ont été proposées et testées : le temps au pic (Tmax), le temps de transit moyen (TTM), le volume sanguin cérébral (VSC) et le débit sanguin cérébral (DSC) (fig. 6). De façon simplifiée, le Tmax correspond au délai d'atteinte du pic de concentration de gadolinium pour chaque région par rapport à l'arrivée du gadolinium dans les artères cérébrales. Actuellement, il semble être la modalité qui offre les résultats les plus robustes dans les essais thérapeutiques publiés (40).

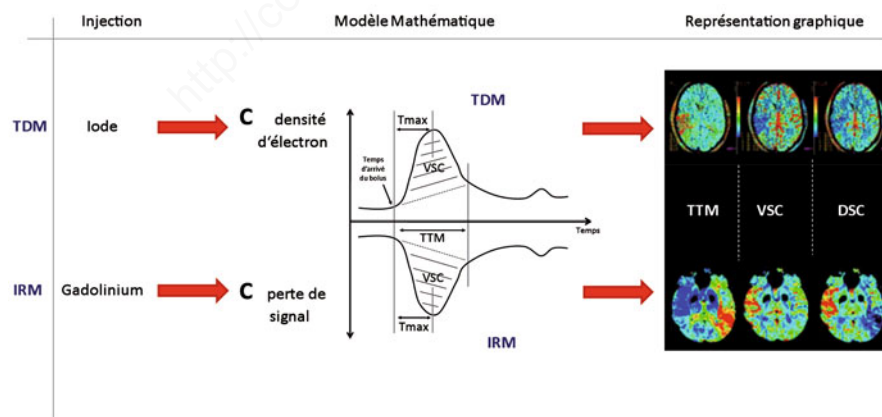


**Fig. 6** – Méthodes IRM et TDM de perfusion. Temps de transit moyen (TTM) : temps moyen de traversé des capillaires (unité : seconde) ; volume sanguin cérébral (VSC) : correspond à l'aire sous la courbe et mesure de l'autorégulation (unité : mL/100 g de tissu) ; débit sanguin cérébral (DSC) : est égale à VSC/TTM (unité : mL/100 g de tissu/min). Au cours d'une ischémie, on observe dans le territoire concerné un allongement du TTM et du Tmax et une diminution du VSC et du DSC.

### Concept de « mismatch »

L'analyse conjointe de l'imagerie de perfusion et de diffusion permet d'identifier la zone de pénombre à risque d'évolution vers l'infarctus. La zone correspondant à une baisse de la perfusion cérébrale sans signe de nécrose en diffusion est appelée « mismatch ». Elle est considérée comme un substitut de la pénombre ischémique (41). Le concept de « mismatch », fondé sur la soustraction des volumes de perfusion et de diffusion, est apparu comme un moyen simple permettant d'identifier en urgence la zone à risque (fig. 7) (42). Schématiquement, la zone de nécrose est assimilée au volume lésionnel objectivé par les séquences de diffusion. En l'absence d'une reperfusion rapide, les études séquentielles ont montré une extension de la lésion initiale aux dépens de la zone hypoperfusée. Cette évaluation, couplée à l'analyse de l'angio-IRM intracrânienne (recherche d'une occlusion vasculaire), permet de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une fibrinolyse. Cependant, à la différence de la TEP, l'IRMp n'autorise pas une évaluation quantitative de l'hémodynamique cérébrale : les principaux paramètres utilisés (Tmax, TTM, DSC, VSC) ne donnent qu'une information

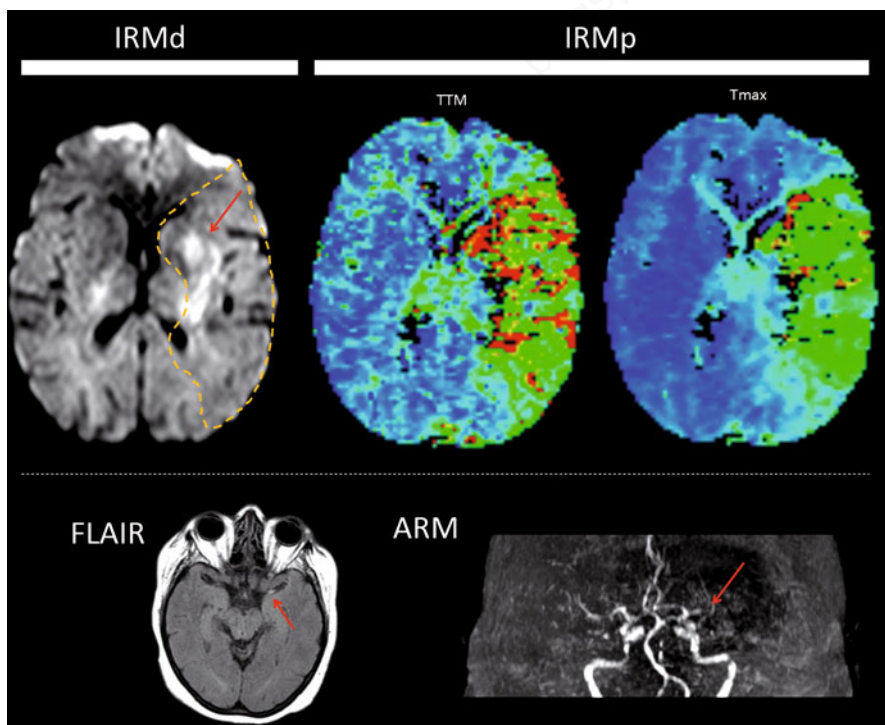


**Fig. 7** – IRM de diffusion (IRMd) et de perfusion (IRMp) d'un accident ischémique sylvien superficiel et profond. En IRMd, lésions cytotoxiques (hypersignal), intéressant la région précentrale gauche, la substance blanche périventriculaire gauche ainsi que du noyau lenticulaire gauche et d'une partie du noyau caudé. En IRMp, augmentation du TTM et du Tmax avec « mismatch » important. En pondération Flair, hypersignal de l'artère sylvienne gauche avec absence de flux en angioIRM (ARM).

hémodynamique qualitative. En outre, les différentes tentatives destinées à établir des seuils de viabilité tissulaire à l'aide des paramètres IRM n'ont pas permis une approche précise de la zone à risque. Aucun consensus n'est établi sur le choix des paramètres hémodynamiques ni sur la pertinence des critères définissant la zone de « mismatch ». Pour répondre à cette carence, de nombreux programmes de modélisation multiparamétriques de la souffrance tissulaire sont en cours d'élaboration. L'adjonction de séquences explorant le métabolisme (spectroscopie, détermination de la consommation régionale d'oxygène (CMRO<sub>2</sub>) par effet BOLD) permettrait de compléter de manière pertinente l'évaluation du tissu à risque, sous réserve de ne pas allonger la durée d'examen.

## Imagerie par tomodensitométrie

La reconnaissance des signes précoces scanographiques d'AVC ischémique est souvent difficile, expliquant la grande variabilité de leur taux de détection retrouvée dans la littérature (56 à 94 %). Deux types de signes précoces peuvent être rencontrés : les anomalies intravasculaires (hyperdensité intra-artérielle) et les anomalies parenchymateuses (atténuation de contraste et effet de masse).

### **Anomalies intravasculaires**

Le thrombus intra-artériel est responsable de l'augmentation de densité de l'artère correspondant à l'hyperdensité spontanée artérielle et théoriquement visible sur chacune des artères formant le polygone de Willis et cela dès la phase initiale de l'AVC. Cette hyperdensité intravasculaire traduit la présence d'un caillot d'origine thrombotique, ou le plus souvent d'origine embolique. L'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM) est la plus fréquente.

### **Anomalies parenchymateuses**

Ces signes parenchymateux regroupent : l'atténuation de contraste et l'œdème cérébral. L'atténuation de contraste correspond par définition à une perte du contraste spontanément visible entre les densités de la substance blanche et de la substance grise. En condition physiologique, la substance blanche apparaît spontanément plus hypodense que la substance grise constituant le manteau cortical et les noyaux gris centraux. Selon la localisation de l'atténuation de contraste, plusieurs signes ont été décrits. L'effacement du noyau lentiforme correspond à une atténuation des contours précis de ce noyau et est corrélé au développement d'un infarctus atteignant le territoire profond de l'ACM. L'effacement du ruban insulaire correspond à une perte de définition entre la substance grise et la substance blanche au niveau de l'insula et est associé aux infarctus du territoire superficiel de l'ACM. Ce signe est très fréquemment associé aux autres du fait de la situation stratégique de la région insulaire qui correspond à un territoire distal du territoire sylvien superficiel. L'effacement des sillons corticaux se traduit par une modification de contraste du manteau



cortical. Il est corrélé au développement d'un infarctus cortical de l'ACM. L'association de ces signes d'atténuation de contraste prédit le développement d'un infarctus étendu. L'évaluation globale subjective d'un volume seuil de plus ou moins 33 % de territoire atteint a été proposée, particulièrement pour servir de critère d'inclusion/exclusion dans des essais thérapeutiques d'antithrombotiques. Cette approche reste cependant spéculative car la définition d'un territoire moyen de l'ACM se heurte à sa grande variabilité.

L'effet de masse est mis en évidence par la compression exercée sur des structures de référence (système ventriculaire, scissures et sillons corticaux). Une discrète compression ventriculaire peut affecter la corne frontale, l'effet de masse se traduit par un effacement de la vallée sylvienne ou des sillons corticaux. Ces effets de masse localisés sont vraisemblablement plus facilement identifiés du fait d'une hypodensité franche.

### **Scanner de perfusion**

Récemment, afin de sensibiliser la technique, le principe du scanner de perfusion a été proposé comme alternative pour la mesure de la pénombre ischémique ou dans la détection d'un vasospasme après HSA (43). Il est fondé sur la mesure de la perfusion cérébrale selon le même principe que l'IRMp avec une injection d'iode (fig. 6). Ainsi, les zones cérébrales ischémiques voient leurs DSC et VSC régionaux diminués et leurs TTM allongés. Dans le cadre de l'AVC, les critères ont été définis sur leur capacité à prédire la taille de l'infarctus final. Le « mismatch » entre les régions ayant un VSC inférieur à 2,0 mL/100 g (cœur) et celles avec un TTM 1,5 fois plus élevé que celui mesuré dans l'hémisphère opposé (hypoperfusion) correspondrait ainsi à un substitut de la pénombre ischémique (44). L'avantage principal du scanner de perfusion est sa simplicité d'utilisation, avec un logiciel intégré dans la plupart des consoles, susceptible de générer en temps réel 24 h/24 dans la plupart des centres des cartes de perfusion. Néanmoins, à l'exception des scanners de dernière génération, le scanner de perfusion ne permet de couvrir que 2 cm d'épaisseur en 4 coupes lorsque l'IRMp en couvre 8 à 12. La seconde limitation majeure à son utilisation en pratique courante dans le cadre de l'AVC est l'absence de validation de ces critères par des essais prospectifs comme ceux dont a fait l'objet l'IRM cérébrale. Cependant, la comparaison des valeurs pour chaque « région d'intérêt » préalablement définies et l'établissement d'un ratio entre zones ischémiques et régions controlatérales équivalentes semblent présenter un intérêt.

## **Prise en charge thérapeutique d'un AVC ischémique**

Quelle que soit la sévérité d'un AVC, le patient doit être hospitalisé le plus tôt possible (dès les premières heures) dans un service spécialisé car cette prise en charge constitue, à ce jour, la mesure thérapeutique la plus efficace pour



améliorer le pronostic des patients victimes d'un AVC. En effet, les unités neurovasculaires (UNV) dédiées et organisées spécifiquement pour la prise en charge des AVC permettent, à elles seules, de réduire de 25 % la mortalité hospitalière des AVC ischémiques, et de 17 % la mortalité à 1 an des AVC hémorragiques. Ce bénéfice s'applique à tous les AVC, quel que soit leur type (ischémique ou hémorragique) ou leur sévérité et quel que soit l'âge des patients. La presque totalité du bénéfice est obtenue au cours des 30 premiers jours (45). Pour les patients les plus graves justifiant la réanimation, l'admission dans une unité ayant l'habitude de la prise en charge des AVC (neuroréanimation) est associée à une diminution de la mortalité par un facteur de 3,4 (46). Il semble donc évident qu'une prise en charge précoce et adaptée a un impact majeur sur le pronostic des patients souffrant d'un AVC.

Actuellement, deux circulaires ministérielles (3 novembre 2003 et 22 mars 2007) ont précisé les filières de prise en charge des AVC, et en particulier le développement d'UNV spécialisées (21 en 2005, 77 en 2009). Mais on estime que seule une minorité de patients y ont accès actuellement : selon une enquête de la Société française neurovasculaire (SFNV), 1 080 patients ont été traités en 2005 en France, soit moins de 1 % de l'ensemble des AVC. Les progrès attendus font appel à une accélération de la filière préhospitalière, augmentation du nombre de candidats et l'utilisation de nouveaux traitements. Les unités mobiles d'urgence sont largement sensibilisées à l'urgence neurovasculaire. Pourtant, le retard pris dans la phase préhospitalière est souvent important : il découle, très généralement, d'une alerte trop tardive. L'implication dès la phase préhospitalière et la formation structurée des professionnels de santé, médecins urgentistes, équipes de SAMU et des sapeurs pompiers en particulier, sont d'une extrême importance de façon à permettre la sélection rapide des patients qui, en priorité, doivent être dirigés vers les UNV.

## Traitement thrombolytiques et anticoagulants

Le principal mécanisme des infarctus cérébraux étant une occlusion artérielle thromboembolique, l'élément clé de toute stratégie thérapeutique en urgence est la levée la plus précoce possible de l'occlusion artérielle permettant la reperfusion du territoire artériel ischémié encore viable (pénombre ischémique) avant que la mort neuronale définitive ne survienne. L'autorisation européenne accordée à la thrombolyse intraveineuse par l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rt-PA) dans les trois premières heures de l'infarctus cérébral a représenté, en 2002, une véritable révolution : pour la première fois dans cette affection, un traitement d'urgence efficace (moins 20 % de patients handicapés) était disponible. Conformément à l'AMM, seul un neurologue formé est habilité à prescrire le rt-PA. La dose de rt-PA préconisée est de 0,9 mg/kg avec une dose maximale 90 mg (10 % en bolus de 1 minute et 90 % en perfusion d'une heure). L'analyse combinée des essais randomisés (ATLANTIS, ECASS, NINDS), incluant un total de plus de 5 000 patients, a montré que le bénéfice de la thrombolyse était d'autant plus grand que le traitement était

appliqué précocement, avec un bénéfice maximal quand le fibrinolytique était administré dans les 90<sup>es</sup> minutes (47). Cependant, ce bénéfice est obtenu au prix d'une augmentation significative du nombre d'hémorragies cérébrales symptomatiques et ne doit pas faire oublier que la thrombolyse est un traitement potentiellement dangereux : le risque de transformation hémorragique varie de 6 à 11 % en fonction des protocoles employés pour la thrombolyse intraveineuse (*vs* 0,6 à 3 % dans les groupes placebo) (48). Les transformations hémorragiques liées au traitement thrombolytique sont beaucoup plus volumineuses, graves, mortelles ou à l'origine d'une invalidité majeure dans 50 à 75 % des cas. Les analyses secondaires des essais du rt-PA ont permis d'identifier les facteurs de risques de transformation hémorragique grave sous rt-PA. Ces facteurs sont l'âge, un traitement par aspirine, une hypodensité étendue sur le scanner initial, une HTA et une hyperglycémie non contrôlée (49). Pour limiter ce risque, il est fondamental de respecter scrupuleusement toutes les contre-indications (tableau I). Lors de l'attribution de l'autorisation européenne, il avait été d'emblée prévu d'évaluer, par un vaste registre européen, le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique en pratique courante et de le

**Tableau I** – Indications et contre-indications à l'utilisation de l'altéplase (rt-PA) dans l'indication des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques à la phase aiguë.

#### INDICATIONS

Diagnostic d'un AVC ischémique responsable d'un déficit neurologique  
Début des symptômes moins de 4,5 h avant l'initiation du traitement

#### CONTRE-INDICATIONS

##### Cliniques

HTA avec pression artérielle systolique >185 mmHg ou pression diastolique >110 mmHg  
Symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoidienne, même en l'absence d'anomalie au scanner  
Antécédent d'hémorragie intracrânienne  
Antécédent d'infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois  
Antécédent de traumatisme crânien ou AVC au cours des 3 derniers mois  
Chirurgie majeure dans les 14 derniers jours  
Hémorragie digestive ou urinaire dans les 21 derniers jours  
Ponction artérielle dans un site non compressible dans les 7 derniers jours  
Crises convulsives au début de l'AVC  
Déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement

##### Radiologiques

Signes d'hémorragie intracrânienne à l'imagerie  
Hypodensité supérieure à 33% d'un hémisphère cérébral

##### Biologiques

Anticoagulant oral avec INR supérieur à 1,7  
Héparine dernière 48 h avec TCA actuel allongé  
Plaquette inférieures à 100 000/mm<sup>3</sup>  
Glycémie inférieure à 2,7 mmol/l ou supérieure à 22 mmol/l

#### Contre-indications supplémentaires pour une fibrinolyse comprise entre 3 et 4,5 h

Age >80 ans  
Déficit neurologique sévère (score NIHSS > 25)  
Patient diabétique présentant des antécédents d'AVC

Comme tous les agents thrombolytiques, le rt-PA ne doit pas être utilisé dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé.

comparer à la situation particulière des essais randomisés. Les résultats de ce registre, dénommé *safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study* (SITS-MOST), incluant 6 483 patients, retrouvent une efficacité (autonomie à trois mois dans 55 % des cas) et une sécurité d'utilisation (risque d'hémorragie cérébrale : 7,3 %) de la thrombolyse par rt-PA superposables à celles des essais randomisés (50).

Depuis, plusieurs essais thérapeutiques ont montré qu'il existait une fenêtre thérapeutique pour le rt-PA au-delà de la 3<sup>e</sup> heure (jusqu'à 4,5 heures environ), même si le bénéfice décroît rapidement avec le temps (51). On sait aujourd'hui que le risque hémorragique, lui, n'a guère tendance à augmenter entre la 3<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure (52). Ces résultats ont encouragé la réalisation d'une étude européenne (ECASS III), incluant 821 patients, ayant pour but de comparer la thrombolyse par rt-PA à un placebo administré dans les 3 à 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes d'AVC (53). Dans ces conditions, un traitement par rt-PA augmente par rapport au placebo de 28 % les chances de récupérer une indépendance complète avec 14 patients à traiter pour obtenir un devenir neurologique favorable. Le risque de transformation hémorragique était de 7,9 % dans le groupe rt-PA (*versus* 6,4 % dans l'étude NINDS), mais seulement 2,4 % des transformations hémorragiques étaient considérées comme responsable d'une détérioration neurologique. Depuis, une large étude observationnelle européenne (SITS-ISTR), incluant 650 patients, confirme la sécurité d'emploi du rt-PA utilisé entre la 3<sup>e</sup> à 4,5<sup>e</sup> heure (54). Il doit cependant être noté que des critères d'exclusions additionnels doivent être utilisés dans cette plage de 3 à 4,5 heures (tableau I).

Actuellement, une large littérature tente encore d'élargir le cadre des candidats potentiels à la thrombolyse. Dans ces différentes situations « hors AMM », l'IRM cérébrale pourrait s'avérer être un outil précieux par les informations qu'elle apporte sur le parenchyme cérébral en permettant de sélectionner les patients en fonction de la taille de leur zone de pénombre. Dans le sens de ce concept, l'étude prospective observationnelle DEFUSE, incluant 74 patients thrombolysés entre la 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> heure par du rt-PA, ayant tous bénéficié d'une IRM de diffusion et de perfusion (sans pour autant que les résultats n'influencent la décision de thrombolyse), rapporte un bénéfice à la thrombolyse chez les patients ayant une large hypoperfusion et une faible région à diffusion limitée (« mismatch »). Inversement, un risque hémorragique inacceptable était retrouvé chez les patients ayant une large région à diffusion limitée (55). Plusieurs nouveaux thrombolytiques dont le desmoteplase sont également en cours d'expérimentation et pourraient permettre de réduire le risque hémorragique (56). Ainsi, une étude pilote rapporte un bénéfice à l'utilisation de desmoteplase entre la 3 et 9<sup>e</sup> heure chez des patients sélectionnés en IRM sur leur zone de pénombre (57). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par une récente étude prospective de phase III DIAS-2 (58). D'autres approches semblent également émergées, telles que l'association d'une faible dose de rt-PA en intraveineux et d'un bolus de thrombolytique en intra-artériel, au contact du caillot (59). Une étude est actuellement en cours (MR RESCUE) afin de

tester ce concept entre la 3<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> heure chez des patients sélectionnés en IRM sur leur zone de pénombre. Enfin, de nouvelles techniques endovasculaires sont actuellement en cours d'évaluation, avec notamment le développement de plus en plus sophistiqué de matériaux pour tenter d'« extraire » le caillot (systèmes MERCI et CATCH) (60).

L'aspirine est le seul antiplaquettaire qui ait fait la preuve de son efficacité par des études randomisées pour prévenir la récurrence ischémique précoce et améliorer le pronostic des infarctus cérébraux à la phase aiguë (61). En effet, l'aspirine réduit la mortalité de 4 % patients traités et le décès ou la dépendance de 12 % au prix de 2 % complications hémorragiques graves (62). Un traitement par aspirine (160 à 300 mg) est donc à débiter le plus précocement possible après un infarctus cérébral en respectant ses contre-indications (ulcère gastroduodénal, allergie, anémie microcytaire inexpliquée, etc.). Afin de réduire le risque de complications hémorragiques intracérébrales, la prescription de l'aspirine est retardée de 24 heures si un traitement thrombolytique est administré au patient. L'utilisation systématique d'héparine (héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire, ou héparinoïdes) à doses curatives n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'AVC ischémique, y compris dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. L'héparine à doses curatives peut cependant être utilisée dans des indications sélectives, présumées à haut risque de récurrence ou d'extension, telles que les cardiopathies à haut risque embolique, les sténoses artérielles sévères, la présence d'un thrombus intraluminal ou les dissections artérielles extracrâniennes.

Au total, la thrombolyse a largement contribué à transformer la vision autrefois attentiste du traitement des AVC à la phase aiguë. Sa place est donc considérable, même si trop peu de patients peuvent aujourd'hui en bénéficier. Son développement dans les années à venir est indissociable de celui des UNV.

## Mesures générales

Le traitement de l'AVC ischémique vise avant tout à éviter que la zone de « pénombre » ne bascule vers la mort neuronale, ce qui permet de limiter la taille finale de l'infarctus et ainsi les séquelles neurologiques. Les principaux facteurs aggravants reconnus et nécessitant une surveillance et correction éventuelle sont l'hypotension artérielle, l'hypo- mais surtout l'hyperglycémie, l'hyperthermie et l'hypoxie. Les mesures dites générales visent aussi à prévenir et/ou traiter les complications neurologiques ou générales ; ainsi l'évaluation des troubles de la déglutition et la mobilisation précoce permettent de prévenir pneumopathies et complications de décubitus. Tout d'abord, si une voie veineuse est nécessaire, elle repose sur la perfusion de soluté isotonique (sérum salé isotonique) afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation d'un œdème cérébral. Par ailleurs, il est recommandé à la phase aiguë de l'infarctus cérébral de traiter l'hyperglycémie qui, chez l'homme, est associée à un moins bon pronostic neurologique, qu'elle survienne chez un patient diabétique ou non. Cependant, une étude récemment

(GIST-UK) n'a pas montré d'effet bénéfique d'un traitement par insuline sur la réduction de mortalité (63).

L'hyperthermie est traitée si la température est supérieure à 37,5 °C, en recherchant bien sûr la cause de la fièvre. Une autre alternative pourrait être l'hypothermie modérée (33 à 34 °C) en utilisant des dispositifs de refroidissement externes ou internes. Des études de faisabilité ont été réalisées COOLAID (*cooling for acute ischaemic brain damage*), mais actuellement cette thérapeutique n'a pas prouvé son efficacité au cours de l'ischémie cérébrale (64, 65).

L'hypertension artérielle, fréquente à la phase initiale des AVC ischémiques, sera respectée. Si les chiffres à plusieurs mesures successives sont supérieurs à 220 mmHg pour la systolique et 120 mmHg pour la diastolique, il est recommandé de traiter en utilisant la voie intraveineuse afin d'obtenir une réduction progressive des chiffres tensionnels ; toute réduction brutale de la tension artérielle est susceptible d'aggraver l'AVC ischémique.

En cas d'hypoxie, aussi bien l'European Stroke Initiative que l'American Stroke Association recommandent une oxygénothérapie (66, 67).

Le traitement antiépileptique n'est pas recommandé en prophylaxie des crises. En cas de crise à la phase aiguë, un traitement antiépileptique est recommandé pour prévenir les récurrences de crises. Les différents médicaments n'ont pas été évalués spécifiquement dans le contexte de l'AVC, y compris en cas d'état de mal. La durée optimale du traitement n'a pas été évaluée. Il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement au long cours.

L'utilisation systématique des anti-œdémateux (mannitol, glycérol, diurétiques ou corticoïdes) n'est pas justifiée car aucun n'a fait la preuve de son efficacité dans l'ischémie cérébrale, et tous possèdent des effets indésirables potentiels (désordres hydroélectrolytiques, œdème pulmonaire, insuffisance rénale, réactions d'hypersensibilité, hémolyse, complications infectieuses, hyperglycémie). Le mannitol peut cependant être utilisé devant un patient dont l'état neurologique se dégrade et avant un geste chirurgical décompressif.

## L'espoir des traitements neuroprotecteurs

Au cours des six dernières années, 1 000 articles expérimentaux et 400 articles cliniques ont été publiés dans ce domaine (68). Il existe un nombre important d'agents neuroprotecteurs qui ont été étudiés à différentes phases d'essais cliniques, en se basant sur des modèles expérimentaux reproduisant la pathologie vasculaire cérébrale et sur les mécanismes physiopathologiques mis en jeu au cours de l'ischémie (antiglutamatergique, antioxydant, etc.). Même si les pistes explorées par ces différents essais étaient des plus prometteuses, la plupart de ces molécules n'ont, en définitive, pas montré d'efficacité significative, ou alors une efficacité limitée, et se sont même parfois montrées délétères (69). L'échec de ces molécules a contribué à regarder avec un plus grand intérêt les molécules neuroprotectrices déjà utilisées en clinique humaine dans d'autres indications (les dérivés de la minocycline, le magnésium, les immunosuppresseurs, etc.).

L'érythropoïétine recombinante humaine (rh-EPO) semblait être la piste la plus prometteuse. En effet, une étude randomisée monocentrique de faible collectif (phase II), incluant 40 patients présentant un AVC ischémique sylvien de moins de 8 heures, retrouvait chez les patients traités par de fortes doses d'rh-EPO (33 000 UI/jour pendant 3 jours) une amélioration significative du déficit moteur et de la récupération fonctionnelle (70). Cependant, une seconde étude (phase III) issue du même groupe (German Multicenter EPO Stroke Trial) multicentrique, prospective, randomisée, incluant 522 patients, n'a pas permis d'observer d'amélioration de l'état neurologique sur l'échelle de Barthel, Rankin ou le score NIHSS (71). Il a même été retrouvé dans le groupe recevant de façon concomitante du rtPA et de l'rh-EPO une surmortalité (rtPA-Placebo : 16,4 % *vs* rtPA-rhEPO : 9,0 %  $p = 0,01$ ). L'administration rh-EPO a également été responsable d'une fréquence accrue d'effets indésirables (hémorragies cérébrales, œdème cérébral, événements thromboemboliques). Seule l'analyse en sous-groupe retrouve chez les patients non thrombolysés que l'administration d'rh-EPO améliore, par rapport au placebo, la variation entre J1 et J90 du score NIHSS. Cette étude pose donc de sérieuses questions en termes de sécurité d'emploi des EPO hématopoïétiques dans le cadre d'un AVC ischémique. Peut-être l'espoir viendra-t-il d'une étude multicentrique en cours (phase II) s'intéressant à l'utilisation au cours d'un AVC ischémique des dérivés non hématopoïétiques de l'EPO (EPO carbamylée) ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) : NCT00870844). Ainsi, aucun traitement à visée neuroprotectrice ne peut être recommandé.

## Prise en charge spécifique des infarctus sylvien malins

Un œdème cérébral mettant en jeu le pronostic vital complice 1 à 10 % des infarctus supratentoriels. Il constitue la première cause de mortalité précoce après un infarctus cérébral (72, 73). L'œdème cytotoxique qui apparaît dès la 1<sup>re</sup> heure après l'infarctus est suivi d'un œdème vasogénique qui devient maximal entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour (74). Les volumineux infarctus hémisphériques secondaires à une occlusion complète de l'artère sylvienne ou de l'artère carotide interne, de même que certains infarctus du cervelet, ont une évolution œdémateuse et rapidement compressive qui expose le patient à un risque d'engagement temporal ou d'hydrocéphalie aiguë (fig. 8A et B). Le terme d'infarctus « malin » désigne ces infarctus qui engagent le pronostic vital immédiat du patient avec un taux de mortalité qui varie entre 50 et 78 % dès la 1<sup>re</sup> semaine (74). Au plan clinique, un infarctus sylvien malin est à suspecter et impose une hospitalisation en réanimation devant une hémiplégie complète d'installation soudaine, associée à une déviation forcée de la tête et des yeux vers le côté opposé, une somnolence et, selon le côté atteint, une aphasia souvent globale ou une hémiparésie. L'évolution clinique se fait, dans les heures qui suivent, vers une aggravation rapide de l'état de vigilance et l'apparition de signes d'engagement temporal (mydriase uni- puis bilatérale, dyspnée de Cheyne-Stokes, hypoventilation alvéolaire, tachycardie, agitation puis signes de

décérébration). Cette aggravation est liée à la majoration de l'œdème ischémique. Les signes radiologiques prédictifs d'un infarctus sylvien malin sont la présence, sur le scanner cérébral réalisé dans les 6 premières heures, de signes précoces d'ischémie dans plus de 50 % du territoire de l'artère cérébrale moyenne ou la présence, sur le scanner cérébral réalisé dans les 48 premières heures, d'une atténuation de densité de la totalité du territoire de l'artère cérébrale moyenne ou d'un déplacement horizontal de la glande pinéale  $\geq 4$  mm (75). Cependant, le meilleur prédicteur de l'œdème malin est le volume de l'infarctus mesuré à l'imagerie par l'IRM de diffusion. En effet, un volume  $> 145$  cm<sup>3</sup> avant la 14<sup>e</sup> heure constituait un indice prédicteur d'évolution vers un œdème malin avec une sensibilité à 100 % et une spécificité à 94 % (76). L'hémicraniectomie décompressive dans les infarctus sylviens malins a fait l'objet de trois essais randomisés en Europe (HAMLET, DESTINY, DECIMAL), avec une méta-analyse (77). L'hémicraniectomie réalisée chez 93 patients âgés de 18 à 65 ans, dans les 48 premières heures, permet une augmentation significative de la survie (nombre de patients survivants : 78 % survivent *versus* 29 % dans le groupe traité médicalement) avec une probabilité de survivre avec un score de Rankin inférieur ou égal à 3 doublée, c'est-à-dire avec un handicap modéré, mais permettant de marcher sans assistance. La décision de réaliser une hémicraniectomie doit être discutée au cas par cas avec la famille en expliquant la réduction de mortalité mais également le risque majeur de dépendance. Ces données ne concernent que des patients âgés de moins de 65 ans.

## Prise en charge spécifique des infarctus œdémateux du cervelet

Les infarctus du cervelet constituent entre 4,2 et 15 % de l'ensemble des infarctus cérébraux. Les formes bénignes sont les plus fréquentes. Cependant, une complication particulièrement grave à craindre à la phase aiguë (entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour essentiellement mais pouvant parfois apparaître plus tardivement jusqu'au 8-10<sup>e</sup> jour après l'infarctus cérébelleux) est l'œdème ischémique compressif qui peut être responsable d'une compression du tronc cérébral, puis d'une hydrocéphalie aiguë, et conduire au décès du patient (fig. 8C). Un traitement chirurgical qui consiste en une craniectomie sous-occipitale plus ou moins associée à une exérèse de la lésion ischémique et/ou un drainage ventriculaire externe peut éviter le décès. Les séries publiées montrent un taux de survie jusqu'à 100 % avec un résultat fonctionnel variable, le plus souvent très bon mais parfois avec un handicap résiduel modéré à sévère (78). Les facteurs associés à un moins bon résultat de la chirurgie sont la coexistence d'un infarctus du tronc cérébral, l'âge supérieur à 60 ans, l'importance des signes de compression du tronc cérébral (déficit moteur, déviation des yeux, troubles de la vigilance) au moment de la chirurgie et le délai tardif de la chirurgie mais pas le territoire cérébelleux de l'infarctus (79). Cependant, une compression prolongée du tronc cérébral ne doit pas exclure le traitement chirurgical car des



observations de patients comateux avec des signes d'engagement cérébral ayant récupéré après la chirurgie ont été rapportées (80). Le délai et la stratégie de la chirurgie restent encore très discutés. Pour certains, une dérivation ventriculaire externe est la méthode de première intention, suivie d'une craniectomie sous-occipitale en cas de détérioration neurologique malgré la dérivation. Dans tous les cas, ces patients doivent être surveillés étroitement en réanimation compte tenu de la possibilité d'une détérioration neurologique très rapide (sur quelques heures).

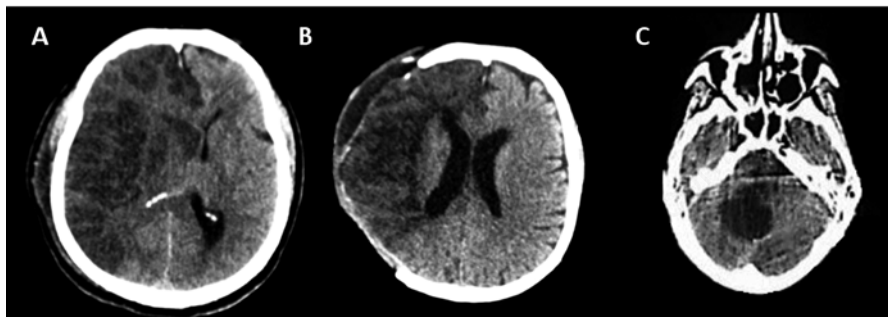


**Fig. 8** – Infarctus « malins » dans le territoire sylvien (avant (A) et après hémicraniectomie décompressive (B)) et cérébelleux (C).

## Conclusion

La passivité et le fatalisme ne sont plus de mise dans le traitement des AVC. La prise en charge aiguë des AVC graves reste cependant complexe et difficile, en grande partie du fait de l'incertitude pronostique et de la perspective de lourdes séquelles. Elle nécessite, outre des connaissances sur les thérapeutiques de phase aiguë, une véritable réflexion au cas par cas pour une prise de décision la plus collégiale. L'amélioration de l'évaluation du pronostic individuel reste un des enjeux majeurs de cette prise en charge.

## Références

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS (2003) Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and casefatality in the late 20<sup>th</sup> century. *Lancet Neurol* 2: 43-53
2. Qureshi AI, Tuhir S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF (2001) Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 344: 1450-60
3. Hossman KA (2006) Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cellular & Molecul Neurobiol* 26: 1057-83
4. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA *et al.* (2008) Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 412-9



5. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N (2006) Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 37: 1334-9
6. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP *et al.* (2005) Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain* 128: 1931-42
7. Coles JP, Cunningham AS, Salvador R *et al.* (2009) Early metabolic characteristics of lesion and nonlesion tissue after head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 29: 965-75
8. Leclerc X, Fichten A, Gauvrit JY *et al.* (2002) Symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage: assessment of brain damage by diffusion and perfusion-weighted MRI and single-photon emission computed tomography. *Neuroradiology* 44: 610-6
9. Jabre A, Babikian V, Powsner RA, Spatz EL (2002) Role of single photon emission computed tomography and transcranial Doppler ultrasonography in clinical vasospasm *J Clin Neurosci* 9: 400-3
10. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P (2003) Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage *J. Neurosurg* 98: 1227-34
11. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 22: 391-7
12. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP (2008) Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 55: 310-8
13. Hata R, Maeda K, Hermann D, Mies G, Hossmann KA (2000) Evolution of brain infarction after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 937-46
14. Olney JW (1986) Inciting excitotoxic cytotoxicity among central neurons. *Adv Exper Med Biol* 203: 631-45
15. Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH (1984) Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 43: 1369-74
16. Graham SH, Shirashi K, Panter SS, Simon RP, Faden AI (1990) Changes in extracellular amino acid neurotransmitters produced by focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 110: 124-30
17. Castillo J, Davalos A, Naveiro J, Noya M (1996) Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 27: 1060-5
18. Jehle T, Lagrèze WA, Blauth E *et al.* (2000) Gabapentin-lactam (8-aza-spiro(5,4)decan-9-on ; GBP-L) inhibits oxygen glucose deprivation-induced (3H)glutamate release and is a neuroprotective agent in a model of acute retinal ischemia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 362: 74-81
19. Jabaudon D, Scanziani M, Gähwiler BH, Gerber U (2000) Acute decrease in net glutamate uptake during energy deprivation. *PNAS* 97: 5610-5
20. Neumar RW (2000) Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 36: 483-506
21. Siesjö BK (1994) Calcium-mediated processes in neuronal degeneration. *Ann NY Acad Sci* 747: 140-61
22. Bonde C, Norberg J, Noer H, Zimmer J (2005) Ionotropic glutamate receptors and glutamate transporters are involved in necrotic neuronal cell death induced by oxygen-glucose deprivation of hippocampal slice cultures. *Neuroscience* 136: 779-94
23. Pettigrew L, Holtz S, Craddock S, Minger N, Geddes J (1996) Microtubular proteolysis in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 1189-1202
24. Zhang, Y, Sun G (1995) Free fatty acids, neutral glycerides and phosphoglycerides in transient focal ischemia. *J Neurochem* 64: 1688-95
25. Sapirstein A, Bonventre JV (2000) Phospholipases A2 in ischemic and toxic brain injury. *Neurochem Res* 25: 745-53

26. Solenski N, Kwan AL, Yanamoto H, Bennett JP, Kassell NF, Lee KS (1997) Differential hydroxylation of salicylate in core and penumbra regions during focal reversible cerebral ischemia. *Stroke* 28: 2545-52
27. Hallenbeck JM, Dutka AJ (1990) Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol* 47: 1245-54
28. Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA (2005) Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry* 70: 200-14
29. Iadecola C (1997) Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 20: 132-9
30. Suh SW, Chen JW, Motamedi M *et al.* (2000) Evidence that synaptically-released zinc contributes to neuronal injury after traumatic brain injury. *Brain Res* 852: 268-73
31. O'Neill LA, Kaltschmidt C (1997) NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends Neurosci* 20: 252-8
32. Frijns CJM, Kappelle LJ (2002) Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 33: 2115-22
33. Nakka VP, Gusain A, Mehta SL, Raghubir R (2008) Molecular mechanisms of apoptosis in cerebral ischemia: multiple neuroprotective opportunities. *Mol Neurobiol* 37: 7-38
34. Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L (2002) Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 367-78
35. Badaut J, Brunet JF, Grollmund L *et al.* (2003) Aquaporin 1 and 4 expression after human acute subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 86: 495-8
36. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL (2004) Edema and brain trauma. *Neuroscience* 129: 1019-27
37. Payen JF, Fauvage B, Falcon D, Lavagne P (2003) Brain oedema following blood-brain barrier disruption: mechanisms and diagnosis. *Ann Fr Anesth Réanim* 22: 220-5
38. Cosnard G, Duprez T, Grandin C, Smith AM, Munier T, Peeters A (1999) Fast FLAIR sequence for detecting major vascular abnormalities during the hyperacute phase of stroke: a comparison with MR angiography. *Neuroradiology* 41: 342-6
39. Dousset V, Ménégon P, Rouanet F *et al.* (1999) Ischemic vascular accidents in the acute phase. *J Neuroradiol* 26: 200-8
40. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW *et al.* (2008) Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (epithet): A placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 7: 299-309
41. Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM (2009) Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 8: 261-9
42. Schlaug G, Benfield A, Baird AE *et al.* (1999) The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 53: 1528-37
43. Nabavi DG, Leblanc LM, Baxter B *et al.* (2001) Monitoring cerebral perfusion after subarachnoid hemorrhage using CT. *Neuroradiology* 43: 7-16
44. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P *et al.* (2007) Comparison of ct perfusion and angiography and mri in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 68: 694-7
45. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K (2001) The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 631-4
46. Diring MN, Edwards DF (2001) Admission to a neurologic-neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 29: 635-40
47. The ATLANTIS, ECASS, NINDS rt-PA Study Group Investigators (2004) Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363: 768-74
48. Schellinger P, Fiebach J, Mohr A, Ringleb P, Jansen O, Hacke W (2001) Thrombolytic therapy for ischemic stroke-A review. Part I-Intravenous thrombolysis. *Crit Care Med* 29: 1812-8

49. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E (2001) Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 32: 438-41
50. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al.* (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369: 275-82
51. Kohrmann M, Juttler E, Fiebach JB *et al.* (2006) MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 5: 661-7
52. Thomalla G, Schwark C, Sobesky Jw *et al.* (2006) Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 h in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS and NINDS tPA trials. *Stroke* 37: 852-8
53. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E *et al.*; ECASS Investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-29
54. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A *et al.*; SITS investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372: 1303-9
55. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L *et al.* (2006) Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 60: 508-17
56. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW *et al.*; DEDAS Investigators (2006) Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 37: 1227-31
57. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y *et al.* (2005) The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 36: 66-73
58. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y *et al.* (2009) Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 8: 141-50
59. Khaja AM, Grotta JC (2007) Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 369: 319-30
60. Brekenfeld C, Schroth G, El-Koussy M *et al.* (2008) Mechanical thromboembolectomy for acute ischemic stroke: comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo. *Stroke* 39: 1213-9
61. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P (2002) Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 33: 153-9
62. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C (2003) Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000029
63. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA *et al.* (2007) Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK glucose insulin in stroke trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 6: 397-406
64. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A *et al.* (2001) Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 32: 1847-54
65. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A *et al.* (2004) Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 63: 312-7
66. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ *et al.* (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 38: 1655-711

67. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J *et al.* (2003) European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 16: 311-37
68. Ginsberg MD (2009) Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke* 40: S111-4
69. Zaleska MM, Mercado ML, Chavez J, Feuerstein GZ, Pangalos MN, Wood A (2009) The development of stroke therapeutics: promising mechanisms and translational challenges. *Neuropharmacology* 56: 329-41
70. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C *et al.* (2002) Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 8: 495-505
71. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H *et al.* (2009) Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 40: e647-56
72. Yoshimoto T, Ogawa A, Seki H, Kogure T, Suzuki J (1986) Clinical course of acute middle cerebral artery occlusion. *J Neurosurg* 65: 326-30
73. Ringelstein EB, Biniek R, Weiller C, Ammeling B, Nolte PN, Thron A (1992) Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. *Neurology* 42: 289-98
74. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, Von Kummer R (1996) "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 53: 309-15
75. Von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W (1994) Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 15: 9-15
76. Oppenheim C, Samson Y, Manaï R *et al.* (2000) Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke* 31: 2175-81
77. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E *et al.* (2007) Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 6: 215-22
78. Hornig CR, Rust DS, Busse O, Jauss M, Laun A (1994) Spaceoccupying cerebellar infarction. Clinical course and prognosis. *Stroke* 25: 372-4
79. Cioffi FA, Bernini FP, Punzo A, D'Avanzo R (1985) Surgical management of acute cerebellar infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 74: 105-12
80. Laun A, Busse O, Calatayud V, Klug N (1984) Cerebellar infarcts in the area of the supply of the PICA and their surgical treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 71: 295-306

# Évaluation du métabolisme et du débit sanguin cérébral en réanimation

G. Francony, E. Barbier, P. Bouzat et J.-F. Payen

## Introduction

L'ischémie constitue la voie finale commune et redoutée de nombreuses agressions cérébrales (1). Son impact sur le devenir des patients est bien documenté, notamment chez les traumatisés crâniens graves (2). Ainsi, l'évaluation du débit sanguin cérébral (DSC) et du métabolisme cérébral est devenue une préoccupation centrale en neuroréanimation. En pratique clinique, cette préoccupation trouve une réponse dans le monitoring au lit du patient et dans l'imagerie de la perfusion cérébrale (RMN ou TDM), tandis que les techniques d'imagerie métabolique sont des outils de compréhension physiopathologique en recherche expérimentale et clinique.

## Monitoring au lit du patient

Le monitoring neurologique idéal n'existe pas. L'accessibilité, la difficulté à définir des valeurs pratiques de seuil ischémique, le caractère tantôt trop global ou trop local des mesures prenant mal en compte la nature hétérogène de la souffrance ischémique sont autant de limites qui obligent à l'utilisation de plusieurs techniques dans l'objectif d'une convergence des données.

## Monitoring clinique

L'examen clinique demeure primordial. En effet, il est certain qu'un patient conscient, normalement vigilant et ne présentant pas de déficit focal possède un DSC global et local sinon normal, tout du moins suffisant et ne présente pas de risque ischémique patent.

Par son coût réduit pour le patient, par son caractère non invasif, et par sa précision, le monitoring clinique doit être préféré à tout autre à chaque fois que possible. Par exemple, un diagnostic de vasospasme avec retentissement sur la perfusion cérébrale secondaire à une hémorragie méningée sera plus précocement dépisté chez un patient éveillé chez qui l'examen clinique pourra mettre en évidence une focalisation ou une diminution de la vigilance. C'est la même logique qui commande d'évaluer cliniquement le plus tôt possible par une épreuve de réveil postopératoire immédiat les patients ayant bénéficié d'une neurochirurgie intracrânienne.

## Pression intracrânienne/pression de perfusion cérébrale

La mesure de la pression intracrânienne (PIC) et de la pression de perfusion cérébrale (PPC) demeure une composante incontournable du monitoring multimodal. Pour des raisons multiples dont la première se trouve être le mécanisme d'autorégulation, la PPC et le DSC sont mal corrélés (3). L'exemple le plus frappant en est la diminution de la PIC et l'augmentation de la PPC lors d'une épreuve d'hypocapnie par hyperventilation, alors même que celle-ci provoque une nette diminution du DSC mesuré par PET scan avec le risque ischémique qui s'ensuit (4). Donc, si les très hautes valeurs de PIC ( $> 40$  mmHg) et les très basses valeurs de PPC ( $< 50$  mmHg) représentent une forte valeur d'alerte de menace sur le DSC, des valeurs plus basses ou normales ne peuvent en aucun cas constituer des données suffisantes. C'est précisément ce constat qui a présidé au développement du monitoring multimodal.

## Doppler transcrânien

Cette technique, développée par Aaslid au début des années 1980, a l'avantage de son caractère non invasif qui permet des mesures répétées voire continues au moyen d'un casque. Elle repose sur un principe simple: les grosses artères cérébrales de la base sont facilement explorées par insonation au travers de zones de moindre épaisseur osseuse, appelées « fenêtres ». La plus accessible d'entre elles se trouve être l'artère cérébrale moyenne au niveau de la fenêtre temporale; cette artère délivre 70 % du débit sanguin hémisphérique. En l'absence de variation de diamètre de ces artères (donc en l'absence de vasospasme essentiellement), les variations de vitesse moyennes sont bien corrélées aux variations de DSC (5, 6) (fig. 1). Bien qu'informatives dans les valeurs extrêmes, les vitesses de l'artère cérébrale moyenne ne fournissent que des données qualitatives ou semi-quantitatives sur le statut du DSC. À ce jour,

les études ont échoué à définir des valeurs absolues de seuil ischémique. Seuls des seuils de variations relatives de vélocités sont disponibles dans des situations nosologiques particulières où l'on sait que le DSC de base est normal (occlusion vasculaire chirurgicale ou radio-interventionnelle) (7, 8).

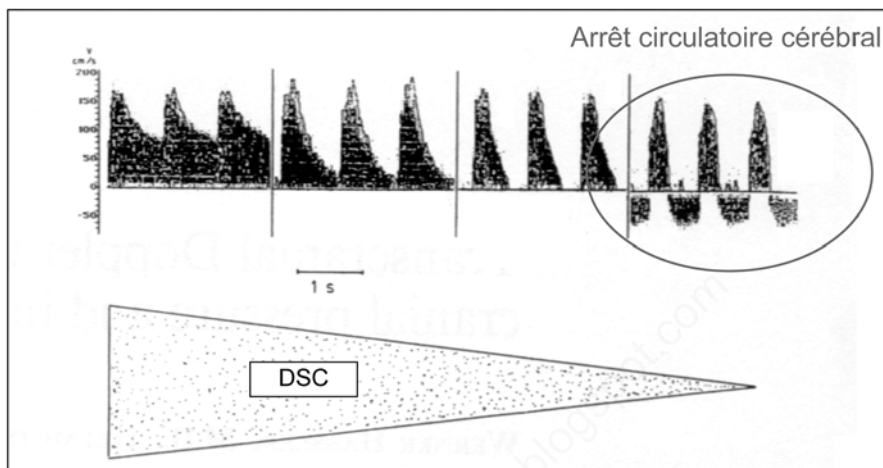


Fig. 1 – Doppler transcrânien.

## Oxygénation cérébrale

Devant les difficultés à définir l'adéquation du DSC aux besoins métaboliques aux seuls moyens du monitoring de la PIC et du doppler transcrânien, plusieurs techniques ont été développées pour déterminer l'oxygénation cérébrale et/ou la consommation en oxygène cérébral afin de mesurer l'adaptation du transport cérébral en oxygène aux besoins réels.

### Saturation veineuse jugulaire en oxygène

Le principe théorique en est simple : un cathéter placé dans le golfe jugulaire interne permet d'obtenir du sang veineux mêlé d'origine hémisphérique cérébral ( $SvjO_2$ ). De la connaissance de la saturation artérielle ( $SaO_2$ ) et veineuse jugulaire en oxygène, et du taux d'hémoglobine, on peut déduire la différence artério-jugulaire en oxygène ( $DAVO_2$ ). La consommation cérébrale en oxygène ( $CMRO_2$ ) se définit par la relation :

$$CMRO_2 = DSC \times DAVO_2$$

À taux d'hémoglobine,  $SaO_2$  et  $CMRO_2$  stables, la  $SvjO_2$  est donc le reflet du DSC. En outre, elle permet de juger de l'adéquation du DSC avec les besoins puisque toute dette en transport en oxygène se traduira par une augmentation de l'extraction et donc une chute de la valeur de  $SvjO_2$ . Des valeurs de  $SvjO_2$  inférieures à 50-60 % ont été démontrées comme facteur de risque de mauvaise



évolution neurologique chez des patients traumatisés crâniens graves dans plusieurs études (9, 10). Ceci pourrait définir un réel seuil ischémique.

Cependant, l'utilisation de ce monitoring se heurte à des contraintes techniques limitant fortement son utilisation routinière : pollution par le retour veineux facial, absence de monitoring continu fiable, monitoring hémisphérique global avec risque de cohabitation de zones hétérogènes (risque de faux négatif), risque de thrombose jugulaire interne avec une répercussion sur la pression intracrânienne.

### ***Pression tissulaire cérébrale en oxygène***

Le principe en est simple : une électrode polarographique délivre une mesure locale de la pression partielle tissulaire en oxygène ( $P_{tiO_2}$ ) reflet du DSC local et de la différence artério-veineuse en oxygène locale (11). Des seuils ischémiques ont pu être définis comme facteur de mauvais pronostic chez des patients traumatisés crâniens graves (12) avec des valeurs critiques aux alentours de 10-15 mmHg.

La principale limite opposable à cette méthode de monitoring est sa résolution spatiale avec un caractère trop local de la mesure. C'est pourquoi deux stratégies d'utilisation peuvent être proposées : la position de l'électrode en zone saine avec objectif de préserver ce qu'il reste de cerveau sain ou la position en zone à risque ischémique, ce qui pose des problèmes de définition et de réalisation technique à l'exception de l'excellente indication de position dans une zone se situant en aval d'un vasospasme menaçant le DSC. En outre, il faut signaler que la  $P_{tiO_2}$  est assez bien corrélée à la valeur de  $S_{vjO_2}$  (13).

L'utilisation de ce monitoring chez des patients traumatisés crâniens graves avec des objectifs thérapeutiques permettant de maintenir une  $P_{tiO_2}$  supérieure à 20 mmHg au moyen d'augmentation du DSC (augmentation de PPC) ou du contenu artériel en oxygène (hyperoxie, transfusion) a amélioré le devenir de ces patients (14, 15).

### ***Oxymétrie cérébrale transcutanée***

Ce monitoring est basé quasi-exclusivement sur une technologie de spectroscopie de proche infrarouge (*near infrared spectroscopy* ou NIRS) utilisant des lumières de longueur d'ondes permettant la pénétration des tissus superficiels. Par l'analyse du spectre d'absorption de l'oxyhémoglobine et de la désoxyhémoglobine, elle permet la mesure continue, non invasive, de l'oxygénation cérébrale par le biais d'électrodes frontales. La valeur théorique de la saturation transcutanée cérébrale en oxygène est sensée être proche de la  $S_{vjO_2}$  puisque le tissu cérébral contient majoritairement du sang veineux (70 à 80 % du volume). La NIRS n'est cependant pas bien corrélée à la  $S_{vjO_2}$  (16). De plus, les valeurs absolues sont assez variables d'un individu à l'autre, impliquant surtout une analyse des variations par rapport à la valeur basale ; la définition du seuil ischémique (-20 % par rapport à la situation initiale) est



ainsi limitée aux situations où la situation métabolique de départ est proche de la normale (préclampage carotidien par exemple) (17). Les autres limites de cette technique sont l'atteinte des tissus cutanés frontaux, l'interposition de liquide cébrospinal ou de sang au niveau frontal.

### **Microdialyse cérébrale**

La microdialyse permet d'approcher le métabolisme cérébral, allant au-delà de la délivrance en oxygène, jusqu'à l'utilisation locale des différents métabolites. Elle consiste à extraire, par le biais d'un microcathéter utilisant un principe de dialyse, un échantillon de liquide extracellulaire cérébral. De cet échantillon sont dosés divers des marqueurs biochimiques du métabolisme aérobie (glucose, lactate, pyruvate), des neurotransmetteurs (glutamate) ou encore certains produits de la dégradation cellulaire (glycérol).

La limite principale de la microdialyse cérébrale est constituée par sa médiocre résolution spatiale qui impose des stratégies de mise en place proche de celles développées pour la mesure de la  $PtiO_2$ . Les autres limites, constituées par une résolution temporelle moins bonne que la  $PtiO_2$  (temps de recueil des échantillons, analyse séquentielle de ceux-ci par un automate) et la lourdeur globale de la méthode, restreignent la microdialyse cérébrale à l'heure actuelle à une utilisation de recherche clinique (18).

## **Techniques d'imagerie**

### **Imagerie de perfusion**

L'imagerie de la perfusion cérébrale connaît des développements importants depuis ces 20 dernières années (19). Ces progrès sont liés d'une part à ceux des matériels d'imagerie en termes de résolution spatiale, de couverture spatiale et de rapidité d'acquisition, et d'autre part à ceux des connaissances des relations entre les signaux acquis en imagerie et les informations physiologiques recherchées. Il est ainsi possible d'obtenir d'imager, de façon robuste et quantitative, le débit sanguin cérébral (DSC, en mL/100 g/min) et le volume sanguin cérébral (VSC, en mL/100 g) (20).

### **Tomodensitométrie X et iode**

Cette approche, généralement appelée « scanner de perfusion » s'est considérablement développée grâce à l'apparition des scanners multi-barrettes. Elle consiste à suivre, pendant 1 minute environ, l'évolution du signal lors du premier passage d'un bolus d'iode injecté par voie intraveineuse (21). L'évolution

du signal reflète la variation de la concentration en iode au cours du temps pour chaque voxel de l'image. Si le produit de contraste reste intravasculaire, l'analyse de cette courbe concentration/temps donne des valeurs quantitatives de volume sanguin, de débit sanguin et de temps de transit moyen.

**Tableau I** – Comparaison des différentes méthodes d'imagerie de perfusion.

|                        | Tomo X –<br>iode                      | Tomo X –<br>xénon                     | IRM –<br>eau               | IRM –<br>chélate<br>de Gd | TEP                | TEMP               | Ultrasons                         |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Paramètres<br>mesurés  | DSC, VSC,<br>MTT                      | DSC                                   | DSC                        | DSC, VSC,<br>MTT          | VSC,<br>DSC        | DSC                |                                   |
| Type<br>de mesure      | Suivi<br>dynamique                    |                                       | Mesures<br>avant/<br>après | Suivi<br>dynamique        |                    | 1 mesure           | Suivi<br>dynamique                |
| Quantification         | ++                                    | +++                                   | +++                        | +                         | +++                | +                  | –                                 |
| Résolution<br>spatiale | 2 mm                                  | 2 mm                                  | 2 mm                       | 2 mm                      | 4-6 mm             | 4-6 mm             |                                   |
| Durée<br>d'acquisition | 1 min                                 | 10 min                                | 3 min                      | 1 min                     | 10 min             | 15 min             | 1 min                             |
| Couverture<br>spatiale | Fonction<br>du nombre<br>de barrettes | Fonction du<br>nombre de<br>barrettes | Tout le<br>cerveau         | Tout le<br>cerveau        | Tout le<br>cerveau | Tout le<br>cerveau | En cours<br>de dévelop-<br>pement |

L'analyse du premier passage nécessite de s'affranchir de la contribution au signal de la recirculation du traceur. Cette étape est généralement réalisée en ajustant aux mesures une fonction gamma-dérivée. Dans un deuxième temps, il faut mesurer une fonction d'entrée artérielle (c'est-à-dire l'évolution de la concentration en produit de contraste dans une artère). Du fait de problèmes de volume partiel (l'artère est souvent plus petite que la taille du voxel de l'image), il a été montré qu'une mesure additionnelle de la fonction de sortie veineuse permet d'améliorer la définition de la fonction d'entrée artérielle. Ensuite, pour obtenir des mesures quantitatives de DSC et de VSC, on déconvolue les courbes concentration/temps de chaque voxel par la fonction d'entrée artérielle. Les limites de cette technique sont d'une part l'état de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (en cas de d'altération forte de la BHE, les informations hémodynamiques obtenues ne sont pas justes) et, d'autre part, la mesure d'une unique fonction d'entrée artérielle. En effet, l'hypothèse qu'une seule fonction d'entrée artérielle est représentative de l'ensemble du cerveau n'est pas valide dans le cas de lésions entraînant un recrutement de collatérales. L'analyse des cartes de perfusion doit donc toujours se faire après visualisation des courbes concentration/temps afin de vérifier que le passage du produit de contraste a correctement été observé.

De plus, en prolongeant l'acquisition (par exemple jusqu'à 4 minutes après l'injection du traceur), il est également possible de caractériser, de façon quantitative l'état de la BHE (22, 23).

### **Tomodensitométrie X et xénon**

Cette technique consiste à inhaler pendant quelques minutes un mélange gazeux contenant du xénon (typiquement 28 %) (24). Le xénon se dissout dans le sang puis, lipophile, traverse quasi librement la BHE. En mesurant l'évolution de la concentration du xénon dans le tissu cérébral d'une part et la fonction d'entrée artérielle, d'autre part, une analyse des signaux permet d'obtenir une estimation du DSC. Chez les patients ne présentant pas d'altération de la fonction pulmonaire, la fonction d'entrée artérielle du xénon peut être correctement estimée par une mesure de la fraction de xénon expirée.

### **Imagerie par résonance magnétique et eau**

Cette approche IRM, appelée marquage des spins artériels, permet de quantifier le débit sanguin (25). Cette méthode repose sur l'emploi de l'eau endogène du sang comme agent de contraste. Du fait d'une faible disponibilité des outils sur les IRM clinique, son emploi clinique reste marginal par rapport à la méthode de premier passage mais elle permet d'obtenir une quantification du débit sanguin de façon assez robuste.

Le principe de cette méthode repose sur l'inversion de l'aimantation de l'eau artérielle au niveau des carotides ou du polygone de Willis. Le sang dont l'aimantation a été inversée irrigue ensuite le cerveau. On recueille alors une image IRM. Pour mesurer le DSC, on recueille des paires d'images : des images précédées de l'inversion de l'aimantation du sang et des images « contrôle ». La différence de signal entre les deux types d'image est fonction du DSC. Cette différence étant faible, de multiples paires doivent être acquises pour obtenir un signal robuste. La quantification absolue nécessite une mesure du T1 du tissu cérébral. Cette méthode est donc très proche de celle en TEP utilisant l'eau marquée. Les travaux portant sur le marquage de spin pseudo-continu (26) ont permis d'augmenter la qualité des images d'un facteur 10 environ. Ainsi, il est possible aujourd'hui d'obtenir des cartes de DSC couvrant l'ensemble du cerveau en 3 minutes environ.

### **Imagerie par résonance magnétique et chélate de gadolinium**

Cette approche est généralement appelée IRM de perfusion ou, en anglais, *dynamic susceptibility contrast*. Cette approche est très similaire au scanner de perfusion. Un bolus d'un chélate de gadolinium est injecté par voie intraveineuse avec un injecteur électrique pendant qu'on suit de façon

dynamique les variations de signal IRM à l'aide d'une séquence en écho de gradient (typiquement une séquence en écho planaire). Comme pour le scanner, la durée de la mesure est d'environ 1 minute, à une cadence d'une image par seconde. L'imagerie IRM de perfusion bénéficie ici des développements de l'imagerie parallèle qui permettent d'augmenter la résolution temporelle et donc la précision des mesures. La différence entre IRM et scanner porte sur la relation entre signal dans l'image et concentration en agent de contraste dans le voxel. Cette relation est directe et linéaire en scanner ; elle est plus complexe en IRM. En effet, l'agent de contraste module le signal IRM de différentes façons (réduction de T1 et de T2 d'une part et réduction de T2\* d'autre part). Cette complexité limite aujourd'hui la robustesse de la quantification obtenue en IRM. Notamment, la méthode optimale d'extraction d'une fonction d'entrée artérielle robuste fait encore l'objet de développements méthodologiques dans la communauté scientifique. Toutefois, les rapports entre valeurs droite et gauche sont considérés comme robustes. Les autres limites de cette méthode sont celles du scanner de perfusion (état de la BHE, fonction d'entrée artérielle).

Récemment, il a été montré que cette approche dynamique peut fournir des informations sur le diamètre moyen des vaisseaux dans le voxel et/ou sur la densité de vaisseaux dans le voxel (on analyse les variations relatives de T2 et de T2\*). Ces approches semblent particulièrement prometteuses pour caractériser les évolutions angiogéniques (27).

Comme pour le scanner, il est possible d'obtenir des informations sur l'état de la BHE. Ces approches IRM sont communément dénommées par *Dynamic Contrast Enhanced MRI*. Elles reposent sur le suivi dynamique des variations en T1 du signal suite à l'injection d'un chélate de gadolinium.

### **Tomographie par émission de positons (TEP)**

L'imagerie PET de perfusion repose sur l'emploi de traceurs à base d'oxygène 15 (demi-vie radioactive : 2 minutes, produit en cyclotron). Le  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  est injecté par voie IV tandis que le  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  est inhalé pendant quelques minutes (il est ensuite converti en  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  sous l'action de l'anhydrase carbonique) (28). Pour quantifier les données, il est nécessaire de disposer d'une mesure de la fonction d'entrée artérielle. L'imagerie de la distribution d'eau marquée permet d'obtenir des informations sur le DSC et le VSC. Pour la quantification du DSC, cet examen reste l'examen de référence pour la communauté scientifique.

### **Tomographie d'émission monophotonique (TEMP)**

Différents traceurs radio-pharmaceutiques peuvent être employés pour obtenir des informations sur la perfusion cérébrale. Historiquement, de nombreuses mesures ont été réalisées avec du  $^{133}\text{Xe}$  (29), à l'aide d'une approche similaire à celle présentée plus haut en tomodensitométrie X. La faible énergie des photons gammas émis par le  $^{133}\text{Xe}$  a limité le développement de la méthode.

D'autres équipes utilisent le  $^{123}\text{I}$ -IMP (inosine-5'-monophosphate). Mais, en France, les deux traceurs utilisés en routine clinique sont le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (héxa-méthyl-propylène-amine-oxyme), et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD (éthyl-cystéinate-dimère), tous deux émetteurs de rayons gamma. Ces deux traceurs, lipophiles, s'extravasent et restent piégés dans les cellules suite à leur conversion en composés hydrophiles (30). Cette approche est donc assez proche, dans son principe, de l'historique approche expérimentale des microsphères. Leur accumulation est ainsi fonction du DSC au moment de l'injection, accumulation que l'on visualise ensuite à l'aide d'une gamma-caméra. Toutefois, et c'est une limite des approches basée sur les deux traceurs au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , l'accumulation des traceurs n'est pas strictement proportionnelle au DSC. Les cartes de DSC obtenues ne sont donc pas quantitatives.

### **Ultrasons dynamiques**

Il a récemment été montré la faisabilité d'imagerie de perfusion dans le cerveau à l'aide d'une approche dynamique en ultrasons pour suivre le passage d'un agent de contraste (microbulle de 1 à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre) (31). Par rapport au doppler, on accède bien ici à une information sur la circulation capillaire. L'étude peut être réalisée comme pour le scanner de perfusion ou le *dynamic susceptibility contrast* en IRM : on suit par imagerie ultrasonore le premier passage de l'agent de contraste et les signaux sont analysés d'une façon similaire.

On peut également détruire – à l'aide d'ondes ultrasonores – les microbulles dans une région et suivre, par imagerie, le remplissage en traceur de la région.

### **Imagerie métabolique**

De nombreuses informations métaboliques sont également accessibles en imagerie, principalement en tomographie par émission de positons et en IRM. Dans ces deux domaines, de nouveaux agents de contraste sont en développement expérimental. Enfin, l'imagerie optique connaît des développements expérimentaux importants dans ce domaine, mais elle reste pour le moment inaccessible en clinique.

### **Tomographie par émission de positons**

À l'aide de  $^{15}\text{O}$ , l'imagerie TEP permet également d'accéder à la  $\text{CMRO}_2$ . Toutefois, ces techniques ne semblent plus pratiquées actuellement. Les composés à base de  $^{18}\text{F}$  permettent d'une part d'accéder à la consommation de glucose ( $^{18}\text{F}$ FDG pour  $^{18}\text{F}$ fluoro-2-désoxy-D-glucose) et de mettre en évidence des zones en hypoxie ( $^{18}\text{F}$ -MISO pour  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole). Le  $^{18}\text{F}$  ayant une période radioactive plus longue que l'oxygène 15 (presque 2 heures *versus* 2 minutes), il peut être utilisé à distance des cyclotrons (jusqu'à 2 heures de

transport). Le  $^{18}\text{F}$ FDG pénètre dans les cellules comme le glucose mais sa formule empêche qu'il soit relargué. Il s'accumule donc en fonction de la consommation de glucose. Pour le  $^{18}\text{F}$ -MISO, celui-ci se distribue dans le cerveau mais ne reste stocké que dans les cellules qui présentent une  $\text{PaO}_2$  locale inférieure à 10 mmHg environ. Son accumulation reflète donc une hypoxie tissulaire.

## Résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM), notamment proton ( $^1\text{H}$ ) ou phosphore ( $^{31}\text{P}$ ), permet d'évaluer de façon relative surtout, les concentrations des métabolites abondants (concentration supérieure à 1 mM). En effet, l'environnement électronique du noyau d'un atome influe sur la fréquence de résonance du spin de ce noyau. Ainsi, en  $^1\text{H}$ , on peut par exemple observer le N-acétylaspartate (NAA), la choline, la créatine et phosphocréatine (PCr), les pics glutamate/glutamine, ou le pic du lactate; en  $^{31}\text{P}$ , on peut observer les phosphomonoesters (PE), le phosphate inorganique (Pi), les phosphodiester, la PCr, ou encore les trois groupements phosphate de l'ATP. En pratique, les acquisitions sont souvent localisées (acquisition d'un seul voxel), afin de limiter la durée d'acquisition. La quantification absolue des métabolites en spectroscopie reste toutefois délicate (32).

On peut noter également qu'en IRM, la quantification de l'effet « BOLD » (*blood oxygen level depend*) progresse. Ainsi, des premières cartes expérimentales de fraction d'extraction d'oxygène et de  $\text{CMRO}_2$  ont été obtenues (33), laissant espérer une évaluation plus facile de ces données jusqu'alors uniquement accessibles en PET scan.

## Conclusion

Dans la quête du réanimateur visant à préserver le cerveau de l'ischémie et ses conséquences sur le pronostic neurologique, de nombreux outils sont possibles pour évaluer le débit sanguin cérébral et son adéquation au métabolisme cérébral. La conjonction de techniques de monitoring multimodal évaluant la situation globale et régionale permet, dans la plupart des cas, de dépister les situations à risque ischémique. De la complexité de la situation clinique et de la difficulté d'évaluation du statut métabolique cérébral doivent découler la complexité et la lourdeur du monitoring engagé. L'imagerie de perfusion peut être une aide précieuse pour trancher dans les situations complexes et poser d'éventuelles indications de monitoring complémentaire.

## Références

1. Bramlett HM, Dietrich WD (2007) Progressive damage after brain, spinal cord injury: pathomechanisms, treatment strategies. *Prog Brain Res* 161: 125-41

2. Graham DI, Adams JH (1971) Ischaemic brain damage in fatal head injuries. *Lancet* 1: 265-6
3. Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P (1995) Phase relationship between cerebral blood flow velocity, blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke* 26: 1801-4
4. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD *et al.* (2002) Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance, monitoring correlates. *Crit Care Med* 30: 1950-9
5. Lindegaard KF, Lundar T, Wiberg J, Sjøberg D, Aaslid R, Nornes H (1987) Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements. *Stroke* 18: 1025-30
6. Nagai H, Moritake K, Takaya M (1997) Correlation between transcranial Doppler ultrasonography, regional cerebral blood flow in experimental intracranial hypertension. *Stroke* 28: 603-7
7. Eckert B, Thie A, Carvajal M, Groden C, Zeumer H (1998) Predicting hemodynamic ischemia by transcranial Doppler monitoring during therapeutic balloon occlusion of the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 577-82
8. Grubhofer G, Plöchl W, Skolka M, Czerny M, Ehrlich M, Lassnigg A (2000) Comparing Doppler ultrasonography, cerebral oximetry as indicators for shunting in carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 91: 1339-44
9. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF *et al.* (1994) Jugular venous desaturation, outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 717-23
10. Struchen MA, Hannay HJ, Contant CF, Robertson CS (2001) The relation between acute physiological variables, outcome on the Glasgow Outcome Scale, Disability Rating Scale following severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 18: 115-25
11. Rosenthal G, Hemphill JC 3rd, Sorani M *et al.* (2008) Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery, metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 36: 1917-24
12. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW *et al.* (2000) Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 46: 868-76
13. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR (1996) Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO<sub>2</sub> versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 85: 751-7
14. Stiefel ME, Spiotta A, Gracias VH *et al.* (2005) Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 103: 805-11
15. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N, (2009) Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury, major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg* 111: 672-82
16. Lewis SB, Myburgh JA, Thornton EL, Reilly PL (1996) Cerebral oxygenation monitoring by near-infrared spectroscopy is not clinically useful in patients with severe closed-head injury: a comparison with jugular venous bulb oximetry. *Crit Care Med* 24: 1334-8
17. Kirkpatrick PJ, Lam J, Al-Rawi P *et al.* (1998) Defining thresholds for critical ischemia by using near-infrared spectroscopy in the adult brain. *J Neurosurg* 89: 389-94
18. Bellander BM, Cantais E, Enblad P *et al.* (2004) Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med* 30: 2166-9
19. Wintermark M, Sesay M, Barbier E *et al.* (2005) Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 36: 83-99.
20. Payen JF, Lefournier V, Barbier E *et al.* (2006) Brain perfusion, metabolism imaging techniques. *Ann Fr Anesth Réanim* 25: 722-8
21. Wintermark M, Case I, Jain R *et al.* (2008) Cerebral perfusion CT: technique, clinical applications. *J Neuroradiol* 35: 253-60
22. Hom J, Dankbaar JW, Schneider T, Cheng SC, Bredno J, Wintermark M (2009) Optimal duration of acquisition for dynamic perfusion CT assessment of blood-brain barrier permeability using the Patlak model. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1366-70

23. Tofts PS, Brix G, Buckley DL *et al.* (19) 99Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities, symbols. J Magn Reson Imaging 10: 223-32
24. Pindzola RR, Yonas H (1998) The xenon-enhanced computed tomography cerebral blood flow method. Neurosurgery 43: 1488-92
25. Barbier EL, Lamalle L, Decors M (2001) Methodology of brain perfusion imaging. J Magn Reson Imaging 13: 496-520
26. Dai W, Garcia D, de Bazelaire C, Alsop DC (2008) Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency, gradient fields. Magn Reson Med 60: 1488-97
27. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E *et al.* (2007) AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature, alleviates edema in glioblastoma patients. Cancer Cell 11: 83-95
28. Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham JM (1983) Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O. II. Implementation, validation. J Nucl Med 24: 790-8
29. Lassen NA, Henriksen L, Paulson O (1981) Regional cerebral blood flow in stroke by <sup>133</sup>Xenon inhalation, emission tomography. Stroke 12: 284-8
30. Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB (1988) The retention of (99mTc)-d,l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. J Cereb Blood Flow Metab 8: S13-22
31. Cosgrove D, Lassau N (2010) Imaging of perfusion using ultrasound. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37 (Suppl 1): S65-85
32. Payen JF (2005) Contribution of magnetic resonance spectroscopy in predicting severity, outcome in traumatic brain injury. Ann Fr Anesth Réanim 24: 522-7
33. He X, Yablonskiy DA (2007) Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume, oxygen extraction fraction: default state. Magn Reson Med 57: 115-26



# **DÉSORDRES ENDOCRINIENS EN RÉANIMATION**

<http://coursdemedecine.com>

# Complications métaboliques aiguës du diabète

J.-C. Orban et C. Ichai

## Introduction

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L ou une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L à n'importe quel moment ou après une hyperglycémie provoquée par voie orale (1). Le diabète de type 1 se caractérise par une insulino-pénie alors qu'il y a une insulino-résistance plus ou moins associée à une insulino-pénie dans le type 2. L'incidence du diabète augmente régulièrement dans les pays développés et en voie de développement, si bien que l'on considère cette maladie comme épidémique (2). C'est donc un problème de santé publique majeur dont sont atteints actuellement près de 3 millions de sujets en France (3). Les complications métaboliques aiguës du diabète sont responsables d'un grand nombre d'admissions dans les services d'urgence et de réanimation. La gravité de ces complications rend la connaissance de leur physiopathologie essentielle à la bonne conduite de leur traitement.

## Décompensations hyperglycémiques (4, 5)

Habituellement, les deux complications hyperglycémiques du diabète, acidocétose diabétique et syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (anciennement « coma hyperosmolaire »), sont différenciées. En fait, leur physiopathologie est très proche et leur traitement repose sur des principes similaires.

## Épidémiologie

L'incidence de l'acidocétose diabétique (ACD) est estimée entre 4,6 et 8 épisodes pour 1 000 patients diabétiques (6). Cette complication représente environ 4 à 9 % des causes d'hospitalisation des diabétiques. Le taux de mortalité est en moyenne inférieur à 5 % avec des extrêmes allant de 0 à plus de 15 %. Ces différences s'expliquent essentiellement par l'expérience des centres, l'âge des patients et la présence de comorbidités (7).

L'incidence du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH) est d'environ 1 % (7). Son taux de mortalité est relativement élevé aux environs de 15 %. Sur des séries de réanimation, ces chiffres peuvent aller de 17 à 48 %. Cela s'explique par le terrain altéré sur lequel survient cette complication (8). L'hyperosmolarité n'est pas un facteur pronostique, contrairement à l'âge et à la défaillance hémodynamique (9).

Au cours des dernières années, la mortalité liée à ces décompensations hyperglycémiques diminue (10). Ce gain se voit essentiellement au niveau des populations âgées.

## Physiopathologie (7, 11)

### **Hyperglycémie** (fig. 1)

L'insulinopénie absolue ou relative, associée à l'augmentation des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance), est responsable d'une hyperglycémie par l'intermédiaire de trois mécanismes : une accélération de la glycogénolyse, une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose et une augmentation de la néoglucogenèse (12). Cette dernière est la principale cause de l'hyperglycémie et est facilitée par l'augmentation des précurseurs de la néoglucogenèse (acides aminés, lactate et glycérol) due aux hormones de contre-régulation. L'hyperglycémie entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique, déshydratation et diminution de la perfusion rénale. Ceci aboutit à la diminution de l'excrétion rénale du glucose qui est un mécanisme majeur de défense contre l'hyperglycémie.

### **Acidose et hypercétonémie** (fig. 1)

En situation de carence insulinique et d'activation des hormones de contre-régulation glycémique, la lipase hormonosensible est activée, augmentant la lipolyse. Il y a alors production de grandes quantités de glycérol et d'acides gras libres. Ces derniers sont oxydés dans les mitochondries hépatiques aboutissant à la formation de corps cétoniques (acéto-acétate et  $\beta$ -hydroxybutyrate). De plus, l'hypercétonémie est favorisée par la diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire des corps cétoniques. L'accumulation de ces composés,

qui sont des acides forts, est responsable d'une acidose métabolique organique. D'autre part, il semblerait que les corps cétoniques soient aussi doués de propriétés anesthésiques, ce qui pourrait expliquer les altérations de la conscience (13). Dans le SHH, il n'y a classiquement pas de production de corps cétoniques. Cela serait dû à une sécrétion résiduelle d'insuline permettant d'inhiber leur formation.

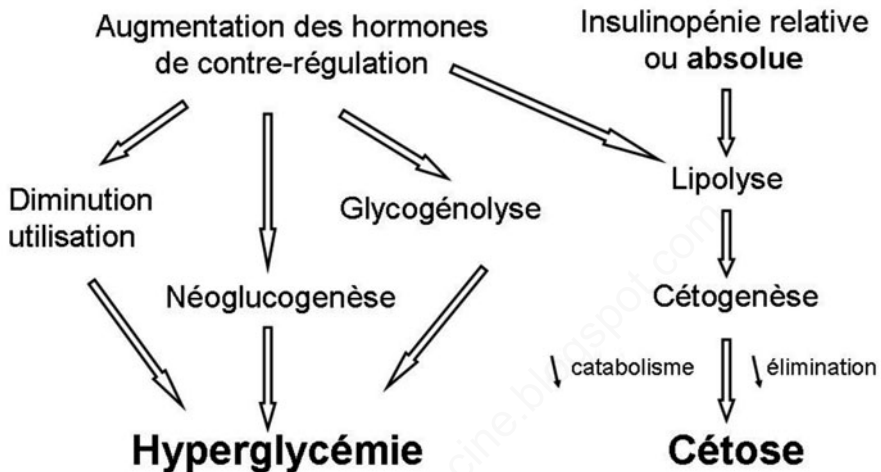


Fig. 1 – Physiopathologie de l'acidocétose diabétique.

### **Pertes hydroélectrolytiques**

Les pertes hydriques sont majeures dans les complications hyperglycémiques du diabète. Elles sont dues majoritairement à la diurèse osmotique secondaire à la glycosurie et la cétonurie, mais aussi aux vomissements, à la fièvre et à l'hyperventilation dans le cas de l'acidocétose. La déshydratation est plus marquée dans le SHH que dans l'ACD. Cela s'explique par le fait que le SHH s'installe sur plusieurs jours voire semaines et qu'il existe souvent un trouble de perception de la soif ou des difficultés à satisfaire les besoins hydriques.

Les déficits électrolytiques sont fréquents et découlent de plusieurs mécanismes : les pertes de sodium sont dues à la diurèse osmotique, au déficit en insuline qui stimule sa réabsorption rénale, et à l'excès de glucagon. Le déficit en potassium et en phosphate est généré par la diurèse osmotique, les vomissements et l'hyperaldostérionisme secondaire à la déshydratation.

### **Facteurs déclenchants**

Les facteurs déclenchants les décompensations hyperglycémiques se répartissent essentiellement entre trois causes principales : mode de découverte de la maladie diabétique, infections et inobservance du traitement. La répartition

entre ces étiologies est différente suivant la population observée. L'inobservance du traitement est la cause la plus fréquente chez les enfants et adolescents, ainsi que dans les milieux socio-économiques défavorisés (14). D'autres causes moins fréquentes doivent aussi être évoquées comme les thromboses artérielles ou veineuses et certains médicaments comme les stéroïdes et les diurétiques.

*Diagnostic*

Le diagnostic d'ACD et de SHH repose sur l'association d'anomalies biologiques. L'ACD est caractérisée par une hyperglycémie et une acidose métabolique organique due à une hypercétonémie. Le SHH est caractérisé par une hyperglycémie, une hyperosmolarité supérieure à 320 mOsm/kg et une absence de cétose. Les principales caractéristiques biologiques de ces pathologies sont résumées dans le tableau I. Certaines particularités sont à développer.

**Tableau I** – Caractéristiques biologiques de l'ACD et du SHH.

|                                  | Acidocétose |          |        | Syndrome hyperglycémique hyperosmolaire |
|----------------------------------|-------------|----------|--------|-----------------------------------------|
|                                  | Légère      | Modérée  | Sévère |                                         |
| Glycémie (mmol/L)                | > 14        | > 14     | > 14   | > 14                                    |
| pH sanguin                       | 7,25–7,35   | 7,0–7,24 | < 7,0  | > 7,3                                   |
| Trou anionique                   | > 12        |          |        | ≤ 12                                    |
| Bicarbonatémie (mmol/L)          | 15–18       | 10–14    | < 10   | > 15                                    |
| Cétonémie                        | +           | ++       | +++    | +/-                                     |
| Cétonurie                        | +++         | ++       | +      | +/-                                     |
| Osmolalité plasmatique (mOsm/kg) | Variable    |          |        | > 320                                   |

Bien que l'hypercétonémie soit un élément du diagnostic d'ACD, le dosage de celle-ci est souvent remplacé en pratique par le dosage semi quantitatif de la cétonurie. C'est une méthode fiable mais il faut en connaître les limites et les pièges (15). Les bandelettes urinaires ne détectent que l'acétoacétate et l'acétone. Or, le corps cétonique plasmatique le plus abondant est le bêta-hydroxybutyrate et ce d'autant plus que l'ACD est grave. C'est pourquoi il n'est pas rare de constater une faible cétonurie dans les cas les plus graves d'ACD. Lors du traitement, on observe fréquemment un accroissement de la cétonurie. Celui-ci ne résulte pas d'une aggravation de la cétose mais d'une augmentation de l'élimination des corps cétoniques détectés par les bandelettes urinaires. Le deuxième point sur lequel insister concerne la persistance d'une acidose métabolique. Il n'est pas rare de constater que la part organique de l'acidose métabolique est progressivement remplacée par la part minérale liée à une hyperchlorémie. En effet, lors du traitement, la correction de la déshydratation

permet l'élimination urinaire des corps cétoniques. Celle-ci s'accompagne d'une réabsorption de chlorures afin de respecter l'électroneutralité. Ceci est illustré par une relation inverse entre chlorémie et créatininémie (données personnelles). Ainsi, il est nécessaire d'avoir une fonction rénale non altérée pour voir une hyperchlorémie apparaître et ainsi une acidose métabolique minérale hyperchlorémique.

Concernant le métabolisme hydroélectrolytique, la natrémie corrigée est très fréquemment élevée dans le SHH. Dans les deux pathologies, la kaliémie et la phosphorémie initiales sont fréquemment normales ou élevées et rarement basses, imposant dans ce cas une supplémentation urgente. Dans tous les cas, les déplétions potassique et phosphorée sont constantes et se démasquent lors du traitement.

Une donnée biologique moins connue est la valeur pronostique de la troponine I. Son élévation en absence de syndrome coronarien aigu est corrélée à une augmentation de la mortalité à 2 ans (16).

L'expression clinique de ces pathologies se caractérise par une polyuropolydipsie, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, une altération de la conscience et la classique dyspnée de Kussmaul de l'ACD. Les troubles de la conscience ne sont pas constants et corrélés à la gravité des anomalies biologiques et particulièrement à l'hyperosmolarité (9). Dans le SHH, il semble aussi qu'en raison de l'hyperviscosité sanguine on retrouve plus fréquemment des épisodes d'ischémie des membres inférieurs (17).

## Traitement (18)

Les grands principes du traitement de l'ACD sont résumés dans le tableau II. Ils sont issus des recommandations de l'American Diabetes Association. Malgré celles-ci, un travail récent montre qu'il existe une grande hétérogénéité dans les protocoles de prise en charge de l'ACD ainsi que dans le type de structure où entreprendre le traitement (19). Compte tenu des complications potentielles ainsi que de la surveillance étroite que nécessitent ces patients, il semble licite de les hospitaliser initialement en unité de surveillance continue ou en service de réanimation.

## Réhydratation

La correction de la déshydratation et la restauration de la volémie sont les éléments les plus importants du traitement. Cette seule mesure réduit l'hyperglycémie en diminuant la sécrétion des hormones de contre-régulation et l'insulinorésistance. Durant la première heure, il convient d'apporter 1 litre de NaCl 0,9 %. Ensuite, la réhydratation doit corriger le déficit hydrique estimé dans les 24 premières heures. En fonction de la natrémie corrigée, on commence par du sérum salé à 0,9 % (natrémie basse) ou 0,45 % (natrémie normale ou élevée) à un débit de 500 à 1 000 mL/h. Dès que la glycémie atteint

**Tableau II** – Principes du traitement de l'acidocétose diabétique modérée à sévère de l'adulte (15).

| <b>Évaluation générale du patient</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Réhydratation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Expansion volémique par 1 000 mL de NaCl isotonique suivi d'un entretien à un débit de 1 000 mL/h</li> <li>– Si hypotension modérée → continuer le remplissage par NaCl 0,45 ou 0,9 % en fonction de la natrémie à un débit proche de 10 mL/kg/h</li> <li>– Si choc hypovolémique → augmenter le remplissage par sérum salé isotonique voire macromolécules</li> <li>– Si choc cardiogénique → instaurer un monitoring hémodynamique adéquat</li> <li>– Glycémie &lt; 11 mmol/L → glucosé 5 % associé au NaCl 0,45 %</li> </ul> |
| <b>Insulinothérapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bolus IV initial de 0,1 U/kg sans dépasser 10 U après expansion volémique initiale</li> <li>– Entretien de la perfusion continue à un débit de 0,1 U/kg/h</li> <li>– Doublement du débit de perfusion si diminution glycémique inférieure à 3 mmol/L par heure</li> <li>– Diminution de moitié du débit de perfusion quand la glycémie &lt; 11 mmol/L</li> </ul>                                                                                                                                                                |
| <b>Potassium</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kaliémie &lt; 3,3 mmol/L : insulinothérapie en attente, réplétion potassique 20 à 30 mEq/h jusqu'à atteindre une valeur &gt; 3,3 mmol/L</li> <li>– Kaliémie entre 3,3 et 5 mmol/L : réplétion potassique 20 à 30 mEq/L de soluté de réhydratation</li> <li>– Kaliémie &gt; 5 mmol/L : surveillance répétée</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bicarbonates</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– pH &gt; 7 → pas d'indication</li> <li>– pH &lt; 7 → 250 à 500 mL de bicarbonate 1,4 % en 1 à 2 heures</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

11 mmol/L pour l'ACD et 16,5 mmol/L pour le SHH, la réhydratation sera poursuivie par un soluté glucosé à 5 %. L'apport sucré permet la poursuite de l'insulinothérapie jusqu'à la disparition de la cétonémie et évite une correction trop rapide de l'hyperglycémie, qui pourrait être source d'œdème cérébral. La correction de l'hyperosmolarité ne doit pas dépasser 3 mOsm/L/h. La réhydratation initiale est souvent parentérale et doit être accompagnée d'une reprise des apports entéraux dès que possible. En cas de mauvaise tolérance à la réhydratation, l'instauration d'un monitoring hémodynamique adéquat doit permettre d'éviter la surcharge volémique.

### **Insulinothérapie**

L'insulinothérapie doit être instaurée après le premier ionogramme sanguin et après la première heure de réhydratation. La pratique actuelle converge vers une administration en bolus initial de 0,1 U/kg d'insuline rapide suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 0,1 U/kg/h. La vitesse de correction de la glycémie doit être de 3 à 5 mmol/L/h, jusqu'à 11 mmol/L. Une fois cet objectif atteint, il est préférable de diminuer de moitié les doses d'insuline et d'introduire des apports sucrés afin de maintenir des glycémies comprises entre 8 et 12 mmol/L. On peut s'aider d'une courbe de décroissance glycémique au cours du temps qui permet de prédire le temps de correction de l'hyperglycémie.

Dans les cas des acidocétoses diabétiques non compliquées, il semble que l'on puisse substituer l'insulinothérapie intraveineuse continue par des analogues de l'insuline par voie sous-cutanée (20).

## **Troubles électrolytiques**

### *Potassium*

La correction de l'hypokaliémie doit être entreprise le plus rapidement possible. Il est recommandé d'utiliser un mélange de deux tiers de chlorure de potassium et d'un tiers de phosphate de potassium afin d'éviter une hyperchlorémie et de corriger l'hypophosphatémie souvent présente. La quantité à administrer est de l'ordre de 20 à 30 mEq/h lorsque la kaliémie est inférieure à 3,3 mmol/L et de 20 à 30 mEq/L de solution de réhydratation lorsqu'elle est comprise entre 3,3 et 5,3 mmol/L.

### *Phosphate*

Il n'y a aucun bénéfice à supplémenter systématiquement en phosphore (21). Il ne faut apporter de phosphore qu'en cas d'hypophosphatémie profonde ( $< 0,30$  mmol/L) ou lors d'une hypophosphatémie modérée associée à des signes de mauvaise tolérance (hypoxie, anémie ou défaillance cardiorespiratoire).

## **Bicarbonates**

L'acidose métabolique sévère a été accusée de nombreuses dysfonctions d'organe, notamment cardiaque, mais une étude démontre clairement que cette notion est fausse (22). De nombreuses études ont montré que l'administration systématique de bicarbonate n'a aucun effet bénéfique dans cette indication (23, 24). Celui-ci ne fait donc pas partie du traitement de l'ACD, à l'exception des formes les plus graves avec acidose profonde ( $\text{pH} < 7$ ).

## **Surveillance du traitement**

Le traitement des décompensations hyperglycémiques du diabète peut s'accompagner de nombreuses complications. L'hypoglycémie était la complication la plus fréquente alors que l'on utilisait de fortes doses d'insuline. Depuis le passage à de faibles doses (*cf. supra*), son incidence a largement diminué. L'hypokaliémie et l'hypophosphorémie résultent d'un transfert intracellulaire et de l'utilisation du glucose. Ce sont des complications fréquentes mais peu graves lorsqu'elles sont surveillées étroitement. L'acidose hyperchlorémique est la plus fréquente des complications du traitement de l'ACD et du SHH. Elle résulte



de deux causes principales: la réabsorption de chlorures liée à l'élimination urinaire des corps cétoniques et la perfusion de grandes quantités de chlorure de sodium (25). Si l'acidose hyperchlorémique perdure, il est licite d'apporter du bicarbonate de sodium en perfusion ou dans les boissons. Enfin, l'œdème cérébral et le syndrome de détresse respiratoire aiguë sont des complications classiques mais rares. Pour toutes ces raisons, il est indispensable d'établir une surveillance clinico-biologique étroite, au moins toutes les 1 à 2 heures durant les premières heures.

## **Acidose lactique liée à la metformine (26)**

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation. On parle d'acidose lactique en présence d'une acidose métabolique organique associée à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L (27). Le traitement par metformine chez le diabétique de type 2 expose classiquement au risque d'acidose lactique de type B.

### **Physiopathologie et diagnostic de l'acidose lactique liée à la metformine**

La metformine est aussi efficace que l'insuline ou les sulfamides hypoglycémisants dans le contrôle glycémique des diabétiques de type 2 et supérieure concernant les complications macrovasculaires (28). En raison de ses effets bénéfiques sur le poids, c'est le traitement de première intention du diabétique obèse. Il semble même que ce médicament soit aussi protecteur par rapport aux autres antidiabétiques oraux chez l'insuffisant cardiaque et après chirurgie cardiaque (29, 30). Cependant, ce médicament a été accusé de favoriser la survenue d'acidoses lactiques dont l'incidence habituelle est de 2 à 9/100 000 patients/an (31). La polémique quant à l'existence même de cette pathologie est illustrée par les données apparemment contradictoires de nombreux cas cliniques (32) et d'une méta-analyse récente ne retrouvant pas de différence en termes d'incidence d'acidose lactique chez les diabétiques traités ou non par metformine (33).

Plusieurs mécanismes d'action de la metformine peuvent potentiellement expliquer la genèse d'une acidose lactique. Le plus important réside dans la diminution de la néoglucogenèse à partir de différents substrats dont le lactate. Cet effet passerait par une inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale (34). D'autres mécanismes moins importants sont aussi avancés: l'augmentation du ratio NAD/NADH avec une élévation du flux au travers de la pyruvate kinase (35) et l'augmentation de la production intestinale glycolytique de lactate.

Le tableau clinique d'acidose lactique associée à la metformine ne présente pas de spécificités. On note fréquemment un malaise, des myalgies, des douleurs abdominales, une anorexie, une dyspnée, une hypothermie, une hypotension par vasoplégie et des troubles du rythme. Le tableau biologique associe une acidose métabolique organique avec  $\text{pH} < 7,35$  et hyperlactatémie  $> 5 \text{ mmol/L}$ . Dans une étude rétrospective sur 49 acidoses lactiques associées à la metformine, les survivants et non-survivants présentaient des lactatémies comparables (36). Ces anomalies sont souvent associées à une insuffisance rénale aiguë hyperkaliémique. Une autre étude rétrospective retrouvait le caractère péjoratif d'une baisse du temps de prothrombine inférieur à 50 % à l'admission (37). Un élément important du diagnostic est l'augmentation de la metforminémie plasmatique au-delà de  $5 \text{ mg/L}$  (normale  $1 \text{ à } 2 \text{ mg/L}$ ). Cependant, ce dosage confirme toujours le diagnostic *a posteriori* dans la mesure où il n'est pas disponible en urgence. La metforminémie n'est pas non plus corrélée au devenir des patients (36).

En fait, l'acidose lactique dite « associée à la metformine » regroupe trois situations distinctes. Dans le premier cas, il existe une cause sous-jacente responsable de l'acidose lactique (état de choc, insuffisance hépatocellulaire, hypoxie) et la présence de la metformine n'est qu'anecdotique. Il s'agit d'une acidose lactique de type A et dans cette situation le pronostic est sombre. Dans le second cas, la metformine est la cause principale de l'acidose lactique qui est de type B et le pronostic est plutôt favorable. C'est le cas des intoxications médicamenteuses volontaires (32, 37). Dans le dernier cas, le plus fréquent, il existe une cause responsable d'acidose lactique et celle-ci est aggravée par l'accumulation de metformine (38).

## Traitement de l'acidose lactique liée à la metformine

### Traitement curatif

L'épuration extrarénale avec tampon bicarbonate est le traitement de première ligne de l'acidose lactique associée à la metformine. Celle-ci a deux objectifs : suppléer l'insuffisance rénale qui est souvent présente et permettre l'élimination de la metformine qui est exclusivement rénale. Ces intérêts théoriques semblent être confirmés dans une étude rétrospective récente. Sur une population d'acidoses lactiques associées à la metformine, le groupe bénéficiant d'une EER, bien que plus grave, avait un pronostic comparable au groupe non hémofiltré (39).

Toutes les techniques d'épuration extrarénale ont été décrites dans cette indication mais il semble préférable de mettre en place une technique d'épuration continue en raison de son moindre retentissement hémodynamique (40) et de sa meilleure efficacité à épurer le compartiment cellulaire. Lorsque l'on utilise l'hémodialyse, il semble qu'une durée minimale d'épuration de 15 heures permet la normalisation de la metforminémie (37).

L'alcalinisation par bicarbonate de sodium n'a aucun intérêt dans cette indication et pourrait même aggraver l'acidose intracellulaire.

Le reste du traitement est purement symptomatique et ne présente aucune particularité.

### Traitement préventif

La prévention de l'acidose lactique associée à la metformine repose avant tout sur le respect des contre-indications (tableau III). Mais, en pratique, celles-ci ne sont pas respectées comme l'illustrent de nombreuses études (41, 42).

**Tableau III** – Contre-indications et précautions d'emploi de la metformine.

| Contre-indications à la prescription de metformine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un de ses excipients</li> <li>– Acidocétose diabétique, précoma diabétique</li> <li>– Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine &lt; 60 mL/min)</li> <li>– Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés</li> <li>– Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc</li> <li>– Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme</li> <li>– Grossesse, allaitement</li> </ul> |
| Précautions d'emploi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Âge ≥ 80 ans (jusqu'à vérification d'une fonction rénale normale)</li> <li>– Maladie hépatique (clinique ou biologique)</li> <li>– Traitement concomitant par médicament cationique</li> <li>– Arrêt temporaire de la metformine :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• si créatininémie &gt; 150 <math>\mu\text{mol/L}</math></li> <li>• devant toute situation associée à une hypoxie (insuffisance respiratoire, sepsis, infarctus du myocarde, déshydratation)</li> <li>• pendant 48 heures après injection de produit de contraste iodé et vérification de la fonction rénale</li> <li>• 48 heures avant et après chirurgie jusqu'à reprise de l'alimentation et vérification de la fonction rénale</li> </ul> </li> </ul>   |

Malgré le respect des contre-indications, de nombreux cas cliniques rapportent la survenue d'acidose lactique chez des patients traités par metformine lors de la survenue d'une pathologie intercurrente comme un sepsis ou lors de l'altération d'une grande fonction vitale. Il convient d'insister sur l'importance de l'insuffisance rénale dans la survenue d'une accumulation de metformine. Des cas cliniques rapportent la survenue d'acidose lactique chez des patients traités conjointement par metformine et par des médicaments pouvant altérer la fonction rénale comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes de l'angiotensine II (32). La surveillance de la fonction rénale est essentielle après introduction de drogues potentiellement néphrotoxiques. De même, l'éducation des patients et des médecins sur la conduite à tenir en cas d'événement intercurrent est primordiale.

## Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie. On différencie l'hypoglycémie modérée traitée par le patient lui-même de l'hypoglycémie sévère nécessitant une aide extérieure.

## Épidémiologie

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications métaboliques du diabète. Elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 que de type 2 traités par insuline, sulfonylurée ou plus rarement biguanide (43). L'incidence de l'hypoglycémie est différente suivant le type de diabète, le type de traitement et les objectifs glycémiques. Les facteurs de risque d'hypoglycémie sont un contrôle métabolique strict authentifié par un pourcentage d'hémoglobine A1c bas (44), la survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère, une conscience de l'hypoglycémie altérée, l'absence de peptide C et le sommeil.

## Conséquences de l'hypoglycémie

Contrairement au sujet normal, tous les mécanismes d'adaptation à l'hypoglycémie chez le diabétique de type 1 sont altérés au cours du temps. L'insulinémie qui résulte de l'apport exogène exclusif n'est plus modulable en fonction de la glycémie. De plus, l'hypoglycémie n'est plus un stimulus efficace de la synthèse de glucagon. L'adaptation physiologique à l'hypoglycémie ne fait alors intervenir que la réponse adrénergique qui s'altère au cours du temps, notamment lors des épisodes d'hypoglycémie. Lorsque les mécanismes de contre-régulation sont devenus inefficaces, on se trouve dans une situation d'inconscience de l'hypoglycémie qui est une expression de la dysautonomie diabétique végétative (45).

La symptomatologie clinique de l'hypoglycémie dépend de l'activation du système nerveux autonome et de la privation cérébrale de glucose. La réponse nerveuse autonome à l'hypoglycémie se traduit par une anxiété, des palpitations, des sueurs et une sensation de faim. Les symptômes neurologiques liés à la glycopénie sont très nombreux et variés : malaise, troubles de l'humeur et du comportement, dysfonctions cognitives (difficultés de concentration ou d'élocution, incapacité à prendre des décisions), convulsions, coma. L'encéphalopathie hypoglycémique représente la forme la plus grave. Elle est responsable directement ou non de 2 à 4 % des décès dus au diabète (46).

## Prévention des accidents hypoglycémiques

La prévention de l'hypoglycémie est axée sur deux principes. L'éducation du patient doit permettre l'acquisition des connaissances sur sa maladie, son traitement ainsi que l'adaptation de celui-ci en cas d'hypoglycémie. Certaines techniques permettent de re-sensibiliser le patient inconscient des épisodes d'hypoglycémie. Il s'agit de la stricte éviction des épisodes d'hypoglycémie durant au moins 3 semaines ou d'un programme psycho-éducatif améliorant la précision des patients à détecter les symptômes liés à l'hyper- et l'hypoglycémie (47).

## Traitement

Pour les épisodes d'hypoglycémie non sévère, l'ingestion d'hydrates de carbone par le patient suffit à corriger l'hypoglycémie (jus de fruit, sucre, biscuit, repas, etc.). Cet effet est transitoire et la prise doit être suivie par un repas ou un en-cas. En cas d'hypoglycémie sévère, la voie parentérale est utilisée. Il s'agit d'injection de 20 à 40 mL de soluté glucosé à 30 %. Comme pour la voie orale, il faut continuer l'administration de glucose par voie entérale ou parentérale afin d'éviter la récurrence hypoglycémique. Le glucagon est parfois utilisé chez le diabétique de type 1 mais il n'a aucune indication chez le diabétique non insulino-dépendant car il stimule aussi la sécrétion d'insuline.

## Conclusions

Malgré l'amélioration de la prise en charge du diabétique, les complications métaboliques aiguës du diabète restent relativement fréquentes. La physiopathologie des décompensations hyperglycémiques est très proche et les bases fondamentales de leur traitement sont similaires. L'acidose lactique liée à la metformine reste une pathologie peu fréquente en cas d'utilisation normale. En cas de non-respect des contre-indications, le patient est exposé à un risque plus important de développer cette pathologie au pronostic sombre et dont le traitement repose sur l'épuration extrarénale. Enfin, l'hypoglycémie est la plus fréquente des complications aiguës du diabète. Mais c'est aussi la moins grave en termes de mortalité.

## Références

1. American Diabetes Association (2007) Standards of medical care in diabetes - 2007. *Diabetes Care* 30: S4-S41
2. Ricordeau P, Weill A, Vallier N *et al.* (2003) The prevalence and cost of diabetes in metropolitan France: what trends between 1998 and 2000? *Diabetes Metab* 29: 497-504
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E *et al.* (2009) Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 373: 2027-33

4. Levraut J, Ichai C, Grimaud D (1999) Acidocétose diabétique. In : Anesthésie Réanimation du patient diabétique. Grimaud D, Ichai C, eds. Paris, Masson : 125-40
5. Ichai C, Levraut J, Grimaud D (1999) Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire. In : Anesthésie Réanimation du patient diabétique. D Grimaud, C Ichai, eds. Paris, Masson : 141-58
6. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE (1983) The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 117: 551-8
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB *et al.* (2006) Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 29: 2739-48
8. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL *et al.* (1991) Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 6: 495-502
9. Piniés JA, Cairo G, Gazzambide S *et al.* (1994) Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabetes Metab* 20: 43-8
10. Wang J, Williams DE, Narayan KM *et al.* (2006) Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, U.S., 1985-2002. *Diabetes Care* 29: 2018-22
11. English P, Williams G. (2004) Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 80: 253-61
12. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V *et al.* (1998) Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 102: 619-24
13. Yang L, Zhao J, Milutinovic PS *et al.* (2007) Anesthetic properties of the ketone bodies beta-hydroxybutyric acid and acetone. *Anesth Analg* 105: 673-9
14. Musey VC, Lee JK, Crawford R *et al.* (1995) Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 18: 483-9
15. Schwab TM, Hendey GW, Soliz TC. (1999) Screening for ketonemia in patients with diabetes. *Ann Emerg Med* 34: 342-6
16. Al-Mallah M, Zuberi O, Arida M *et al.* (2008) Positive troponin in diabetic ketoacidosis without evident acute coronary syndrome predicts adverse cardiac events. *Clin Cardiol* 31: 67-71
17. Megarbane B, Marsanne C, Meas T *et al.* (2007) Acute lower limb ischemia is a frequent complication of severe diabetic hyperosmolarity. *Diabetes Metab* 33: 148-52
18. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB *et al.* (2006) Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29: 2739-48
19. Henriksen OM, Prah J, Røder ME *et al.* (2007) Treatment of diabetic ketoacidosis in adults in Denmark: a national survey. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 113-9
20. Mazer M, Chen E (2009) Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 53: 259-63
21. Fisher JN, Kitabchi AE (1983) A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 177-80
22. Maury E, Vassal T, Offenstadt G (1999) Cardiac contractility during severe ketoacidosis. *N Engl J Med* 341: 1938
23. Viallon A, Zeni F, Lafond P *et al.* (1999) Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 27: 2690-93
24. Castaing Y, Bengler C, Delafosse B *et al.* (1998) Correction de l'acidose métabolique en réanimation. XIX<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine. *Réanim Urg* 8: 426-32
25. Taylor D, Durward A, Tibby SM *et al.* (2006) The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 32: 295-301
26. Orban JC, Ghaddab A, Chatti O *et al.* (2006) Metformin associated lactic acidosis. *Ann Fr Anesth Réanim* 25: 1046-52

27. Cohen RD, Woods HF (1983) Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 32: 181-91
28. UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-65
29. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA *et al.* (2005) Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 28: 2345-51
30. Duncan AI, Koch CG, Xu M *et al.* (2007) Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. *Anesth Analg* 104: 42-50
31. Misbin RJ, Lahn RG, Stadel BV *et al.* (1998) Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 338: 265-6
32. Orban JC, Giunti C, Levraut J *et al.* (2003) Metformin-associated lactic acidosis remains a serious complication of metformin therapy. *Ann Fr Anesth Réanim* 22: 461-5
33. Lalpeter SR, Greyber E, Pasternak GA *et al.* (2003) Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 163: 2594-602
34. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E *et al.* (2000) Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 275: 223-8
35. Argaud D, Roth H, Wiernsperger N *et al.* (1993) Metformin decreases neoglucogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 213: 1341-8
36. Lalau JD, Race JM (1999) Lactic acidosis in metformin therapy. *Drugs* 58: 55-60
37. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N *et al.* (2009) Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 37: 2191-6
38. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW *et al.* (2004) Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 255: 179-87
39. Peters N, Jay N, Barraud D *et al.* (2008) Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 12: R149
40. Panzer U, Kluge S, Kreymann G *et al.* (2004) Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2157-8
41. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM *et al.* (2001) Contra-indications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 18: 483-8
42. Kamber N, Davis WA, Bruce DG *et al.* (2008) Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. *Med J Aust* 188: 446-9
43. UK Prospective Diabetes Study Group. (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-53
44. Murata GH, Duckworth WC, Shah JH *et al.* (2004) Factors affecting hypoglycemia awareness in insulin-treated type 2 diabetes: The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Res Clin Pract* 65: 61-7
45. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD *et al.* (2003) Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553-79
46. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD *et al.* (1999) The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 16: 459-65
47. Cranston I, Lomas J, Maran A *et al.* (1994) Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 344: 283-7

# Anomalies endocriniennes en réanimation

A. Roquilly et K. Asehnoune

## Introduction

Les patients atteints d'un choc septique, d'un polytraumatisme ou de toute autre pathologie aiguë mettant en jeu le pronostic vital vont développer des défaillances d'organe même si ceux-ci n'ont pas été directement lésés lors du stress initial. Ces défaillances sont traditionnellement attribuées aux effets de médiateurs pro-inflammatoires qui induisent des changements macro- et microcirculatoires responsables d'hypoxie tissulaire et de dégâts cellulaires. Cependant, si les choses étaient aussi simples, ces défaillances d'organe devraient être irréversibles, notamment pour les organes à faible capacité de régénération tels que le rein. En fait, si l'insuffisance rénale nécessite fréquemment un support par épuration extrarénale, elle évolue à long terme vers une restitution « ad integrum » de la fonction rénale quand le patient survit. Il est également remarquable que les organes lésés fonctionnellement restent quasiment normaux histologiquement, notamment en termes d'architecture et de structure tissulaire avec très peu de phénomènes apoptotiques ou de nécrose cellulaire. Ces constatations plaident en faveur d'une atteinte fonctionnelle plus que structurelle des organes. Les cellules entrent dans un état d'hibernation qui permet de préserver l'organe en altérant certes sa fonction (1). Cet état « d'endormissement métabolique » est directement attribué à la réponse inflammatoire ainsi qu'à la réponse neuro-endocrine qui sont toutes deux fortement intriquées. Ce type de réponse doit améliorer les chances de restauration de la fonction de l'organe en laissant « passer l'orage » d'une agression extérieure temporairement non contrôlée.



L'organisme doit être capable de faire face à une grande diversité de stress tel qu'un traumatisme sévère, un sepsis sévère ou une chirurgie lourde. Le système endocrinien, notamment l'axe hypothalamo-pituitaire, joue un rôle essentiel dans l'adaptation métabolique à l'agression. Une dysrégulation, même partielle, de la réponse endocrinienne augmente la morbi-mortalité liée à une agression tissulaire (perte de poids et de force musculaire, difficulté de sevrage ventilatoire, immunodépression). On peut distinguer deux phases de dysrégulation endocrinienne en réanimation : une phase précoce correspondant essentiellement à une résistance périphérique aux hormones hypothalamo-hypophysaires, une phase plus tardive correspondant plutôt à un déficit central d'origine hypothalamique.

## Physiopathologie de la réaction endocrinienne à l'agression (tableau I)

**Tableau I** – Modifications endocriniennes durant la phase aiguë et la phase chronique d'une hospitalisation en réanimation.

| Hormones         |                 | Phase I (précoce) |                                   | Phase II (tardive) |                 |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------|
| Axe somatotrope  | GH (pulsatile)  | ↑                 | Résistance périphérique           | ↓                  | Mécanisme haut  |
|                  | IGF-I           | ↓                 |                                   | ↓ ↓                |                 |
|                  | GHBP            | ↓                 |                                   | ↑                  |                 |
| Axe thyroïdotepe | TSH (pulsatile) | ↑ =               | Absence d'activation périphérique | ↓                  | Mécanisme haut  |
|                  | T4              | ↑ =               |                                   | ↓                  |                 |
|                  | T3              | ↓                 |                                   | ↓ ↓                |                 |
|                  | rT3             | ↑                 |                                   | ↑ =                |                 |
| Axe gonadotrope  | LH (pulsatile)  | ↑ =               | Inhibition des cellules de Leydig | ↓                  | Mécanisme haut  |
|                  | Testostérone    | ↓                 |                                   | ↓ ↓                |                 |
| Axe corticotrope | ACTH            | ↑                 | Stimulation de l'hypothalamus     | ↓                  | ? (endothéline) |
|                  | Cortisol        | ↑ ↑               |                                   | ↓ = ↑              |                 |
| Axe lactotrope   | PRL (pulsatile) | ↑                 | Stimulation hypothalamique        | ↓                  | ?               |

## Cinétique de la réponse hypothalamo-hypophysaire au stress

### *Phase précoce*

Il s'agit de la première phase de la réponse endocrinienne qui dure de 7 à 10 jours. Dès les premières heures d'une agression, des médiateurs inflammatoires (TNF $\alpha$ , interleukines 1 et 6) sont libérés par les cellules de l'immunité innée, principalement les cellules dendritiques et les monocytes. Ces cytokines activent puissamment l'axe hypothalamo-hypophysaire et déclenchent une réponse endocrinienne complexe qui doit permettre à l'organisme de survivre à l'agression. Un stress aigu est souvent une période de jeûne, qui est toujours associé à une réponse endocrinienne initiant un hypercatabolisme avec fonte de la masse protéique de l'organisme pouvant aller jusqu'à 10 % de la masse musculaire totale en 1 semaine (2). L'objectif de cette libération d'hormones est de fournir aux organes nobles et aux tissus lésés des substrats énergétiques endogènes permettant une cicatrisation rapide malgré la diminution des apports caloriques exogènes. La libération d'acides aminés, d'acides gras et de glucose consécutive aux phénomènes de protéolyse, de lipolyse et de néoglucogenèse est donc un phénomène d'adaptation au stress (3).

### *Phase tardive*

Cette seconde phase, qui débute après le 7<sup>e</sup> jour et peut durer plusieurs mois, est caractérisée par un statut endocrinien très différent de la phase précoce. Passée la première semaine, les médiateurs de l'inflammation ne sont plus présents dans l'organisme et les mécanismes de la dysrégulation endocrinienne sont donc essentiellement liés à une baisse de synthèse des hormones hypothalamiques. Le métabolisme énergétique de l'organisme est profondément modifié. Les acides gras libres ne sont plus utilisés, ce qui entraîne une stéatose hépatique, les substrats énergétiques sont recrutés *via* la poursuite d'une protéolyse musculaire et osseuse accrue. Cette phase essentiellement catabolique se traduit par la poursuite de la perte de poids, une perte de force musculaire perturbant le sevrage ventilatoire, une atrophie des villosités intestinales et des infections nosocomiales à répétition. Cette phase tardive reste associée à une mortalité en réanimation de près de 25 % et la période de réhabilitation peut durer plusieurs semaines pour les survivants.

L'axe hypothalamo-hypophysaire peut se décomposer en cinq grands axes, qui peuvent chacun séparément ou de concert dysfonctionner et être source de complications.

### Axe somatotrope

À l'état de repos, la libération pulsatile de GH par l'hypophyse est stimulée par la GH-RH (*GH-releasing hormone*) hypothalamique et inhibée par la somatostatine. Les taux sanguins alternent entre des pics et des taux indosables au cours de la même journée. Les effets de la GH sur l'organisme sont essentiellement indirects, médiés par l'IGF-I (*insulin-like growth factor*) qui stimule l'anabolisme musculaire, la mitogenèse, la lipolyse ainsi qu'un hyperinsulinisme associée à une hyperglycémie par insulino-résistance.

### Phase précoce

Une résistance périphérique à la GH se développe avec conservation d'une sécrétion pulsatile associée à des taux sanguins élevés de GH. Cette réaction de résistance serait liée à une baisse des récepteurs musculaires et hépatiques de la GH médiée par les cytokines inflammatoires. L'effondrement de l'IGF-I et de l'IGFBP (*IGF binding protein*) serait alors responsable de la lever du rétrocontrôle négatif sur la libération hypophysaire de GH et donc à l'augmentation des taux sanguins de l'hormone (4). En théorie, ce changement est bénéfique à court terme puisqu'il fournit à l'organisme les substrats énergétiques endogènes nécessaires à la réponse à l'agression : augmentation de la lipolyse et de la glycémie qui est parallèle à l'élévation des taux sanguins de GH (5).

### Phase tardive

La libération de GH diminue avec des taux sanguins non pulsatiles mais élevés tout en restant inférieurs à ceux observés durant la phase I (6). C'est la perte de pulsatilité de la production de GH qui est alors responsable de la baisse des taux d'IGF-I et d'IGF-BP. Le rétrocontrôle négatif de la GH sur l'hypothalamus est conservé, ce qui peut expliquer la baisse de GH-RH et cette insuffisance somatotrope haute. Durant cette phase, l'apport de GH-RH synthétique permet d'élever les taux sanguins de GH, d'IGF-I et d'IGF-BP, ce qui confirme la correction de la résistance périphérique à la GH et suggère un trouble hypothalamique. Ce déficit relatif en GH (perte de pulsatilité par effondrement de la GH-RH), qui entraîne une baisse de l'anabolisme musculaire, limite les capacités de reprise de poids des patients (3).

### Axe corticotrope

À l'état de repos, la *cortico-releasing hormone* (CRH) hypothalamique stimule la sécrétion hypophysaire d'adrénocorticotropine hormone (ACTH). Le pic matinal d'ACTH stimule la libération surrénalienne de cortisol qui a donc un rythme de sécrétion nycthéral caractérisé par un pic le matin à 8 h 00 et une vallée la nuit. Le rétrocontrôle négatif du cortisol sur le CRH et l'ACTH permet d'éviter l'hypercorticisme.

## **Phase précoce**

Les médiateurs de l'inflammation, dont l'IL-6, activent l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une libération précoce et massive de CRH et d'ACTH. Le rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol est ainsi aboli et il existe un hypercorticisme précoce qui constitue un mécanisme essentiel d'adaptation au stress (7). Le cortisol active la néoglucogenèse et la lipolyse, induit une résistance à l'insuline dont le but est d'élever la glycémie pour favoriser l'apport de substrats aux organes dits « nobles ». Le cortisol joue également un rôle important de régulation hémodynamique et le maintien d'une pression artérielle adéquate en adaptant le contenant et le contenu : 1) il élève la volémie en permettant une rétention hydrosodée par la stimulation du système rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique ; 2) il augmente les résistances vasculaires systémiques en sensibilisant les récepteurs périphériques aux amines vaso-actives (8) ; 3) il abaisse le seuil d'extraction maximal d'oxygène du sang, ce qui favorise l'oxygénation tissulaire même en cas de bas débit sanguin. L'ensemble de ces phénomènes a pour but d'augmenter la perfusion des organes et d'accélérer la cicatrisation tissulaire. Le cortisol permet également de contrôler l'inflammation systémique initiale exacerbée en diminuant les taux sériques d'IL-1 et -6. En réanimation, l'importance du pic initial de cortisolémie a été corrélée à l'importance du stress subie par le patient. Paradoxalement, chez les patients les plus graves, une cortisolémie basse est un critère prédictif d'évolution défavorable, probable marqueur de dysrégulation endocrinienne (9). Selon les pathologies, 25 à 65 % des patients développent une insuffisance surrénalienne liée à la réanimation qui se définit comme une élévation insuffisante de la cortisolémie en réponse à l'importance du stress (10). Son étiologie n'est pas connue, même si une prédisposition génétique qui altérerait la réponse hypophysaire aux cytokines inflammatoires est fortement suspectée (11). Chez les patients atteints de cette insuffisance surrénale, les taux sanguins d'IL-6 restent plus longtemps élevés que ceux des patients dont la fonction surrénalienne est adaptée, ce qui traduit une réaction inflammatoire systémique non contrôlée engendrant un taux de mortalité et une incidence d'infection nosocomiale significativement plus élevés. En résumé, les patients insuffisants surrénaliens à la phase initiale sont plus hypotendus, présentent un taux d'infection nosocomiale et une mortalité supérieure aux autres. Ces données suggèrent fortement que l'hypercorticisme initial est un élément essentiel de la réponse à l'agression.

## **Phase tardive**

Le taux d'ACTH se normalise alors que la cortisolémie reste élevée, ce qui suggère un mécanisme de contrôle différent de celui observé précocement et qui est probablement médié par l'endothéline (12). Les taux des sexocorticoïdes telles que la déhydroépiandostérone sulfate (DHEAS) sont effondrés, alors même que la DHEAS a des propriétés immunostimulantes, notamment sur les

lymphocytes Th1 helpers (13). Durant cette phase tardive, l'hypercortisolémie reste nécessaire pour assurer une stabilité hémodynamique. À ce stade, l'augmentation d'incidence des infections nosocomiales serait due à un déséquilibre entre l'hydrocortisone, hormone immunodépressive, et la DHEA, hormone immunostimulante. Durant cette phase, l'hypercorticisme est responsable d'un retard de cicatrisation liée à la poursuite du catabolisme azoté.

## Axe thyroéotrope

Au repos, la libération de la *thyroid-stimulating hormone* (TSH) hypophysaire est régulée par la *thyroid-releasing hormone* (TRH) hypothalamique. La sécrétion pulsatile de TSH entraîne la libération par la thyroïde de thyroxine (T4), hormone inactive. Celle-ci est déiodée en périphérie en tri-iodothyronine (T3), hormone efficace sur de nombreuses cellules ou en reverse T3 (rT3), hormone supposée inactive. La T3 a des effets importants sur la croissance, elle augmente le métabolisme énergétique des cellules et exerce un rétrocontrôle inhibiteur sur la TSH.

### Phase précoce

Le taux de T3 circulante s'effondre alors que les taux de rT3, T4 et de TSH s'élèvent. L'importance de la baisse de T3 est corrélée à l'importance du stress subi (14). Les cytokines inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL 1 et 6) participent directement à ce syndrome de « T3 basse » en limitant l'activation périphérique de l'hormone. L'avantage théorique procuré par cette hypothyroïdie pourrait être une baisse de la déperdition énergétique dans un contexte de stress, avec notamment une baisse de la température corporelle.

### Phase tardive

Les taux de T3 et T4 sont abaissés alors que le taux de TSH est normal. L'analyse d'hypothalamus de patients décédés en réanimation a permis de corrélérer une faible expression des gènes de TRH avec les faibles taux d'hormones circulantes (15). Tout ceci traduit une hypothyroïdie d'origine haute dont l'origine est multifactorielle, elle fait suite notamment à l'exposition prolongée aux stéroïdes endogènes et à la dopamine exogène.

## Prolactine

Au repos, la prolactine (PRL) est principalement sécrétée en réponse au stress. Les modifications de taux de PRL sont rattachées aux altérations immunitaires des patients de réanimation. En effet, les lymphocytes T et B possèdent des récepteurs de la PRL qui régulent l'activité lymphocytaire.

### **Phase précoce**

La PRL est l'une des premières hormones libérées en grande quantité dans le sang dans les suites d'une agression de l'organisme. Son effet sur la réponse immunitaire chez l'homme reste incertain.

### **Phase tardive**

Une baisse de la sécrétion de PRL est observée (3). L'importance de ce mécanisme dans l'immunosuppression tardive des patients de réanimation reste à explorer.

## **Hormone lutéinisante et testostérone**

Au repos, la *gonadotrophin-releasing hormone* (GnRH) hypothalamique stimule l'hormone lutéinisante (LH) et donc indirectement la sécrétion de sexocorticoïdes, dont la testostérone. Cette hormone est un puissant anabolisant qui stimule la synthèse protéique, notamment musculaire.

### **Phase précoce**

Il existe une élévation transitoire de LH mais le taux de testostérone, lui, s'abaisse. Ce phénomène participe à la baisse de l'anabolisme secondaire au stress (16).

### **Phase tardive**

Un hypogonadotropisme se développe, probablement secondairement à l'inflammation systémique secondaire au stress. La baisse de GnRH entretient l'effondrement du taux de testostérone et accentue la perte de poids importante qui s'aggrave même lorsque l'agression initiale semble contrôlée (17).

## **Diagnostic de la dysrégulation endocrinienne en réanimation (18)**

Si une évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est envisagée, celle-ci doit être réalisée à chacune des deux phases d'un stress : le premier jour d'hospitalisation en réanimation (phase précoce) et après la première semaine (phase tardive).

Mis à part l'axe corticotrope, les moyens de diagnostic des dysrégulations endocriniennes ne sont pas spécifiques à la réanimation. Étant donné la variété des mécanismes et la rapidité d'évolution de ces désordres, il est essentiel de doser simultanément les hormones hypophysaires et les hormones périphériques avant et après des tests de stimulation des différents axes neuro-endocrines.

## Évaluation de l'axe somatotrope

Les dosages statiques doivent comprendre: la GH et l'IGF-I. Il existe deux tests de stimulation: le test à l'insuline et le test à la GH-RH qui tend à devenir la référence. Le test à l'insuline repose sur la stimulation de l'axe somatotrope par une hypoglycémie iatrogène dont le nadir doit être inférieur à 2,2 mmol/L (injection IVD de 0,1 ui/kg d'insuline rapide). Les limites de ce test en réanimation sont la résistance à l'insuline pouvant rendre difficile l'atteinte d'une hypoglycémie sévère ainsi que les risques d'une hypoglycémie chez un patient sédaté. Le test à la GH-RH repose sur l'injection intraveineuse de l'hormone hypothalamique (1 µg/kg IVD) suivi de quatre dosages de la GH plasmatique dans les 90 minutes qui suivent l'injection. L'ascension de GH au décours de ces tests confirme l'origine hypothalamique d'un déficit.

## Évaluation de l'axe corticotrope

En réanimation, une cortisolémie basale inférieure à 3 µg/dL définit une insuffisance surrénale absolue. L'évaluation de la fonction surrénalienne chez des patients de réanimation se fait classiquement par un test standard au Synacthène® (250 µg IVD d'ACTH et dosage de la cortisolémie à T0 et T30 T60 minutes). Cette dose d'ACTH est supraphysiologique et permet de stimuler les surrénales même en cas de résistance périphérique à l'ACTH et évalue ainsi la réserve surrénalienne en cortisol. Une altération de la réponse à l'ACTH signifie que les glandes surrénales ne pourront plus s'adapter à un stress important. La perte du rythme nyctéméral observé en réanimation permet la réalisation de ce test sans les contraintes horaires usuelles. La plupart des études publiées définissent une insuffisance surrénale liée à la réanimation par une cortisolémie de base inférieure à 20 µg/dL et/ou par une augmentation inférieure à 9 µg/dL lors du test au Synacthène® (10, 19, 20). Il est probable que le seuil réel définissant une insuffisance surrénale en réanimation soit variable en fonction de l'importance du stress et de l'inflammation systémique subie. L'intérêt du test à l'ACTH avec une dose plus faible (1 µg) est un gain de sensibilité puisque l'on utilise une dose physiologique qui ne permet pas de stimuler les surrénales en cas de résistance périphérique à l'ACTH. Cette méthode a sans doute une valeur prédictive positive faible pour la réponse au traitement par hydrocortisone. Le test dynamique à la métopyrone est contre-indiqué en réanimation puisqu'il entraîne une insuffisance surrénale absolue en inhibant la 11 β-hydroxylase. Le cortisol libre est la forme active de l'hormone. Après plusieurs jours de réanimation, il existe une diminution de la cortisol binding globulin entraînant une élévation du cortisol libre, même si le cortisol total est bas. La cortisolémie libre pourrait donc être un meilleur reflet de l'état de l'axe surrénalien (21). Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus pour définir un seuil de cortisolémie libre définissant une insuffisance surrénale. De plus, il s'agit d'un dosage difficilement disponible en pratique clinique.

## Évaluation de l'axe thyroïdienne

Les dosages statiques doivent comprendre : la TSH-us, la T3 et la T4. Le test dynamique repose sur l'injection de TRH (250 µg) avec un dosage de TSH à la 30<sup>e</sup> minute. Les dosages plus tardifs ne sont pas utiles dans le contexte de la réanimation.

## Évaluation de l'axe lactotrope

Il n'y a pas de test dynamique pour explorer ce déficit. Le dosage de PRL isolé est le seul disponible dans ce contexte.

## Évaluation de l'axe gonadotrope

En réanimation, le dosage statique isolé de la testostérone suffit pour explorer cette voie. Le test à la LH-RH (pic de LH à la 30<sup>e</sup> minute) ne modifie pas l'attitude thérapeutique ultérieure.

## Limites de l'exploration endocrinienne en réanimation et interactions médicamenteuses

La stimulation directe de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les cytokines inflammatoires atténue les oscillations cycliques des taux hormonaux. Les dosages hormonaux, notamment concernant l'axe corticotrope, peuvent être réalisés sans contrainte horaire. Cependant, de nombreux médicaments peuvent perturber les résultats des tests. L'éthomidate inhibe la synthèse de cortisol. Une injection unique est responsable d'une insuffisance surrénale relative pendant une durée de 8 à 72 heures (22-24). Un test au Synacthène® n'a donc une signification dans le cadre du diagnostic de l'insuffisance surrénale liée à la réanimation que s'il est réalisé, au mieux 12 heures après une injection d'éthomidate. L'utilisation de dopamine diminue la sécrétion et la fonction antéhypophysaire, ce qui aggrave le catabolisme, la dysfonction de l'immunité cellulaire et induit un hypothyroïdisme. L'utilisation de dopamine est donc à prendre en compte pour l'interprétation des dosages des dosages thyroïdiens.

## Intérêt pronostique du diagnostic des changements neuro-endocrines des patients de réanimation

À la phase précoce d'un infarctus du myocarde, une élévation importante de la cortisolémie et/ou une baisse profonde du taux de T3 sont corrélées à la mortalité initiale des patients, mais pas à la mortalité tardive (25). Le taux plasmatique d'une protéine porteuse sérique d'IGF-1 (IGFBP-1) est probablement corrélé au pronostic tardif des patients : les patients qui ne survivent pas présentent des taux d'IGFBP-1 plus élevés comparés aux patients



qui survivent (3). La production de l'IGFBP-1, qui est presque exclusivement hépatique, est régulée par des stimuli métaboliques. L'augmentation des taux plasmatiques d'IGFBP-1 reflèterait une altération fonctionnelle des hépatocytes pouvant admettre deux causes liées à la phase chronique d'une hospitalisation en réanimation :

- diminution des apports métaboliques au foie (hypoperfusion hépatique ou hypoxie, hypoglycémie, production insulinaire altérée ou résistance à l'insuline) ;
- perte de la pulsatilité des taux sanguins de GH.

Le principal intérêt des données obtenues sur l'IGFBP-1 est de corroborer le fait qu'une déprivation en insuline en réanimation s'accompagne d'une altération du pronostic. L'effet bénéfique de l'insuline n'est donc pas seulement expliqué par ses effets sur la régulation de la glycémie, mais également sur l'axe somatotrope et sur le métabolisme lipidique (26).

## Indications des traitements hormonaux après une agression

### Hormone de croissance

Takala *et al.* ont réalisé en 1999 un essai clinique randomisé évaluant l'intérêt d'un traitement par hormone de croissance (GH) chez les patients de soins intensifs hospitalisés plus de 7 jours (27). Dans ce travail, un traitement par GH pendant 14 jours permettait d'augmenter l'anabolisme avec une meilleure prise de poids des patients et une ascension d'IGF-I. Ces effets bénéfiques étaient contrecarrés par l'importance des effets indésirables liés au traitement : l'excès d'infections nosocomiales observé ayant engendré une prolongation des durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation associée à un excès de mortalité (risque relatif de décès = 1,9 ; IC95 % [1,3 ; 2,9]). Ce résultat inattendu est probablement secondaire à un surdosage du traitement ayant entraîné une hyperglycémie, une activation de la lipolyse et une atrophie digestive. Dans une étude récente, la combinaison d'un traitement par GH et glutamine a amélioré le bilan protéique de patients traumatisés sévères, au pris d'une résistance à l'insuline exacerbée (28). Un traitement par la GH-RH hypothalamique, permettant de conserver le rétrocontrôle inhibiteur de la GH sur l'hypophyse, assurerait une adaptation plus physiologique des taux de GH aux besoins du patient et pourrait donc être plus adapté. Il n'existe à ce jour aucune donnée de la littérature permettant de valider cette hypothèse.

### Hormones thyroïdiennes

Un apport exogène de T3 ou de T4 dans le but d'augmenter les taux de T3 circulants pourrait procurer un effet bénéfique (14). Dans un essai clinique

mené en chirurgie cardiaque pédiatrique, un traitement par T3 a amélioré la fonction cardiaque des enfants traités et diminués leur durée de séjour en réanimation (29). Il n'existe pas encore de données suffisantes permettant de recommander un tel traitement (30). Des études semblent également nécessaires pour évaluer un traitement par TRH qui permettrait d'éviter les effets indésirables d'un traitement direct par de l'hormone active puisque la conservation du rétrocontrôle inhibiteur de la T3 sur la TSH permettrait aux patients de réanimation de s'adapter finement à leur besoin sans risque de thyrotoxicose (31).

## Androgènes

Dans une population de grands brûlés, le traitement par testostérone a permis de fortement réduire le catabolisme protéique, d'augmenter l'entrée intracellulaire d'acides aminés et de limiter la fonte musculaire (32). Dans une étude non randomisée, l'oxandrolone, androgène synthétique diminue la perte de poids, améliore le statut fonctionnel des patients et accélère la cicatrisation (33). Chez les patients traumatisés, des taux sanguins initiaux élevés d'estradiol, et de testostérone ont été corrélés à la survenue d'infections et de défaillances d'organe, ce qui limite certainement dans cette population l'intérêt d'une opothérapie substitutive précoce pour ces deux hormones (34). D'autres études semblent donc encore nécessaires pour pouvoir recommander l'utilisation d'androgène exogène chez les patients de soins intensifs.

## Hydrocortisone

En 2000, Annane *et al.* ont montré que la réponse au test au Synacthène® était corrélée à la mortalité des patients en choc septique (9). Dans cette étude, les patients ayant une ascension de cortisolémie inférieure à 9 µg/dl après stimulation par 250 µg IVD d'ACTH et/ou une cortisolémie basale inférieure à 15 µg/dL ou supérieure à 34 µg/dL avaient l'évolution la moins favorable. En 2002, les mêmes auteurs montraient (19), chez des patients en choc septique réfractaire au traitement initial, qu'un traitement par hydrocortisone à dose « physiologique » associé à un minéralocorticoïde (fludrocortisone) permettait de baisser la mortalité de 63 % à 53 % (RR 0,67, IC95 % [0,47-0,95]) chez les non-répondeurs au test au Synacthène®, et de sevrer plus précocement les amines vasoactives. L'incidence des effets secondaires était rapportée comme faible dans cette étude. En 2008, l'étude CORTICUS (35) n'est pas parvenue à retrouver les mêmes résultats puisque cette fois la mortalité n'est pas modifiée par le traitement (39 % *versus* 36 %,  $p = 0,69$ ) et l'incidence des effets secondaires est élevée dans le bras hydrocortisone, avec notamment un plus fort taux d'infections secondaires. Trois remarques importantes peuvent expliquer que CORTICUS n'ait pas validé les résultats obtenus précédemment : 1) l'inclusion de l'ensemble des patients prévus initialement n'a pas été réalisée du fait du résultat d'une analyse intermédiaire ; 2) la mortalité du groupe contrôle est plus

faible que dans l'étude initiale (63 % *versus* 39 %) ce qui traduit l'inclusion de patients moins graves que dans l'étude princeps; 3) le délai d'inclusion des patients est plus important dans CORTICUS (8 heures *versus* 72 heures après le début du choc septique). Au total, en attendant les résultats d'une nouvelle étude permettant de trancher définitivement la question de l'intérêt de l'hydrocortisone dans le choc septique, l'opothérapie substitutive par hydrocortisone semble toujours recommandée, notamment pour les patients en choc septique réfractaire et le traitement doit être administré rapidement, dans les 8 premières heures du choc (10, 36). D'autres populations de patients sont touchées par la dysfonction surrénale liée à la réanimation : les traumatisés, les cérébrolésés; les patients de chirurgie cardiaque, etc.

## Insulinothérapie

La réponse hormonale au stress a notamment pour conséquence une insulino-résistance responsable d'une hyperglycémie. Plusieurs essais de grandes importances ont évalué l'intérêt d'un contrôle glycémique strict avec des résultats contradictoires. En 2001, Van den Berghe *et al.* publiaient une première étude dans une population de réanimation chirurgicale avec une cible thérapeutique très basse dans le groupe interventionnel (glycémie comprise entre 0,8 et 1,1 g/L) et plus élevée dans le groupe contrôle (glycémie entre 1,8 et 2 g/L) (37). Dans cette population de chirurgie cardiaque, le traitement par insulinothérapie intensive diminuait la mortalité en réanimation de 8 % (groupe contrôle) à 4,6 % ( $p \leq 0,04$ ). Tous les critères secondaires étaient également en faveur du traitement : mortalité hospitalière, bactériémie et incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) étaient diminuées par le traitement. Les hypoglycémies sévères sont rares au prix d'un contrôle biologique régulier (toutes les 4 heures). En 2006, Van den Berghe *et al.* réalisaient la même étude sur des patients de réanimation médicale (38). Les résultats étaient plus mitigés : si les auteurs retrouvaient une baisse de morbidité avec une baisse de l'incidence de l'IRA, une durée de ventilation plus brève et une sortie de réanimation plus précoce, la mortalité n'était pas modifiée par le traitement (40 % *versus* 37 % dans le groupe traité,  $p = 0,33$ ). L'intérêt du traitement n'était retrouvé pour les patients hospitalisés plus de 3 jours en réanimation, délai probablement nécessaire pour que l'hyperglycémie soit réellement délétère. En 2008, Brunkhorst *et al.* (39) ont évalué ce contrôle strict de la glycémie par une insulinothérapie intensive dans une population atteinte de sepsis sévère et les auteurs ne trouvaient pas de différence sur la morbi-mortalité avec le groupe contrôle. En 2009, l'étude NICE-sugar (40), réalisée sur une large population de patients hospitalisés plus de 3 jours en réanimation, retrouve cette fois une surmortalité liée à l'insulinothérapie intensive. Ces résultats peuvent être expliqués par deux différences par rapport aux études princeps :

- les groupes témoins avaient une cible glycémique comprise entre 1,5 et 1,8 g/L et étaient donc moins exposés aux effets délétères de l'hyperglycémie que les groupes témoins des études précédentes (cibles entre 1,8 et 2 g/L);

- l'incidence des hypoglycémies sévères était cette fois élevée dans le groupe interventionnel.

Au total, l'insulinothérapie reste recommandée en soins intensifs, mais le risque d'hypoglycémie sévère chez les patients sédatisés, notamment en sepsis sévère, doit être pris en compte pour fixer une cible glycémique raisonnable.

## Conclusion

Les patients de réanimation doivent faire face à un hypercatabolisme intense entraînant une diminution très sévère de la masse maigre (musculaire notamment), une immunodépression responsable d'un fort taux d'infections nosocomiales, d'une prolongation des durées de ventilation et d'hospitalisation et au total d'une surmortalité. Les moyens usuels employés, tels que la renutrition précoce, sont insuffisants pour inverser les dysrégulations endocriniennes observées en réanimation. À la phase aiguë, les hormones hypophysaires sont activement sécrétées mais les organes effecteurs sont résistants à leurs effets. Ces constatations expliquent probablement les échecs des essais cliniques ayant utilisé la GH. Durant la phase chronique, qui peut se prolonger sur plusieurs mois, la production hypophysaire chute et les taux sanguins des hormones effectrices restent donc bas.

Le séjour en réanimation, qu'il soit court ou prolongé, s'accompagne donc invariablement d'un syndrome catabolique responsable d'un nombre important de décès. Les essais cliniques d'hormonothérapie menés en réanimation ont le plus souvent donné des résultats décevants, peut-être car ils n'ont évalué le traitement que d'un axe hormonal à la fois. Toutefois, les traitements par insuline ou hydrocortisone sont capables d'améliorer le pronostic de certaines catégories de patients sans pour autant traiter l'ensemble des altérations endocriniennes énumérées dans cette revue. La réactivation rapide des axes somatotropes, thyroïdiques et gonadiques est susceptible d'augmenter l'anabolisme et de stopper le catabolisme intense des patients de réanimation mais peu d'essais ont été menés sur ces axes.

Des traitements par des hormones hypothalamiques sont susceptibles de réactiver l'hypophyse dans son ensemble mais également d'induire la production des hormones effectrices périphériques telles que l'IGF-1 ou la T3. Il est probable que des essais cliniques randomisés utilisant des extraits synthétiques d'hormones hypothalamiques, et/ou combinant l'opothérapie simultanée de plusieurs axes endocriniens (31), voient le jour dans un proche avenir.

## Références

1. Singer M, De Santis V, Vitale D *et al.* (2004) Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 364: 545-8
2. Reid CL, Campbell IT, Little RA (2004) Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 23: 273-80

3. Van den Berghe G (2000) Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 143: 1-13
4. Hermansson M, Wickelgren RB, Hammarqvist F *et al.* (1997) Measurement of human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by a quantitative polymerase chain reaction-based assay: demonstration of reduced expression after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 421-8
5. Vanhorebeek I, Van den Berghe G (2004) Hormonal and metabolic strategies to attenuate catabolism in critically ill patients. *Curr Opin Pharmacol* 4: 621-8
6. Ross R, Miell J, Freeman E *et al.* (1991) Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35: 47-54
7. Naito Y, Fukata J, Tamai S *et al.* (1991) Biphasic changes in hypothalamo-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 111-7
8. Hoen S, Mazoit JX, Asehnoune K *et al.* (2005) Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 33: 2737-43
9. Annane D, Sebille V, Troche G *et al.* (2000) A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama* 283: 1038-45
10. Marik PE, Pastores SM, Annane D *et al.* (2008) Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 36: 1937-49
11. Prigent H, Maxime V, Annane D (2004) Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit Care* 8: 243-52
12. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM *et al.* (1995) Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1238-42
13. Van den Berghe G, de Zegher F, Wouters P *et al.* (1995) Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 457-63
14. Arem R, Wiener GJ, Kaplan SG *et al.* (1993) Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. *Metabolism* 42: 1102-8
15. Fliers E, Wiersinga WM, Swaab DF (1998) Physiological and pathophysiological aspects of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the human hypothalamus. *Thyroid* 8: 921-8
16. Guo H, Calkins JH, Sigel MM *et al.* (1990) Interleukin-2 is a potent inhibitor of Leydig cell steroidogenesis. *Endocrinology* 127: 1234-9
17. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P *et al.* (1994) Luteinizing hormone secretion and hypoandrogenaemia in critically ill men: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41: 563-9
18. Van den Berghe G (2003) Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32: 385-410
19. Annane D, Sebille V, Charpentier C *et al.* (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862-71
20. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S *et al.* (2002) Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 97: 807-13
21. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM (2004) Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 350: 1629-38
22. Jabre P, Combes X, Lapostolle F *et al.* (2009) Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374: 293-300

23. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D *et al.* (2009) The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 35: 1868-76
24. Vinclair M, Broux C, Faure P *et al.* (2008) Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34: 714-9
25. Schlienger JL, Sapin R, Capgras T *et al.* (1991) Evaluation of thyroid function after myocardial infarction. *Ann Endocrinol (Paris)* 52: 283-8
26. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F *et al.* (2004) Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 219-26
27. Takala J, Ruokonen E, Webster NR *et al.* (1999) Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341: 785-92
28. Duska F, Fric M, Waldauf P *et al.* (2008) Frequent intravenous pulses of growth hormone together with glutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: effects on nitrogen balance, insulin resistance, and substrate oxidation. *Crit Care Med* 36: 1707-13
29. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J *et al.* (2000) Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 356: 529-34
30. Dimmick S, Badawi N, Randell T (2004) Thyroid hormone supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD004220
31. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* (1999) Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1311-23
32. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Wolf SE *et al.* (2001) Testosterone administration in severe burns ameliorates muscle catabolism. *Crit Care Med* 29: 1936-42
33. Demling RH (1999) Comparison of the anabolic effects and complications of human growth hormone and the testosterone analog, oxandrolone, after severe burn injury. *Burns* 25: 215-21
34. Gee AC, Sawai RS, Differding J *et al.* (2008) The influence of sex hormones on coagulation and inflammation in the trauma patient. *Shock* 29: 334-41
35. Sprung CL, Annane D, Keh D *et al.* (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 111-24
36. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE *et al.* (2009) Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 301: 2362-75
37. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-67
38. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G *et al.* (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-61
39. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F *et al.* (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358: 125-39
40. Finfer S, Chittock DR, Su SY *et al.* (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-97

# Hyperglycémie en réanimation

J.-C. Orban, D. Lena, J.-C. Preiser et C. Ichai

## Introduction

L'hyperglycémie de stress, définie par une hyperglycémie transitoire lors de pathologies aiguës chez des patients non diabétiques, est fréquemment observée chez les patients de réanimation (1). La corrélation entre hyperglycémie de stress et mauvais pronostic est largement établie. En 2001, une grande étude randomisée contrôlée monocentrique, chez des patients de réanimation majoritairement chirurgicaux, montrait que le contrôle glycémique strict par insulinothérapie intensive diminuait la mortalité et le taux de complications en réanimation (2). Cependant, les études ultérieures réalisées dans d'autres services de réanimation n'ont pas pu reproduire un tel bénéfice avec ce type de traitement (3-7).

Ces résultats contradictoires amènent à poser la question de la stratégie de contrôle glycémique en réanimation. Après avoir résumé les mécanismes de développement de l'hyperglycémie de stress, cet article abordera les éléments en faveur du contrôle glycémique en réanimation, puis les résultats des différentes études cliniques observationnelles et interventionnelles. Le dernier chapitre fera une analyse des problèmes posés par le contrôle glycémique, pour conclure par des recommandations cliniques pratiques.

## La glycémie en situation physiologique et en réanimation

### Régulation de la glycémie

- La régulation de la glycémie fait appel à trois types de mécanismes (1, 8) :
- le système hormonal consiste en une balance entre l'insuline, hormone hypoglycémisante, et les hormones de contre-régulation (glucagon, adrénaline, cortisol) ;

- le système neurologique consiste en l'activation de messages provenant de « palpatteurs » du glucose présents sur divers organes ;
- le foie *via* une autorégulation.

Ces différents signaux modulent le métabolisme des hydrates de carbone en contrôlant les flux de glucose, en particulier la production endogène de glucose (PEG) et sa pénétration dans les cellules. La translocation des transporteurs de glucose, appelés GLUT, représente le mécanisme principal de contrôle de la captation de glucose par les cellules à travers les membranes cellulaires (1, 9) (tableau I). Parmi ces transporteurs, GLUT-1 est celui qui est majoritairement impliqué pour l'entrée de glucose dans les tissus non insulino-médiés (1, 8, 10). GLUT-2 régule le flux de glucose à travers les membranes des cellules hépatiques. GLUT-4 est principalement régulé par l'insuline et donc module la pénétration de glucose dans les tissus insulino-médiés, *i.e.* tissu adipeux, muscles cardiaque et squelettique (fig. 1).

**Tableau I** – Les différents types, localisations et fonctions des transporteurs du glucose GLUT.

| Nom               | Expression tissulaire                                                                                          | Affinité pour le substrat                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Classe I</b>   |                                                                                                                |                                                                                                      |
| GLUT 1            | globules rouges, cerveau (barrière hématoencéphalique)                                                         | Stimulé par la baisse de la glycémie et par les cytokines (captation de glucose non insulino-médiée) |
| GLUT 2            | cellules tubulaires rénales, cellules $\beta$ -pancréatiques, cellules hépatiques et épithéliales intestinales | Faible affinité de l'isoforme                                                                        |
| GLUT 3            | neurones, placenta                                                                                             | forte affinité de l'isoforme                                                                         |
| GLUT 4            | tissu adipeux, muscles squelettiques et cardiaque                                                              | responsable de la captation de glucose insulino-médiée                                               |
| <b>Classe II</b>  |                                                                                                                |                                                                                                      |
| GLUT 5            | testicules, intestin, muscle                                                                                   | responsable du transport de fructose                                                                 |
| GLUT 7            | testicules, intestin, muscle, prostate                                                                         | responsable du transport de glucose en dehors du réticulum endoplasmique                             |
| GLUT 9            | foie, reins                                                                                                    |                                                                                                      |
| GLUT 11           | placenta, reins, muscle, pancréas                                                                              |                                                                                                      |
| <b>Classe III</b> |                                                                                                                |                                                                                                      |
| GLUT 6            | cerveau, rate, leukocytes                                                                                      |                                                                                                      |
| GLUT 8            | cerveau, adipocytes, testicules                                                                                |                                                                                                      |
| GLUT 10           | foie, pancréas                                                                                                 | encore inconnu                                                                                       |
| GLUT 12           | cœur, prostate, cancer du sein                                                                                 |                                                                                                      |



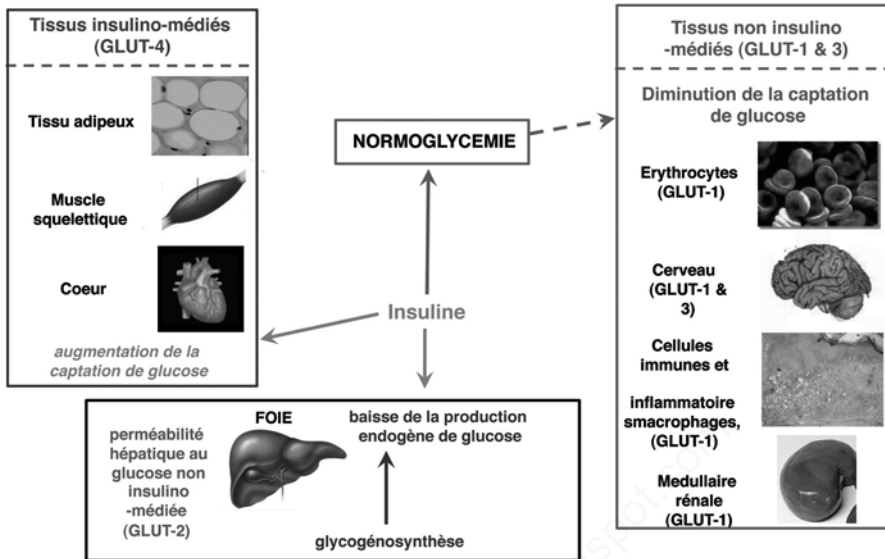


**Fig. 1A** – Insuline et glycémie en situation physiologique. L'insuline permet la pénétration de glucose dans les tissus insulino-médiés (cœur, muscles squelettiques et tissu adipeux) en activant les transporteurs GLUT-4, ce qui conduit à une diminution de la glycémie (l'insuline est une hormone hypoglycémisante). En conséquence, la pénétration de glucose dans les tissus non insulino-médiés via les transporteurs GLUT-1 (et 3) diminue, ainsi qu'au niveau du foie (GLUT-2).

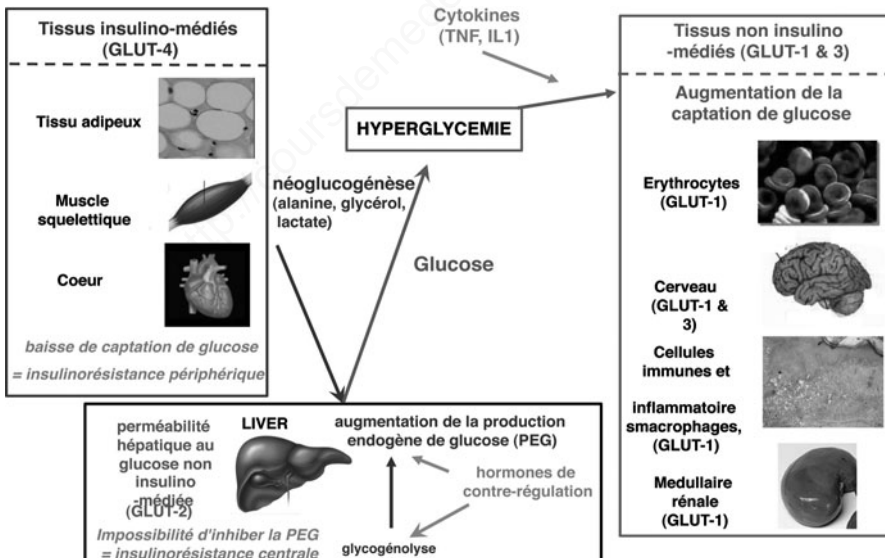


**Fig. 1B** – Hyperglycémie de stress et insulinorésistance. La baisse de captation du glucose par les tissus insulino-médiés via les transporteurs GLUT-4 définit l'insulinorésistance périphérique. Au niveau hépatique, la production endogène de glucose (PEG) est alimentée par la glycogénolyse et la néoglucogénèse (alanine, glycérol, lactate) qui sont toutes les deux stimulées par les hormones de contre-régulation : c'est l'insulinorésistance centrale. L'hyperglycémie qui en résulte augmente finalement la captation de glucose par les tissus non insulino-médiés (GLUT-1 et 3), phénomène accentué par les cytokines pro-inflammatoires.

## Mécanismes de l'hyperglycémie en réanimation

Malgré quelques points communs, la pathogénie de l'hyperglycémie de stress et du diabète de type 2 est différente. Au cours du diabète, l'hyperglycémie résulte de l'association insulinorésistance et défaut de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. Au cours de l'hyperglycémie de stress, il existe des interactions complexes entre les hormones de contre-régulation et les médiateurs pro-inflammatoires (cytokines) qui vont conduire à une hyperglycémie par augmentation de PEG et une insulinorésistance périphérique (fig. 1) (1, 11, 12). La sévérité de l'hyperglycémie de stress est variable dans le temps, et d'autant plus marquée que la pathologie et le processus inflammatoire sont sévères (13).

### *Augmentation de la production de glucose*

L'hyperglycémie est initiée par les catécholamines et persiste grâce aux autres hormones de contre-régulation et aux effets des cytokines (1, 8 10). La production hépatique de glucose résulte de la néoglucogenèse et à un moindre degré de la glycogénolyse. La néoglucogenèse est principalement activée par le glucagon, comparé à l'adrénaline et au cortisol. La glycogénolyse est initialement activée par les catécholamines, et maintenue par l'adrénaline et le cortisol. Le *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) pourrait favoriser la néoglucogenèse en stimulant la production de glucagon (11, 14).

### *Insulinorésistance*

Il existe classiquement deux types d'insulinorésistance (1, 10, 12). L'augmentation de l'insulinorésistance périphérique se caractérise par l'impossibilité pour les muscles squelettiques et les adipocytes de capter le glucose. Ce phénomène est la conséquence d'une altération du signal insulinique et d'une « down-regulation » des transporteurs GLUT-4. L'insulinorésistance centrale se définit par la baisse d'aptitude pour l'insuline à supprimer la PEG hépatique. Cette dernière semble moins affectée que l'insulinorésistance périphérique au cours du stress (fig. 1). La conséquence globale de ces modifications est une pénétration accrue de glucose dans les tissus non insulino-médiés, *via* les GLUT-1 stimulés par les cytokines. Les cytokines altèrent également de façon complexe le signal insulinique en altérant les voies et la translocation de GLUT-4.

# Rationnel pour le contrôle de la glycémie en réanimation

## Hyperglycémie et glucotoxicité

Le glucose reste le substrat essentiel en situation de crise énergétique pour certains organes tels que le cerveau, les globules rouges et les cellules immunitaires (8, 10, 15). De ce fait, l'hyperglycémie de stress a été longtemps considérée chez les patients de réanimation comme une réponse bénéfique ou adaptée permettant un apport adéquat d'énergie aux tissus. Cependant, dans ces mêmes conditions, un afflux excessif et massif de glucose sature les tissus non insulino-médiés. Cette accumulation résulte d'une inhibition de la baisse de régulation des transporteurs GLUT-1 induite par les médiateurs pro-inflammatoires, les hormones de contre-régulation et l'hypoxie. Plusieurs effets délétères ont été reliés à ces hautes concentrations tissulaires de glucose (1, 9). Des lésions des protéines mitochondriales se produisent et la production de radicaux libres (espèces réactives oxygénées) est accrue du fait d'une déviation de la glycolyse vers des voies métaboliques accessoires (pentose phosphate, hexosamines, polyols) (15). Les concentrations élevées de glucose induisent d'autres modifications telles que exacerbation des voies pro-inflammatoires, diminution de l'activité du complément, modification du système immunitaire inné, altération des fonctions endothéliales et mitochondriales hépatiques, abolition du préconditionnement et de la glycosylation des protéines (16-20).

## Effets bénéfiques potentiels de l'insuline

La liaison de l'insuline à son récepteur déclenche une autophosphorylation qui active deux voies de signalisation: la voie métabolique active le phosphoinositol 3 kinase (PI3K) *via* l'« insulin receptor substrate (IRS) »; la voie mitogénique induit une activation en cascade de protéine-kinases (MAPK) *via* l'activation du Shc/Grb2. Certains des effets bénéfiques de l'insuline sont attribués à l'activation du signal insulinaire avec stimulation de GLUT-4 au niveau musculaire. À côté de ses effets sur le métabolisme glucidique, l'insuline diminue la lipolyse des tissus adipeux en inhibant la lipase et l'adiponectine. La baisse de concentration de lipides dans le sang favorise l'effet antioxydant ainsi que l'insulinosensibilité en diminuant les mécanismes pro-inflammatoires. L'insuline a aussi des effets protecteurs anaboliques qui se caractérisent par une protéosynthèse et une abolition de la protéolyse musculaire (10). De plus, en activant la voie mitogénique, l'insuline n'a pas que des effets métaboliques. Elle active aussi une cascade de phosphorylations de protéines et contrôle la prolifération cellulaire et l'apoptose. D'autres effets protecteurs sont aussi rapportés: sur la fonction endothéliale grâce à une activation de la NO

synthase endothéliale (e-NOS) et une inhibition de la NOS inductible, effets anti-inflammatoires en bloquant la voie du NF-kappa B, diminution de la lipotoxicité (18, 21).

## Contrôle de la glycémie en réanimation et études cliniques

### Études cliniques observationnelles

Depuis plus de 10 ans, de nombreuses études cliniques observationnelles montrent qu'une hyperglycémie à l'admission est un facteur indépendant de mortalité et de morbidité. La plupart des études concernent les patients diabétiques bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. La grande étude observationnelle de Portland a débuté en 1987 et inclut de nos jours plus de 6 500 patients (22). Les auteurs ont montré qu'après chirurgie cardiaque, une hyperglycémie < 10 mmol/L était un facteur indépendant de baisse du risque d'infection et de mortalité. Ainsi, depuis 1995, ils recommandent de maintenir la glycémie en dessous de 8,3 mmol/L pendant et dans les 3 jours postopératoires de chirurgie cardiaque (23). D'autres études menées chez les patients diabétiques de chirurgie cardiaque ont clairement confirmé le lien entre hyperglycémie périopératoire et risque accru de mortalité et de morbidité comme les accidents vasculaires ischémiques ou les infections (22, 24). Une étude récente avant-après évaluant 300 patients diabétiques a montré une amélioration de survie après mise en place d'un protocole de contrôle de glycémie per- et postopératoire (3 jours) (25). Dans une autre étude rétrospective de chirurgie cardiaque chez des diabétiques, un mauvais contrôle glycémique périopératoire s'associait à une augmentation des complications postopératoires (26). L'impact de l'hyperglycémie périopératoire chez des patients non diabétiques et/ou en dehors de la chirurgie cardiaque reste controversé (27-30). Une récente étude rétrospective semble confirmer que l'hyperglycémie périopératoire est associée à un pronostic défavorable, que le patient soit diabétique ou non (31).

La relation entre hyperglycémie et mauvais pronostic est aussi particulièrement rapportée chez les patients médicaux hospitalisés pour infarctus du myocarde (32-34), accident vasculaire ischémique et hémorragique (35). Néanmoins, le risque accru de mortalité en relation avec une hyperglycémie initiale chez les patients cérébrólésés non diabétiques reste débattu, retrouvé dans certaines études (36, 37) et infirmé dans d'autres (38). D'autres études retrouvent aussi une relation entre hyperglycémie de stress et augmentation de la morbi-mortalité chez les patients de réanimation médicaux ou chirurgicaux (38-41) et même les patients traumatisés (42).

## Études cliniques interventionnelles

Les effets bénéfiques d'une baisse de la glycémie en deçà de 8 mmol/L ont été suggérés par des études rétrospectives menées sur de larges cohortes de patients de réanimation. Dans ces séries, les patients qui présentaient une glycémie moyenne < 8,0 mmol/L avaient un meilleur pronostic que ceux dont la glycémie moyenne restait > 8,0 mmol/L (43, 44).

La première grande étude monocentrique randomisée incluait 1 548 patients (principalement en postopératoire de chirurgie cardiaque) et comparait un groupe de patients traités par insulinothérapie intensive de façon à obtenir un contrôle glycémique strict (cible glycémique à 4,4-6,1 mmol/L) à un groupe traité pour obtenir un contrôle glycémique conventionnel (cible glycémique à 10-12,1 mmol/L) (2). Dans cette étude, l'insulinothérapie intensive réduisait la mortalité en réanimation de 8 à 4,6 % et la mortalité intrahospitalière de 10,9 à 7,2 %. Ces effets étaient encore plus prononcés chez les patients qui restaient hospitalisés en réanimation plus de 5 jours. L'insulinothérapie intensive diminuait également la morbidité en réanimation, en particulier l'incidence des infections, d'insuffisance rénale aiguë, d'anémie, de polyneuropathies, de durée de ventilation et de séjour en réanimation. La même équipe a conduit une 2<sup>e</sup> étude avec la même méthodologie et les mêmes objectifs chez des patients médicaux de réanimation (45). En analyse en intention de traiter sur l'ensemble des 1 200 patients, les auteurs n'ont pas observé de différence significative de mortalité intrahospitalière entre les deux groupes, alors qu'un bénéfice sur la morbi-mortalité était observé chez les patients avec une durée d'hospitalisation de plus de 3 jours. Plusieurs grands essais monocentriques et multicentriques randomisés ont succédé pour essayer de valider les résultats des études monocentriques de Leuven et déterminer la cible glycémique optimale en comparant deux stratégies de niveaux de contrôle glycémique (3-7). La méthodologie de ces études était proche, mais présentait quelques différences (46). Toutes avaient pour objectif de comparer les effets de l'insulinothérapie administrée pour obtenir un contrôle glycémique strict (4,4-6,1 mmol/L) à une stratégie de contrôle glycémique moins important. C'est ce groupe non interventionnel qui différait selon les études. Les études Glucontrol (6) et NICE-Sugar (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation) (7) avaient un objectif de glycémie entre 7,8 et 10 mmol/L dans le groupe non intensif, alors que les deux études de Leuven précédemment citées (2, 45), l'étude VISEP (Volume substitution and Insulin therapy in severe SEPs) (5), et les deux autres études randomisées monocentriques (3, 4) avaient un objectif glycémique de 10 à 11 mmol/L dans ce même groupe. Les deux études monocentriques n'ont pas trouvé de différence de mortalité entre les deux groupes de patients de réanimation. La mortalité n'a pas été trouvée différente chez les 537 patients en sepsis sévère ou choc septique de l'étude VISEP (à 28 jours et 90 jours), ni dans Glucontrol qui incluait 1 078 patients médicaux et chirurgicaux de réanimation (mortalité en réanimation). Dans l'étude NICE-Sugar incluant 6 022 patients, l'insulinothérapie intensive

était associée à une augmentation de mortalité à 90 jours, y compris dans les sous-groupes de patients chirurgicaux, médicaux ou diabétiques. Toutes ces études s'accompagnent d'une forte incidence de survenue d'épisodes d'hypoglycémie, risque multiplié par 4 à 6. La méta-analyse la plus ancienne publiée en 2004 confirmait les effets bénéfiques du contrôle glycémique sur le morbi-mortalité des patients de réanimation (47), alors que les trois plus récentes ne montrent aucune différence sur le devenir des patients (48-50).

Peu d'études randomisées contrôlées évaluant les effets du contrôle glycémique strict en périopératoire ont été réalisées. Un essai récent incluant 73 patients diabétiques et 371 non diabétiques opérés d'un pontage coronarien s'est focalisé sur la période peropératoire et a comparé un groupe de patients avec contrôle glycémique strict (cible glycémique 5 à 6,1 mmol/L) à un groupe conventionnel (cible glycémique < 10 mmol/L) (51). En postopératoire, tous les patients bénéficiaient d'un contrôle glycémique identique. Les résultats montraient que le seul contrôle glycémique peropératoire n'améliorait pas le pronostic des patients.

## Contrôle de la glycémie en réanimation : les questions non résolues

Les résultats contradictoires observés depuis plus de 10 ans sur ce sujet doivent nous conduire à mieux comprendre les paramètres qui pourraient interférer dans les résultats obtenus. Ainsi, il est clair que l'objectif normoglycémie ne peut pas être le seul élément à considérer indépendamment de la nature de la pathologie, du type de patient et de la méthode de contrôle de la glycémie. Il est clair que l'hyperglycémie excessive en réanimation est délétère. La vraie question n'est pas « Faut-il faire un contrôle glycémique en réanimation et en périopératoire ? », mais « Comment et chez qui faut-il faire un contrôle glycémique ? ». Plusieurs paramètres incluant l'impact et la gestion de l'hypoglycémie, la variabilité glycémique, la nutrition, la qualité des mesures de glycémie, le type de patients peuvent influencer l'effet de cette stratégie.

### Impact de l'hypoglycémie

La forte incidence d'hypoglycémie représente le frein majeur à la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie intensive en réanimation et induit une charge de travail accrue pour les médecins et infirmiers de l'équipe. Les études rapportent ainsi une augmentation de 5 à 25 % du risque d'hypoglycémie associé au contrôle glycémique strict (2, 5, 6, 7, 45, 52). Dans les deux études VISEP (5) et Glucontrol (6) la mortalité des patients présentant une hypoglycémie sévère (< 2,2 mmol/L) était plus élevée que dans le groupe sans hypoglycémie. À l'inverse, les patients qui présentaient une hypoglycémie dans les deux études de Leuven (2, 45) ne montraient pas d'évolution différente de

ceux qui n'en présentaient pas. Ainsi, la relation entre hypoglycémie et facteur de mauvais pronostic reste controversée (52-54). Il est impossible d'affirmer ou d'infirmer les conséquences potentielles délétères de l'hypoglycémie chez les patients de réanimation et des études prospectives sont nécessaires pour évaluer les conséquences de l'hypoglycémie en réanimation.

À côté de l'insulinothérapie, d'autres marqueurs de sévérité (ventilation mécanique, épuration extrarénale, sepsis, catécholamines, cébrolésés) prédisposent à la survenue d'épisodes d'hypoglycémies (4, 53, 54). Même si le lien entre nécrose cellulaire et hypoglycémie sévère aiguë est établi, d'autres paramètres semblent intervenir. Ainsi, dans un modèle expérimental d'hypoglycémie sévère, Suh *et al.* (55) ont montré que la mort neuronale se développait essentiellement lors du rebond hyperglycémique induit par la perfusion exogène de glucose, en induisant la production de radicaux libres. De plus, la survenue d'hypoglycémies spontanées semble avoir un impact pronostique beaucoup plus péjoratif que lorsqu'ils sont induits par une insulinothérapie (56).

## Impact de la variabilité glycémique

La variabilité glycémique, tout autant que la seule glycémie moyenne, semble associée à un mauvais pronostic en réanimation. Dans une étude empirique incluant 7 049 patients de réanimation, Egi *et al.* (57) ont trouvé une relation entre taux de mortalité accrue et fluctuations glycémiques. D'autres études ont par la suite confirmé ces données (58-60). La mortalité est d'autant plus élevée que les variations glycémiques sont importantes et que la glycémie moyenne est proche des valeurs normales. Néanmoins, il n'existe à ce jour pas de preuve d'un réel bénéfice à la baisse de variabilité glycémique.

## Impact des méthodes de mesure de la glycémie

La méthode de référence de mesure de la glycémie reste celle réalisée au laboratoire (ou sur appareil d'analyse de gaz du sang) sur sang artériel ou veineux et utilisant l'hexokinase. Les appareils de mesure au lit du patient type dextrometers utilisent d'autres méthodes enzymatiques dont l'écart d'erreur de mesure ne doit pas dépasser plus de 20 % (61, 62). En dehors du matériel, le site de prélèvement peut représenter une cause d'erreur importante. Ainsi, la mesure de glycémie en capillaire représente une source majeure d'erreur en réanimation, avec des différences allant jusqu'à 15 % par rapport à la mesure standard (63, 64). Dans tous les cas, la glycémie capillaire est surestimée, ce qui peut être dangereux en cas d'hypoglycémie. La vasoconstriction, l'œdème, l'état de choc, l'ischémie et l'hypotension artérielle sont autant de sources supplémentaires d'erreurs, ce qui justifie de favoriser les prélèvements artériels (ou veineux) et de connaître parfaitement les limites des glucometers que l'on utilise (61, 62).



## Impact du type de patient

L'impact délétère de l'hyperglycémie n'est probablement pas identique selon les patients.

### ***Diabétiques versus non diabétiques***

À la différence des patients non diabétiques de réanimation, les diabétiques montreraient moins de relation entre hyperglycémie et mauvais pronostic (40, 41, 65). Une large étude prospective cas-contrôle montrait que les patients survivants non diabétiques passaient plus de temps avec une glycémie moyenne  $> 11$  mmol/L que ceux qui ne survivaient pas (41). Dans une autre étude, seuls les patients diabétiques de réanimation n'augmentaient pas leur morbi-mortalité avec l'hyperglycémie (65). Les mécanismes responsables de ces différentes réponses ne sont pas clairement établis, mais il semble que l'hyperglycémie chronique des diabétiques pourrait avoir induit des effets protecteurs contre la pénétration massive de glucose dans les cellules en diminuant la translocation des transporteurs du glucose.

### ***Patients chirurgicaux versus médicaux***

Il existe plus de données montrant des effets bénéfiques du contrôle glycémique chez les patients chirurgicaux que médicaux (47, 49). Mais les raisons à cela restent obscures : meilleur contrôle glycémique, meilleur monitoring, patients moins sévères, populations plus homogènes, etc. Ainsi, les données sont suffisantes pour recommander le contrôle glycémique de tous les patients en chirurgie cardiaque (23, 66). Dans cette situation, le contrôle glycémique doit être initié pendant l'intervention et maintenu au moins dans les 3 jours postopératoires ou durant tout le séjour en réanimation. Malgré l'absence de preuve formelle, le contrôle glycémique semble logique pour les autres types de chirurgies lourdes (orthopédie, vasculaire ou abdominale, urgences).

### ***Patients cérébrolésés versus non cérébrolésés***

La relation entre hyperglycémie et mauvais pronostic chez les patients avec accident vasculaire cérébral ou traumatisme crânien est bien établie. Néanmoins, le glucose est un substrat énergétique majeur pour le cerveau. La survenue d'épisodes d'hypoglycémie pourrait ainsi aggraver le devenir neurologique, rendant le contrôle glycémique strict de ces patients dangereux. Vespa *et al.* (67) ont montré que la baisse de concentration extracellulaire de glucose était fréquente durant les 50 heures suivant le traumatisme crânien. Cette modification métabolique était associée à un mauvais pronostic neurologique à 6 mois. Dans une autre étude, les mêmes auteurs ont observé une baisse de concentration extracellulaire cérébrale de glucose en cas de contrôle glycémique



strict (68). De plus, des glycémies au-dessus de 8,8 mmol/L ou en dessous de 3,4 mmol/L, pendant les premiers jours suivant le traumatisme, étaient associées à un mortalité accrue (69). Ainsi, il semblerait prudent de maintenir des niveaux un peu plus élevés de glycémie chez ces patients.

## Impact de la nutrition

L'apport nutritionnel en termes de quantités caloriques et de voie d'administration varie largement dans les grandes études cliniques (50) : 1 100 kcal/jour (200 g/jour de glucose) par voie parentérale prédominante dans la première étude de Leuven (2) ; 880 kcal/jour par voie entérale dans l'étude NICE SUGAR (7). L'apport généreux de glucose de l'étude de Leuven pourrait avoir aggravé les effets délétères de l'hyperglycémie, mettant en exergue alors les effets bénéfiques du contrôle glycémique. Dans l'étude NICE-Sugar, la perfusion précoce d'insuline avec normalisation de l'hyperglycémie pourrait avoir contré de possibles effets adaptatifs de l'hyperglycémie précoce. Une méta-analyse récente souligne que le bénéfice sur la mortalité n'est observé que lorsque l'apport calorique des patients avec insulinothérapie intensive était apporté pour plus de 80 % par voie intraveineuse (70).

Ainsi, de nombreux problèmes restent à ce jour non résolus, incluant la « best » cible glycémique, le type de patients qui devrait bénéficier d'un contrôle glycémique strict, les techniques permettant un contrôle glycémique fiable et fait en toute sécurité. Les avancées technologiques pouvant atteindre ces objectifs sont en cours et incluent le monitoring intravasculaire continu de la glycémie, des algorithmes informatisés pour la prescription de l'insuline. Néanmoins, toutes ces techniques en voie de développement nécessitent une validation chez les patients de réanimation.

## Recommandations pour le contrôle de la glycémie en réanimation

Malgré toutes les controverses, des recommandations de pratique clinique quotidiennes ont été publiées pour les patients diabétiques hospitalisés en service courant (71), mais aussi pour les patients hospitalisés en réanimation et en périopératoire (72). Ces recommandations sont résumées dans le tableau II.

## Conclusion

Les effets délétères de l'hyperglycémie excessive chez les patients de réanimation ne sont pas discutables. Les données de la littérature suggèrent fortement que la glycémie doit être prudemment maîtrisée chez ces patients.

**Tableau II** – Principales recommandations d'experts sur le contrôle glycémique en réanimation et en périopératoire (95).

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Force de l'accord                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cible glycémique en réanimation</b><br>– Il <b>faut probablement</b> éviter l'hyperglycémie > 10 mmol/L (1,80 g/L) chez le patient adulte de réanimation. Il <b>faut probablement</b> exercer un contrôle du niveau glycémique sans pouvoir en préciser la valeur supérieure acceptable en toute circonstance.<br>– Il <b>n'est pas raisonnable</b> de recommander un contrôle strict de la glycémie en urgence.<br>– En réanimation, il <b>faut probablement</b> éviter les variations glycémiques trop importantes.<br>– En dehors de l'insuline intraveineuse, il <b>n'est pas possible</b> d'utiliser d'autres moyens médicamenteux pour le contrôle glycémique en réanimation.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Accord fort<br><br><br>Accord fort<br><br>Accord fort<br><br>Accord faible                                                      |
| <b>Hypoglycémie: diagnostic et risques</b><br>– Chez les patients de réanimation, il <b>faut probablement</b> un seuil glycémique < 2,2 mmol/L (0,4 g/L) pour définir une hypoglycémie sévère.<br>– Chez les patients de réanimation ne pouvant pas s'exprimer, il <b>ne faut pas</b> se baser uniquement sur les signes cliniques évocateurs pour dépister les épisodes d'hypoglycémie.<br>– Il <b>est probable</b> que la survenue d'une hypoglycémie sévère soit associée à un risque de surmortalité, sans lien démontré de causalité entre les deux.<br>– L'application de stratégies publiées de contrôle glycémique strict <b>expose</b> à une augmentation de l'incidence et de la durée des hypoglycémies sévères.<br>– Une hypoglycémie sévère et prolongée <b>peut induire</b> des lésions cérébrales irréversibles. Il <b>est possible</b> que les lésions neurologiques observées au décours des hypoglycémies soient en partie liées à la recharge excessive en glucose.<br>– Dans le cadre d'une stratégie de contrôle glycémique strict, il <b>faut réaliser</b> une surveillance rapprochée des mesures de glycémie pour le dépistage précoce des hypoglycémies sévères.<br>– Chez les patients de réanimation chez qui on suspecte une hypoglycémie, l'utilisation d'échantillons artériels ou veineux <b>est plus appropriée</b> que celle réalisée sur échantillons capillaires qui surestiment le plus souvent la valeur de glycémie. | Accord fort<br><br>Accord fort<br><br>Accord faible<br><br>Accord fort<br><br>Accord fort<br><br>Accord fort<br><br>Accord fort |
| <b>Les apports glucidiques</b><br>– Il <b>est possible</b> de diminuer l'hyperglycémie en baissant l'apport de glucose intraveineux.<br>– L'insuline intraveineuse <b>doit probablement être</b> interrompue lorsque le patient a repris une alimentation orale et la surveillance glycémique doit être poursuivie par au moins 3 contrôles préprandiaux.<br>– Il <b>n'est pas possible</b> de recommander de façon univoque une quantité maximum et minimum d'hydrates de carbone intraveineux et/ou entéral à administrer aux patients de réanimation, quels que soient le type, la sévérité et la durée de la maladie.<br>– Durant la phase aiguë, il <b>ne faut probablement pas</b> proscrire l'apport de glucose à condition de contrôler la glycémie.<br>– Il <b>est possible</b> que l'adaptation continue du débit de perfusion de nutrition entérale et du débit de perfusion d'insuline puisse améliorer l'observance de la cible glycémique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Accord faible<br><br>Accord fort<br><br>Accord fort<br><br>Accord faible<br><br>Accord faible                                   |
| <b>Monitoring glycémique et modalités de surveillance</b><br>– Il <b>faut</b> considérer que la glycémie mesurée au laboratoire est actuellement la valeur de référence.<br>– Il <b>faut probablement</b> privilégier dans l'ordre le prélèvement artériel, puis veineux, puis capillaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Accord fort<br><br>Accord fort                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Du fait des différences de valeur entre sang total et plasma, il <b>faut</b> connaître les caractéristiques précises du lecteur de glycémie que l'on utilise.</li> <li>- Du fait de nombreuses interférences physicochimiques endogènes et exogènes, il <b>faut</b> connaître les caractéristiques précises du lecteur de glycémie et des bandelettes que l'on utilise.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Accord fort</p> <p>Accord fort</p>                                                                                                                                              |
| <p><b>Algorithmes et protocoles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Au sein d'une équipe, il <b>faut</b> choisir le même protocole formalisé de contrôle glycémique.</li> <li>- Parmi les différents protocoles de contrôle glycémique existants, il <b>est impossible</b> d'en privilégier un par rapport aux autres.</li> <li>- Tout protocole glycémique <b>doit</b> inclure au minimum des recommandations relatives à l'utilisation d'une insuline d'action rapide en perfusion continue à la seringue électrique, ainsi que des procédures de correction et de surveillance des épisodes d'hypoglycémie.</li> <li>- Il <b>faut probablement</b> privilégier l'utilisation d'une voie permettant d'assurer un débit constant pour administrer l'insuline intraveineuse en continu.</li> <li>- Il <b>faut</b> abandonner les protocoles de contrôle glycémique statiques qui déterminent le débit d'insuline uniquement à partir de la glycémie la plus récente. Tout protocole de contrôle glycémique devrait prendre en compte les apports d'hydrate de carbone pour la détermination du débit d'insuline.</li> <li>- Un protocole de contrôle glycémique basé sur plus de 2 paramètres d'entrée et de sortie <b>devrait</b> être géré par un logiciel informatique.</li> <li>- L'efficacité d'un protocole de contrôle glycémique <b>devrait</b> reposer sur l'ensemble des critères suivants: temps de formation, performance du contrôle glycémique, risque d'hypoglycémie, taux moyen d'erreur, charge en soins infirmiers.</li> <li>- Il <b>est souhaitable</b> d'évaluer l'efficacité d'un protocole de contrôle glycémique par les paramètres suivants: pourcentage de temps passé dans la cible glycémique et au-dessus, index d'hyperglycémie et variabilité de la glycémie.</li> <li>- L'augmentation de charge de travail paramédical <b>doit</b> être prise en compte lors de la mise en œuvre d'un protocole de contrôle glycémique strict. Il <b>faut</b> prévoir un temps de formation du personnel soignant pour mettre en route un protocole de contrôle glycémique.</li> </ul> | <p>Accord fort</p> <p>Accord faible</p> <p>Accord fort</p> <p>Accord fort</p> <p>Accord fort</p> <p>Accord faible</p> <p>Accord fort</p> <p>Accord faible</p> <p>Accord fort</p>   |
| <p><b>Contrôle glycémique périopératoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il <b>est possible</b> de diminuer l'hyperglycémie périopératoire induite par l'insulinorésistance en apportant de l'insuline exogène durant cette période.</li> <li>- Il <b>est possible</b> de diminuer la durée de séjour postopératoire en limitant l'insulinorésistance périopératoire avec maintien d'une normoglycémie.</li> <li>- Il <b>faut</b> lutter contre l'hypothermie, les pertes sanguines, l'agression chirurgicale intense qui accentuent l'insulinorésistance périopératoire.</li> <li>- Il <b>faut</b> favoriser la réhabilitation postopératoire précoce de façon à limiter l'insulinorésistance postopératoire.</li> <li>- Le jeûn glucidique préopératoire de plus de 12 heures aggrave l'insulinorésistance périopératoire et <b>doit</b> être limité quand cela est possible, en autorisant les liquides clairs jusqu'à 2 à 3 heures préopératoires.</li> <li>- En dehors des patients diabétiques et des nourrissons, il <b>ne faut probablement pas</b> administrer d'hydrates de carbone en périopératoire.</li> <li>- Au cours de la chirurgie à risque (cardiovasculaire, obèse, âgé, chirurgie de longue durée ou urgente), il <b>faut probablement</b> éviter l'hyperglycémie supérieure à 10 mmol/L (1,8 g/L).</li> <li>- L'insulinothérapie périopératoire <b>doit être</b> intraveineuse continue et impose un contrôle glycémique toutes les 30 minutes.</li> <li>- Il faut probablement mesurer la glycémie périopératoire au cours des interventions à risque.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Accord faible</p> <p>Accord faible</p> <p>Accord fort</p> <p>Accord fort</p> <p>Accord fort</p> <p>Accord faible</p> <p>Accord fort</p> <p>Accord faible</p> <p>Accord fort</p> |

Cependant, le concept de contrôle glycémique strict doit être modulé car plusieurs études randomisées contrôlées n'ont montré aucun bénéfice ou même une surmortalité avec cette stratégie. Ainsi, le contrôle glycémique strict ne peut pas être préconisé et utilisé en routine chez tous les patients de réanimation quelles que soient la pathologie et les possibilités de l'équipe. En attendant de nouvelles études, il semble raisonnable de maintenir une glycémie  $< 7,8$  mmol/L, cible qui offre le meilleur compromis entre efficacité et sécurité pour l'ensemble des patients de réanimation. La « best » glycémie reste encore à définir et de nouvelles stratégies doivent être développées pour obtenir un contrôle glycémique satisfaisant sans augmenter le risque d'hypoglycémie ou de variabilité glycémique. Les futurs progrès doivent se concentrer sur la qualité du monitoring et des appareils de mesure de la glycémie au lit des patients grâce à des algorithmes informatisés et à une formation adaptée de l'équipe médicale et paramédicale.

## Références

1. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC (2009) Stress hyperglycaemia. *Lancet* 373: 1798-807
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-67
3. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM *et al.* (2008) Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 36: 3190-7
4. De la Rosa GC, Donado JH, Restrepo AH *et al.* (2008) Strict glycemic control in patients hospitalized in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomized clinical trial. *Crit Care* 12: R120
5. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F *et al.* (2008) Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 358: 125-39
6. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S *et al.* (2009) A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35: 1738-48
7. The NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY *et al.* (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-97
8. Von Cramphaut SJ (2009) Hyperglycemia as a part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Pract Clin Anaesth* 23: 375-86
9. Scheepers A, Joost HG, Scürmann A (2004) The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *J Parenter Enter Nutr* 28: 365-74
10. Van den Berghe G (2004) How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 114: 1187-95
11. Petersen KF, Shulman GI (2006) Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 119 (Suppl 1): S10-16
12. Bagry HS, Raghavendran S, Carli F (2008) Metabolic syndrome and insulin resistance: Perioperative considerations. *Anesthesiology* 108: 506-23
13. Zauner A, Nimmerichter P, Anderwald C *et al.* (2007) Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism* 56: 1-5
14. Wellen KE, Hotamisligil GS (2005) Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 115: 1111-9
15. Leverve X (2003) Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Intensive Care Med* 29: 511-4

16. Vanhoerebeek I, Langouche L (2009) Molecular mechanisms behind clinical benefits of intensive insulin therapy during critical illness: glucose versus insulin. *Best Pract Res Clin Anaesth* 23: 449-59
17. He J, Usui I, Ishizuka K, Kanatani Y *et al.* (2006) Interleukin-1 $\alpha$  inhibits insulin signaling with phosphorylating insulin receptor substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 20: 114-24
18. Weekers F, Giuletti AP, Michalaki M. *et al.* (2003) Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 144: 5329-38
19. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr (2005) Acute hyperglycemia and the innate immune system. *Crit Care Med* 33: 1624-33
20. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G (2005) Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 365: 53-9
21. Avromaglu RK, Basciano H, Adeli K (2006) Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 368: 1-19
22. Furnary AP, YingXing W (2006) Eliminating the diabetic disadvantage: The Portland Diabetic Project. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18: 302-8
23. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR *et al.* (2009) The society of thoracic surgeons practice guideline series: blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 87: 663-9
24. Doenst T, Wijeyesundera D *et al.* (2005) Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thor Cardiovasc Surg* 130: 1144-9
25. D'Alessandro C, Leprince P, Golmard JL *et al.* (2007) Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134: 29-37
26. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y *et al.* (2005) Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 103: 687-94
27. Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C *et al.* (2005) Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic and neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg* 130: 1319-25
28. Malmstedt J, Wahlberg E, Jorreskog G, Swedenborg J (2006) Influence of perioperative blood glucose levels on outcome after infrainguinal bypass surgery in patients with diabetes. *Br J Surg* 93: 1360-7
29. Vriesendorp TM, DeVries JH, Hulscher JBF, Holleman F, van Lanschot JJ, Hoekstra JBL (2004) Early postoperative hyperglycaemia is not a risk factor for infectious complications and prolonged in-hospital stay in patients undergoing oesophagectomy: a retrospective analysis of prospective trial. *Crit Care* 8: R437-42
30. Marchant MH, Viens NA, Vail TP, Bolognesi MP (2009) The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 91: 1621-9
31. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML (2009) Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 37: 3001-9
32. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, Whitehouse F, Weaver D (2005) Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 96: 183-6

33. Worthley MI, Shrive FM, Anderson TJ, Traboulsi M (2007) Prognostic implication of hyperglycemia in myocardial infarction and primary angioplasty. *Am J Med* 120: 643 e1-7
34. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K *et al.* (2007) Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 116: 315-20
35. Stöhlberger C, Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C (2005) Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med* 37: 357-64
36. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S (2005) Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 349-53
37. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC (2001) Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32: 2426-32
38. Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, Kuhl D, Kitabchi AE (2005) Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest* 128: 3109-16
39. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN (2005) Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 33: 2772-7
40. Egi M, Bellomo R, Stachowski E *et al.* (2008) Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 36: 2249-55
41. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA (2005) Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 80: 1558-67
42. Wahl WL, Taddonio M, Maggio PM, Arbabi S, Hemmila MR (2008) Mean glucose values predict trauma patient mortality. *J Trauma* 65: 42-7
43. Krinsley JS (2004) Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 79: 992-1000
44. Krinsley JS (2006) Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18: 317-25
45. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G. *et al.* (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-61
46. Lena D, Kalfon P, Preiser JC, Ichai C (2011) Glycemic control in the intensive care unit and during the postoperative period. *Anesthesiology* 114: 438-44
47. Pittas AG, Siegel RD, Lau J (2006) Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN* 30: 164-72
48. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ (2008) Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults. A meta-analysis. *JAMA* 300: 933-44
49. Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM. *et al.* (2009) Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 180: 821-7
50. Marik PE, Preiser JC (2010) Toward understanding tight glycaemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 137: 544-51
51. Ghandi GY, Nuttall GA, Abel MD *et al.* (2007) Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. *Ann Intern Med* 146: 233-43
52. Krinsley JS, Grover A (2007) Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 35: 2262-7
53. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S. *et al.* (2006) Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med* 34: 2714-8

54. Arabi YM, Tamim HM, Rishu A (2009) Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med* 37: 2536-44
55. Suh, SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA (2007) Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 117: 910-8
56. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A. *et al.* (2009) Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 301: 1556-64
57. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G (2006) Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 105: 244-52
58. Krinsley JS (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36: 3008-13
59. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K *et al.* (2008) Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 36: 2316-21
60. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK (2008) Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Ann Surg* 74: 679-85
61. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J (2007) Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatients management. *Diabetes Care* 30: 403-9
62. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N *et al.* (2006) Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care testing (IFCC-SD-SEPOCT). *Clin Chem Lab Med* 44: 1486-90
63. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD *et al.* (2008) Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 83: 400-5
64. Critchell CD, Savarese V, Callahan A, Aboud C, Jabbour S, Marik P (2007) Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med* 33: 2079-84
65. Van den Berghe G, Wilmer W, Milans *et al.* (2006) Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 55: 3151-9
66. Furnary AP (2009) Clinical benefits of tight glycaemic control: focus on the perioperative setting. *Best Pract Clin Anaesth* 23: 411-20
67. Vespa P, McArthur D, O'Phelan, Glenn T *et al.* (2003) Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 865-77
68. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL *et al.* (2006) Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 34: 850-6
69. Liu-DeRyke X, Collingridge DS, Orme J, Roller D, Zurasky J, Rohney DH (2009) Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 11: 151-7
70. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G *et al.* (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 28: 387-400
71. Moghissi ES, Korythowski MT, DiNardo M *et al.* (2009) American Association of clinical endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* 15: 1-17
72. Ichai C, Preiser JC, for the SFAR, SRLF and expert panel (2010) International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 14: R166

# **MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE, NUTRITION**

<http://coursdemedecine.com>



# Besoins nutritionnels en réanimation

S.M. Schneider, G. Zeanandin et X. Hébuterne

## Introduction

Les besoins nutritionnels, quantitatifs et qualitatifs, d'une personne correspondent aux macro- et micronutriments nécessaires à l'entretien, au fonctionnement métabolique et physiologique et au maintien des réserves. Le malade de réanimation est par définition agressé (1) ; l'hypermétabolisme, qui correspond à la réponse au stress, est observé très fréquemment et traduit les effets systémiques de la libération de cytokines pro-inflammatoires et myoactives comme des modifications endocriniennes caractéristiques : augmentation de la sécrétion d'insuline et insulino-résistance, augmentation de la sécrétion des hormones dites de contre-régulation (cortisol, catécholamines, hormone de croissance, glucagon) et diminution des sécrétions thyroïdiennes et d'hormones sexuelles (*cf.* « Hyperglycémie en réanimation »). Le malade de réanimation présente des besoins nutritionnels variables qui dépendent du motif d'admission, de sa gravité, de son état nutritionnel antérieur et de ses comorbidités. Ils évoluent aussi au cours du temps et en fonction des traitements entrepris (2). Comme le dit Griffiths de Liverpool (3), il est inconcevable de ne pas fournir au malade de réanimation une oxygénothérapie adaptée à ses besoins ; pourquoi n'en est-il pas de même pour la nutrition ? La réponse en est peut-être dans les difficultés, toujours présentes en 2011, à évaluer les besoins.

## Besoins énergétiques

Les apports énergétiques doivent couvrir les dépenses énergétiques, souvent augmentées chez le patient agressé. Ils doivent également permettre la restauration d'un état nutritionnel normal en cas de dénutrition.

## Index thérapeutique de l'apport énergétique

Chez le patient de réanimation, le risque de la surnutrition avec ses complications délétères est aussi important que le risque de sous-nutrition (4). Les sociétés savantes ont énormément réduit leurs recommandations énergétiques ces dernières années, de 40 à 25 kcal/kg/j. Les dernières recommandations disponibles, publiées par l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (5,6), l'ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) (7), la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) (8) et la SCCM (Society of Critical Care Medicine) (7) datent de 2003 à 2009.

### ***Risques de la sous-nutrition***

La dénutrition hospitalière concerne un pourcentage élevé des patients. Toutes les affections sont concernées avec une prévalence pouvant atteindre 45 % pour les maladies respiratoires chroniques (9). Contrairement à la carence d'apports pure, l'agression est une situation métabolique au cours de laquelle ce sont les réserves de protéines qui vont être rapidement sollicitées, ce qui va aboutir plus vite à un état de dénutrition (10). Le premier objectif du support nutritionnel d'un patient agressé est de couvrir ses besoins énergétiques, car une balance énergétique négative va compromettre la cicatrisation rapide des blessures et la restauration de la masse maigre. Si les besoins énergétiques ne sont pas couverts, le patient utilisera ses propres réserves tissulaires, incluant les muscles (source d'acides aminés dont la glutamine pour diverses fonctions dont la néoglucogenèse) pour y subvenir. La pratique montre qu'il existe une inadéquation majeure entre les recommandations, les apports caloriques prescrits et les apports réellement délivrés aux patients (11). Les raisons d'interrompre la nutrition artificielle, particulièrement entérale, sont nombreuses en réanimation : complications digestives, déplacement du malade, kinésithérapie, toilette, gestion des voies aériennes, etc. Il existe donc un déficit énergétique, plus marqué avec la nutrition entérale que parentérale. Une étude rétrospective de 295 malades de réanimation met en évidence un risque de mortalité multiplié par 2,43 chez les malades recevant moins de 60 % des apports énergétiques recommandés durant la première semaine (12). Le déficit énergétique au cours du séjour en réanimation peut avoir des conséquences graves sur le pronostic, étant corrélé au risque de complications infectieuses : des travaux (13, 14) rapportent un déficit énergétique quotidien moyen entre 400 et 800 kcal, corrélé à l'incidence d'infections nosocomiales, au risque d'une défaillance d'organe supplémentaire, de chirurgie, d'escarres, ainsi qu'à un allongement de la durée de séjour et de ventilation mécanique. Une étude chez 38 malades ventilés a défini par la méthode ROC un seuil de déficit énergétique quotidien associé à un accroissement de la mortalité à 1 200 kcal (15). Dans une autre étude prospective, Petros *et al.* ont suivi 61 patients médicaux qui avaient reçu une nutrition entérale pendant au moins 7 jours (16) : la quantité

réellement administrée de nutrition entérale correspondait à  $86 \pm 30$  % de la quantité prescrite. Les patients chez qui la cible n'était pas atteinte au cours des 4 premiers jours avaient une mortalité supérieure à celle des patients chez qui la cible était atteinte en moins de 4 jours ( $73,3$  vs  $26,1$  % ;  $p = 0,002$ ).

Dans une étude observationnelle de 2 772 malades de réanimation, l'odds-ratio ajusté de mortalité à 60 jours était de 0,76 (0,61-0,95) pour chaque 1 000 kcal apportées et de 0,84 (0,74-0,96) pour chaque 30 grammes de protéines apportés. Ce bénéfice ne concernait toutefois que les patients dont l'indice de masse corporelle se situait sous 25 ou au-dessus de 40 (17). Une étude chez des patients non dénutris a d'ailleurs montré qu'atteindre les objectifs énergétiques aggravait la morbi-mortalité (18) ; ces résultats sont sans doute à rapprocher de la célèbre étude des vétérans qui avait montré un effet négatif de la nutrition parentérale chez des malades non dénutris (19).

### ***Risques de la surnutrition***

En réanimation, un excès d'apport glucidique entraîne une hyperglycémie difficile à contrôler par l'insulinothérapie et une hyperproduction de  $\text{CO}_2$  qui aggrave les échanges gazeux des patients en syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). Une perfusion excessive et trop rapide de triglycérides à chaîne longue peut se compliquer d'hypertriglycéridémie, de majoration du shunt intrapulmonaire et de troubles de l'hématose en cas de SDRA. De plus, les triglycérides à chaîne longue pourraient avoir un effet immunosuppresseur en perturbant le système réticulo-endothélial, et augmenteraient le risque d'infections nosocomiales. L'excès d'énergie conduit à l'inflation du tissu adipeux avec des conséquences cardiaques et respiratoires (20), avec hypercapnie, allongement de la durée de ventilation et acidose métabolique. Enfin, un excès de glucides et de lipides accroît la thermogenèse et participe aux anomalies hépatiques attribuées à la nutrition parentérale. Une étude multicentrique américaine de 1998 rapporte un pourcentage de malades surnourris allant de 32,2 à 92,8 % (21).

### **Besoins quantitatifs**

Pour un simple objectif de maintien de l'état nutritionnel, les apports énergétiques doivent couvrir la dépense énergétique totale ; celle-ci est principalement constituée de la dépense énergétique de repos (DER), ainsi que de la thermogenèse et de la dépense liée à l'activité physique (chez le malade de réanimation, il s'agit principalement de la mobilisation pour changements de position, de la kinésithérapie respiratoire et de la pesée au lit) (22). Même si la DER représente la plus grande partie de la dépense énergétique totale, la diminution de la dépense énergétique liée à l'activité physique explique l'absence d'hypermétabolisme chez nombre de malades de réanimation (23). Il existe trois façons de calculer les apports énergétiques en réanimation.

**Calorimétrie indirecte**

La calorimétrie indirecte se fonde sur les mesures de consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub>) et d'élimination de gaz carbonique (VCO<sub>2</sub>) pour évaluer la dépense énergétique, qui reflète principalement des processus métaboliques oxydatifs, durant la période de mesure. Il s'agit d'une méthode de référence qui présente cependant de nombreux obstacles à son utilisation systématique en réanimation. Elle ne va pas être fiable chez un patient agité, algique ou hémodynamiquement instable; elle nécessite une équipe entraînée et au minimum 20 minutes de mesure pour être fiable (2). Enfin, les plus vieux appareils ne sont pas utilisables chez des malades ventilés avec une FiO<sub>2</sub> supérieure à 60 %; ce n'est pas le cas avec les nouveaux appareils qui, de plus, peuvent être interfacés avec le système de monitoring et le dossier informatisé du patient (14). Si on peut réaliser la mesure lors de l'administration continue d'une quantité faible de nutriments, peu thermogénique, il faut se situer à distance de la mobilisation du malade, de changements dans les réglages du ventilateur et prendre garde aux fuites d'air sur le système (22).

Outre la recherche clinique, la calorimétrie indirecte trouve tout son intérêt en phase de réhabilitation chez les patients ayant passé plus de 10 jours en réanimation, mais également dans des situations extrêmes d'âge ou de corpulence. L'analyse d'études ayant mesuré la DER chez des malades de réanimation révèle une grande variabilité entre études, de 1 382 ± 130 à 2 236 ± 140 kcal/j (24) (tableau I).

**Tableau I** – Facteurs affectant la dépense énergétique de repos mesurée en réanimation. D'après Weekes (24).

| Liés au malade                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|
| Diagnostic                                                              |
| Trouble métabolique                                                     |
| Sepsis                                                                  |
| Défaillance d'organe                                                    |
| Comorbidité (obésité, diabète, maladie cardiaque ou respiratoire, etc.) |
| État de conscience                                                      |
| État nutritionnel                                                       |
| Niveau d'ingesta                                                        |
| Température corporelle                                                  |
| Fréquence respiratoire                                                  |
| Liés au traitement                                                      |
| Médicaments (sédation, analgésie, etc.)                                 |
| Mode ventilatoire                                                       |
| Chirurgie                                                               |
| Investigations et procédures (hémodiltration, etc.)                     |
| Mobilisation (active ou passive)                                        |
| Température ambiante et hygrométrie                                     |

| Liés à la mesure                                  |
|---------------------------------------------------|
| Délai par rapport à l'agression                   |
| Durée de la mesure (après équilibration)          |
| Heure de la journée                               |
| Fraction inspirée d'oxygène (FiO <sub>2</sub> )   |
| Fuites sur le circuit (sondes d'intubation, etc.) |

## Formules

La DER peut être estimée avec une précision correcte par les formules de Harris et Benedict (25) qui prennent en compte le sexe, l'âge, le poids et la taille du malade (tableau II).

La DER calculée est toutefois fréquemment sous-estimée chez le malade agressé du fait de l'hypermétabolisme, ce qui a conduit à proposer des facteurs de correction allant de 10 à 100 % en fonction du niveau d'agression (39). Différents facteurs sont susceptibles d'augmenter la dépense énergétique : frissons, hyperthermie, nutrition artificielle, infection, brûlures, catécholamines. D'autres, à l'inverse, vont la minimiser : ventilation mécanique, sédation, curarisation, analgésie, antipyrétiques, hypothermie, bêtabloquants (40). Il faut enfin intégrer le niveau d'activité physique, mais celui-ci est négligeable chez le patient de réanimation. De nombreuses formules ont ainsi été développées durant les 100 dernières années (tableau II).

**Tableau II** – Formules anthropométriques de calcul de la dépense énergétique basale ou de repos (kcal/j). D'après Raynard (2).

| Harris-Benedict (1919) (25)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Homme: $DER = 66,5 + 13,75 \times \text{poids (kg)} + 5,0 \times \text{taille (cm)} - 6,78 \times \text{âge (années)}$<br>Femme: $DER = 655,1 + 9,56 \times \text{poids (kg)} + 1,85 \times \text{taille (cm)} - 4,68 \times \text{âge (années)}$                                                                                                         |
| Kleiber (1932) (26)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Homme: $DER = 71,2 \times \text{poids (kg)}^{3/4} \times [1 + 0,004 \times (30 - \text{âge (années)}) + 0,01 \times (\text{taille (cm)} / \text{poids (kg)}^{1/3} - 43,4)]$<br>Femme: $DER = 65,8 \times \text{poids (kg)}^{3/4} \times [1 + 0,004 \times (30 - \text{âge (années)}) + 0,018 \times \text{taille (cm)} / \text{poids (kg)}^{1/3} - 42,1]$ |
| Harris-Benedict modifiée par Roza et Shizgal (1984) (27)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Homme: $DER = 13,707 \times \text{poids (kg)} + 4,923 \times \text{taille (cm)} - 6,673 \times \text{âge (années)} + 77,607$<br>Femme: $DER = 9,740 \times \text{poids (kg)} + 1,729 \times \text{taille (cm)} - 4,737 \times \text{âge (années)} + 667,051$                                                                                              |
| Mifflin (1990) (28)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Homme: $DER = 10 \times \text{poids (kg)} + 6,25 \times \text{taille (cm)} - 5 \times \text{âge (années)} + 5$<br>Femme: $DER = 10 \times \text{poids (kg)} + 6,25 \times \text{taille (cm)} - 5 \times \text{âge (années)} - 161$                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Liu (1995) (29)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| $DER = 13,88 \times \text{poids (kg)} + 4,16 \times \text{taille (cm)} - 3,43 \times \text{âge (années)} - 112 \times \text{sexe (homme: 0, femme: 1)} + 54,34$                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Fusco (1995) (30)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| $DER = 12,6 \times \text{taille (cm)} + 11 \times \text{poids (kg)} - 4 \times \text{âge (années)} - 983$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Black (1996) (31)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Homme: $DER = 1,083 \times \text{poids (kg)}^{0,48} \times \text{taille (m)}^{0,50} \times \text{âge (années)}^{-0,13} \times (1\,000/4,1855)$<br>Femme: $DER = 0,963 \times \text{poids (kg)}^{0,48} \times \text{taille (m)}^{0,50} \times \text{âge (années)}^{-0,13} \times (1\,000/4,1855)$                                                                                                                                           |
| <b>Fick (1855) (32)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| $DER = 95,18 \times \text{débit cardiaque} \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Swinamer (1990) (33)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| $DER = 945 \times \text{surface corporelle (m}^2) - 6,4 \times \text{âge (années)} + 108 \times T^\circ (\text{°C}) + 24,2 \times \text{fréquence respiratoire (/min)} + 817 \times \text{volume courant (L)} - 4\,349$                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Ireton-Jones (1992) (34)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sous ventilation mécanique: $DER = 1\,925 - 10 \times \text{âge (années)} + 5 \times \text{poids (kg)} + 281 \times \text{sexe (homme: 1, femme: 0)} + 292 \times \text{polytraumatisme (présent: 1, absent: 0)} + 851 \times \text{brûlures étendues (présent: 1, absent: 0)}$<br>En ventilation spontanée: $DER = 629 - 11 \times \text{âge (années)} + 25 \times \text{poids (kg)} - 609 \times \text{obésité (présent: 1, absent: 0)}$ |
| <b>Frankenfield (1994) (35)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| $DER = 0,85 \times \text{DER selon Harris \& Benedict} + 175 \times T^\circ (\text{°C}) + 33 \times \text{ventilation minute (L)} - 6\,344$                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Raurich (1997) (36)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| $DER = 105,5 \times \text{sexe (homme: 1, femme: 0)} - 8 \times \text{âge (années)} + 11,7 \times \text{poids (kg)} + 7,7 \times \text{taille (cm)} + 93,2 \times T^\circ (\text{°C}) + 123,1 \times \text{polytraumatisme (présent: 1, absent: 0)} - 145,6 \times \text{chirurgie (présent: 1, absent: 0)} - 3\,295$                                                                                                                      |
| <b>Brandi (1999) (37)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| $DER = 0,96 \times \text{DER selon Harris \& Benedict} + 7 \times \text{fréquence cardiaque (/min)} + 48 \times \text{ventilation minute (L)} - 702$                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Faisy (2003) (38)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| $DER = 8 \times \text{poids (kg)} + 14 \times \text{taille (cm)} + 32 \times \text{ventilation minute (L)} + 94 \times T^\circ (\text{°C}) - 4\,834$                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

DER: dépense énergétique de repos; Hb: hémoglobininémie;  $SaO_2$ : saturation artérielle en oxygène;  $SvO_2$ : saturation veineuse en oxygène;  $T^\circ$ : température corporelle.

Le recours à des logiciels sur assistants personnels de poche, prenant en compte ces formules pour calculer les besoins, permet de diminuer significativement la sous-nutrition chez les malades de réanimation (41).

### **Recommandations des sociétés savantes**

En 2003, la SRLF a recommandé l'administration de 25 à 35 kcal/kg/j en phase aiguë et de plus de 35 kcal/kg/j en phase de réhabilitation. Trois ans plus tard, l'ESPEN a recommandé l'administration de 20 à 25 kcal/kg/j en phase aiguë et de 25 à 30 kcal/kg/j en phase de réhabilitation, et pour la nutrition entérale 25 kcal/kg/j à atteindre en 2 à 3 jours. Les recommandations de l'ASPEN et de la SCCM sur l'ensemble du séjour en réanimation atteignent 25 à 35 kcal/kg/j.

Une étude réalisée chez 59 malades de réanimation, polytraumatisés ou chirurgicaux, a comparé les données de la calorimétrie indirecte, des formules de Harris et Benedict majorées de 50 % et 30 kcal par kg de poids idéal ; il n'existait aucune différence entre les modes de calcul (42). La faible prévalence de l'obésité (20 %) et le recours au poids idéal expliquent peut-être ces résultats.

### **Quel poids utiliser ?**

L'utilisation de formules suppose que le poids est un marqueur fiable de la masse maigre chez le malade de réanimation, ce qui n'est pas toujours le cas. En pratique, il faut tenir compte du poids actuel en dehors des sujets obèses et des sujets présentant une rétention hydrosodée (œdèmes, ascite) chez qui il faut essayer d'avoir une idée du poids sec.

Chez le malade dénutri (indice de masse corporelle inférieur à 18,5 [ou 21 après 70 ans], perte de plus de 5 % du poids en 1 mois ou de plus de 10 % en 6 mois), l'utilisation du poids de forme comme base de calcul peut conduire à un syndrome de renutrition. Il faut se baser sur le poids actuel et augmenter progressivement les apports. Chez les patients d'un indice de masse corporelle inférieur à 18, on pourra augmenter les apports à 30 kcal/kg/j.

Chez le malade obèse (indice de masse corporelle supérieur à 30), utiliser le poids actuel va conduire à une surnutrition et à l'opposé utiliser le poids idéal conduire à une sous-nutrition. On sait que pour un indice de masse corporelle au-delà de 60, il n'y a plus de corrélation entre poids et dépense énergétique (43). Chez ces patients, la calorimétrie indirecte est l'examen de choix pour déterminer leurs besoins. En pratique, on a plusieurs alternatives (20) : utiliser 20 kcal/j en tenant compte du poids actuel, voire de 11 à 14 pour certains auteurs (44), utiliser comme poids un poids correspondant à un indice de masse corporelle de 25 ou un poids corporel « idéal » selon les équations de Hamwi : chez l'homme,  $48 + [\text{taille (cm)} - 152] \times 1,06$  et chez la femme,  $45,4 + [\text{taille (cm)} - 152] \times 0,89$  (45). Le poids peut enfin prendre en compte le poids actuel et le poids idéal selon la formule : poids idéal +  $0,25 \times (\text{poids réel} - \text{poids idéal})$ .

Pour les patients qui ne sont ni dénutris (ce qui est une impression subjective souvent fausse), ni obèses, qui ne peuvent pas être pesés pour des raisons techniques, on peut utiliser le poids idéal en fonction de la taille selon des abaques.

### **Besoins en fonction du temps**

Il n'existe pas de donnée fiable concernant la dépense énergétique durant les 48 premières heures chez les patients les plus graves, c'est-à-dire instables sur le plan hémodynamique et/ou ventilés avec une  $\text{FiO}_2$  supérieure à 60 %. La réponse métabolique à une agression comprend deux phases, avec des besoins distincts. Une équipe néo-zélandaise a bien montré l'évolution de la DER dans diverses circonstances (polytraumatisme, sepsis) en réanimation (46-49). Le niveau de DER se situe aux environs de 25 kcal/kg/j du 3<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour, puis augmente jusqu'au 10<sup>e</sup> jour pour atteindre 30 kcal/kg/j.

Enfin, en phase de réhabilitation post-agressive, la dépense énergétique est considérablement augmentée. Les besoins énergétiques se situent probablement au-delà de 40 kcal/kg/j, mais sont extrêmement variables d'un patient à l'autre, et en fonction des efforts musculaires produits, de la masse musculaire résiduelle, des comorbidités, et de nombreux autres facteurs (50). Là encore, une évaluation individuelle systématique de la dépense énergétique de repos et une estimation de la dépense liée à l'activité physique doivent permettre de mieux adapter les apports caloriques.

### **Besoins qualitatifs**

Chez les malades de réanimation, les glucides sont mieux utilisés que les lipides et sont à privilégier ; ils doivent représenter 65 à 70 % des calories non protéiques, soit 3,8 à 4,5 g/kg/j de glucose (les extrêmes se situant entre 2 et 7) (51). Les lipides apporteront 30 à 35 % de la ration énergétique glucido-lipidique, soit 0,7 à 1,5 g/kg/j de triglycérides. Leur intérêt est de limiter la protéolyse, de réduire le volume administré et de fournir des vitamines liposolubles ainsi que des acides gras essentiels. En nutrition parentérale, les émulsions mixtes et celles à base d'huile d'olive sont recommandées, même si les émulsions enrichies en huiles de poisson diminuent probablement la durée de séjour (6). La modulation des acides gras essentiels est abordée dans le chapitre suivant.

Les apports glucido-lipidiques non nutritionnels (sérum glucosé utilisé pour l'administration des médicaments, propofol) mais aussi les apports oraux chez des patients capables de s'alimenter doivent être pris en compte dans le calcul des apports.

### **Besoins en fonction de la pathologie**

Ces règles générales doivent être modulées en fonction du contexte pathologique. Ainsi, au cours du SDRA, les apports énergétiques seront limités



pour réduire la production de  $\text{CO}_2$ , et les lipides parentéraux seront perfusés lentement pour éviter d'augmenter l'hypertension artérielle pulmonaire et le shunt intrapulmonaire (52). Chez le brûlé, l'apport de glucose peut aller jusqu'à 7 g/kg/j, avec réduction parallèle des lipides qui ne représenteront plus que 15 % de l'apport énergétique. Chez les malades en épuration extrarénale, les apports de glucose et d'azote doivent être majorés pour compenser les pertes liées à l'hémodialyse ou à l'hémofiltration (53,54). Le tableau III présente les recommandations de l'ESPEN en fonction de la situation clinique (5, 6).

**Tableau III** – Besoins énergétiques en réanimation selon l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (5, 6). D'après Thibault (55).

| Pathologies à l'admission en réanimation                                                                                                                                             | Besoins énergétiques (kcal/kg/j)       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Phase initiale</b>                                                                                                                                                                |                                        |
| Dénutrition sévère                                                                                                                                                                   | 25-30                                  |
| État nutritionnel normal                                                                                                                                                             | 20-25 (femmes)<br>25-30 (hommes)       |
| Obésité                                                                                                                                                                              | 15                                     |
| Surpoids                                                                                                                                                                             | 20*                                    |
| <b>Exception :</b><br>– Brûlures étendues                                                                                                                                            | 40                                     |
| <b>Phase secondaire et long cours</b>                                                                                                                                                |                                        |
| Dénutrition sévère                                                                                                                                                                   | 30-35                                  |
| État nutritionnel normal                                                                                                                                                             | 25-30                                  |
| Obésité                                                                                                                                                                              | 15                                     |
| Surpoids                                                                                                                                                                             | 25*                                    |
| <b>Exceptions :</b><br>– Brûlures étendues<br>– Sepsis sévère<br>– Polytraumatisme<br>– Pancréatite aiguë nécrosante<br>– Insuffisances cardiaque, rénale, respiratoire et hépatique | 40<br>30-35<br>30-35<br>35-40<br>35-40 |

\* kcal/kg de poids idéal/j

## Besoins protéiques

En phase aiguë de l'agression, l'hypercatabolisme est peu contrôlable par la nutrition et la balance azotée sera forcément négative. Le catabolisme musculaire est augmenté chez les brûlés, les polytraumatisés, dans les septicémies et après

chirurgie (56). Outre la néoglucogenèse, les acides aminés sont utilisés dans la synthèse des protéines nécessaires aux défenses immunitaires, à la cicatrisation et à la maintenance du fonctionnement des organes vitaux (57). Un patient agressé peut perdre 250 g de protéines de muscle par jour soit 750 à 1 000 g de masse musculaire.

Il est recommandé, chez un sujet non dénutri au préalable, d'apporter 0,20 à 0,25 g/kg/j d'azote (1,3 à 1,5 g de protéines/kg/j), apports qui peuvent être augmentés jusqu'à 0,35 g/kg/j en cas de dénutrition préalable ou de catabolisme très important. En réanimation, il faut privilégier les mélanges qui permettent d'apporter plus de protéines par rapport à l'apport calorique total pour couvrir les besoins en protéines. Il faut donc choisir ceux qui ont un apport calorico-azoté bas proche de 100 à 130 kcal par gramme d'azote. Pour autant, l'apport d'énergie est nécessaire à la synthèse protéique et la sous-nutrition énergétique participe à une balance azotée négative (58). Malheureusement, à la phase aiguë de l'agression, les apports protidiques majorés ne permettent pas de limiter la protéolyse. En revanche, au cours de la phase de récupération, les apports protidiques, s'ils sont insuffisants, peuvent constituer un facteur limitant des synthèses protéiques. Sur le plan clinique, la récupération de la force musculaire, et notamment l'autonomie ventilatoire, peut être entravée en cas d'apports insuffisants. Un excès d'apport d'acides aminés induit une augmentation de leur oxydation et de leur excrétion sous forme d'urée.

## Besoins en micronutriments

Les apports en micronutriments doivent être adaptés aux besoins spécifiques de chaque patient, au même titre que les besoins protéino-énergétiques. Les apports des principaux électrolytes (sodium, potassium) sont adaptés à leur bilan entrées-sorties. La vigilance est en revanche de mise pour certains électrolytes dont le suivi n'est pas toujours assuré spontanément en routine (notamment magnésium et phosphore) ; leurs variations sont fréquentes et nécessitent un dosage quotidien en réanimation, surtout chez le dénutri chronique remis en situation d'anabolisme.

Les micronutriments, oligo-éléments et vitamines, interviennent dans de nombreux métabolismes (en tant que cofacteurs enzymatiques surtout) et certains d'entre eux sont indispensables pour l'anabolisme et la cicatrisation, l'immunité (humoral et surtout cellulaire), les défenses antioxydantes, l'inflammation. Cuivre, zinc, sélénium, manganèse, bêta-carotène, vitamines A, C et E sont les principaux micronutriments antioxydants. Les carences sont fréquentes en réanimation, soit préalables du fait de la maladie chronique sous-jacente, soit par excès de perte (digestive, cutanée, urinaire) ou de consommation (comme en réponse à l'excès de production d'espèces réactives de l'oxygène) durant l'agression. Un stress oxydant élevé est associé avec un mauvais pronostic (59). La carence en thiamine est également fréquente en réanimation (60).

L'adaptation des apports aux besoins réels en micronutriments est plus délicate, ce pour plusieurs raisons :

- les apports nutritionnels conseillés correspondent au seuil, dans la population générale, en-deçà duquel on ne doit pas descendre pour éviter une carence (61). L'intérêt de ce seuil n'est que relatif en situation d'agression, a fortiori chez des malades déjà carencés ;
- le dosage de l'ensemble des micronutriments est long, coûteux, et ne reflète pas toujours le véritable statut ; de ce fait, il ne peut pas être réalisé en routine ;
- un apport excessif en fer ou en cuivre peut se révéler tout aussi néfaste qu'un apport insuffisant, ce du fait d'un effet pro-oxydant à fortes doses et/ou lors de situations d'inflammation (62).

Il est donc nécessaire de fournir un apport en micronutriments dès le début du support nutritionnel. Les produits de nutrition entérale sont supplémentés en micronutriments dans les limites de la réglementation. On estime que l'apport entéral de 1 500 kcal d'un mélange polymérique couvre les besoins d'une population en bonne santé. Ces apports sont sans doute insuffisants et pourront conduire à l'administration par la sonde de micronutriments supplémentaires, sans qu'existe un consensus sur la dose. Les formules binaires et ternaires de nutrition parentérale ne contiennent aucun micronutriment et doivent systématiquement être supplémentées (par injection directe dans la poche de nutrition parentérale). Les tableaux IV et V présentent les besoins et les produits disponibles.

**Tableau IV** – Apports parentéraux et entéraux en oligo-éléments comparés aux apports nutritionnels conseillés pour l'adulte sain. D'après Perlot (63).

| Oligoéléments  | ANC H/F | Apports en nutrition entérale | Addamel N° IV | Dekan® IV | IV complémentaire Avis d'experts                                                                                                                 |
|----------------|---------|-------------------------------|---------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chrome (mg)    | 65/55   | 25-300                        | 10            | 15        |                                                                                                                                                  |
| Cuivre (mg)    | 2/1,5   | 1,2-10                        | 1,3           | 0,48      | grands brûlés : 3,75 mg                                                                                                                          |
| Fluor (mg)     | 2,5/2   | 0-4                           | 0,95          | 1,45      |                                                                                                                                                  |
| Iode (mg)      | 150     | 130-700                       | 131           | 1,5       |                                                                                                                                                  |
| Fer (mg)       | 9/16    | 10-40                         | 1,2           | 1,0       |                                                                                                                                                  |
| Manganèse (mg) | 2-3     | 1-10                          | 0,3           | 0,2       |                                                                                                                                                  |
| Molybdène (mg) | 30-50   | 0,48-5,8                      | 19            | 25        |                                                                                                                                                  |
| Sélénium (µg)  | 1 µg/kg | 50-200                        | 30            | 70        | grands brûlés : 375 µg<br>traumatisme crânien,<br>pancréatite aiguë : 500 µg                                                                     |
| Zinc (mg)      | 12/10   | 10-30                         | 6,5           | 10        | grands brûlés : 40 mg<br>traumatisme crânien,<br>insuffisance hépatique,<br>transplantation : 15 mg<br>fistule digestive, diarrhée :<br>15-30 mg |

ANC : apports nutritionnels conseillés

**Tableau V** – Apports parentéraux et entéraux en vitamines comparés aux apports nutritionnels conseillés pour l'adulte sain. D'après Perlot (63).

| Vitamines    | ANC<br>H/F  | Apports en<br>nutrition<br>entérale | Soluvit®<br>+ Vitalipid®<br>IV | Cernevit®<br>IV | IV complémentaire<br>Avis d'experts                     |
|--------------|-------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------|
| A (µg)       | 4 000/3 000 | 700-3 600                           | 1 000                          | 1 000           | cicatrisation : 2 000 µg                                |
| D (µg)       | 200         | 10-50                               | 5                              | 5,5             |                                                         |
| E (mg)       | 12          | 10-60                               | 10                             | 10,2            | grands brûlés, SDRA,<br>transplantation :<br>100-200 mg |
| K (µg)       | 45          | 70-400                              | 150                            | –               |                                                         |
| B1 (mg)      | 1,3/1,1     | 1,2-10                              | 3                              | 3,5             |                                                         |
| B2 (mg)      | 1,6/1,5     | 1,6-10                              | 3,6                            | 4,1             |                                                         |
| B6 (mg)      | 1,8/1,5     | 1,6-10,0                            | 4,0                            | 4,5             |                                                         |
| Niacine (mg) | 14/11       | 18-60                               | 40                             | 46              |                                                         |
| B12 (µg)     | 2,4         | 1,4-14                              | 50                             | 6               |                                                         |
| Folates (µg) | 330/300     | 200-1 000                           | 400                            | 414             |                                                         |
| Biotine (µg) | 50          | 15-150                              | 60                             | 69              |                                                         |
| C (mg)       | 110         | 45-440                              | 100                            | 125             | grands brûlés, SDRA,<br>transplantation :<br>1 000 mg   |

ANC: apports nutritionnels conseillés

L'apport de doses importantes d'antioxydants par voie veineuse est discuté; la méta-analyse de onze essais randomisés contrôlés (886 malades) a mis en évidence une réduction de la mortalité (risque relatif à 0,65 [0,44-0,97]) mais pas des complications infectieuses (64). Ces résultats n'étaient pas observés avec des combinaisons d'antioxydants, et l'antioxydant le plus efficace paraissait être le sélénium. Lors de pancréatites nécrotico-hémorragiques, l'administration précoce du sélénium à la dose de 1 000 µg les premières 24 heures et 500 µg les jours suivants réduisait la mortalité des malades traités (65). La vitamine C, rapidement déficitaire, peut être efficace à la dose de 1 à 3 grammes par jour pendant 2 à 7 jours (66). L'intérêt de la supplémentation en zinc est moins évident (60). La majorité des besoins sera couverte par les préparations de plusieurs micronutriments disponibles, l'ajout de sélénium, de vitamine B1 et de vitamine C supplémentaires (en particulier chez le brûlé ou le dialysé) pouvant se discuter (60).

## Conclusion

Tant un déficit énergétique cumulé significatif qu'une surnutrition augmentent le risque de complications nosocomiales en réanimation. Le but du support nutritionnel en réanimation est de minimiser les pertes pendant la phase initiale et de permettre la réplétion en phase anabolique. L'évaluation clinique des besoins énergétiques des patients les plus sévères comme de ceux aux extrêmes de la courbe d'indice de masse corporelle est complexe et peut nécessiter le recours à la mesure de la DER par calorimétrie indirecte. Dans tous les cas, des protocoles écrits (ou encore mieux informatisés sur ordinateur de poche) doivent permettre une évaluation rapide des besoins afin de les satisfaire là encore rapidement. Si la surnutrition est dangereuse pour ce qui est de l'apport énergétique, les besoins azotés sont eux toujours augmentés. Les micronutriments doivent toujours être apportés, l'utilisation des mélanges commerciaux étant de mise avec la possibilité de besoins supplémentaires en sélénium et en vitamine C.

## Références

1. Preiser JC, Devos P (2006) Physiopathologie du stress sévère. In: Cano N, Barnoud D, Schneider S *et al.*, eds. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte: Nourrir l'homme malade*. 3<sup>e</sup> édition. Springer, Paris: 435-44
2. Raynard B (2009) Place de la calorimétrie indirecte et des formules estimant la dépense énergétique des malades de réanimation. *Nutr Clin Métabol* 23: 192-7
3. Griffiths RD (1997) Feeding the critically ill-should we do better? *Intensive Care Med* 23: 246-7
4. Kan MN, Chang HH, Sheu WF *et al.* (2003) Estimation of energy requirements for mechanically ventilated, critically ill patients using nutritional status. *Crit Care* 7: R108-15
5. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE *et al.* (2006) Espen guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 25: 210-23
6. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G *et al.* (2009) Espen guidelines on parenteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 28: 387-400
7. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW *et al.* (2009) Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of critical care medicine (sccm) and american society for parenteral and enteral nutrition (a.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33: 277-316
8. Thuong M, Leteurtre S (2003) Recommandations des experts de la société de réanimation de langue française: Nutrition entérale en réanimation. *Reanimation* 12: 350-4
9. McWhirter JP, Pennington CR (1994) Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J* 308: 945-8
10. Caba D, Ochoa JB (2007) How many calories are necessary during critical illness? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 17: 703-10
11. De Jonghe B, Appere-De-Vechi C, Fournier M *et al.* (2001) A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: What is prescribed? What is delivered? *Crit Care Med* 29: 8-12
12. Tsai JR, Chang WT, Sheu CC *et al.* (2011) Inadequate energy delivery during early critical illness correlates with increased risk of mortality in patients who survive at least seven days: A retrospective study. *Clin Nutr* 30: 209-14

13. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD *et al.* (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in icu patients. *Clin Nutr* 24: 502-9
14. Dvir D, Cohen J, Singer P (2006) Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clin Nutr* 25: 37-44
15. Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F *et al.* (2009) Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. *Br J Nutr* 101: 1079-87
16. Petros S, Engelmann L (2006) Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. *Clin Nutr* 25: 51-9
17. Alberda C, Gramlich L, Jones N *et al.* (2009) The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: Results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 35: 1728-37
18. Arabi YM, Haddad SH, Tamim HM *et al.* (2010) Near-target caloric intake in critically ill medical-surgical patients is associated with adverse outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 34: 280-8
19. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The veterans affairs total parenteral nutrition cooperative study group (1991). *N Engl J Med* 325: 525-32
20. Petit A, Tamion F (2010) Nutrition du patient obèse agressé. *Réanimation* 19: 448-53
21. McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ *et al.* (1998) Are patients fed appropriately according to their caloric requirements? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22: 375-81
22. Malone AM (2002) Methods of assessing energy expenditure in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 17: 21-8
23. Jeejeebhoy KN (2004) Permissive underfeeding of the critically ill patient. *Nutr Clin Pract* 19: 477-80
24. Weekes CE (2007) Controversies in the determination of energy requirements. *Proc Nutr Soc* 66: 367-77
25. Harris JA, Benedict FG (1919) A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institute of Washington, Washington
26. Kleiber M (1932) Body size and metabolism. *Hilgardia* 6: 315-53
27. Roza AM, Shizgal HM (1984) The harris benedict equation reevaluated: Resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 40: 168-82
28. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA *et al.* (1990) A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 51: 241-7
29. Liu HY, Lu YF, Chen WJ (1995) Predictive equations for basal metabolic rate in chinese adults: A cross-validation study. *J Am Diet Assoc* 95: 1403-8
30. Fusco MA, Mills ME, Nelson LD (1995) Predicting caloric requirements with emphasis on avoiding overfeeding (abstract). *JPEN* 19: 18S
31. Black AE, Coward WA, Cole TJ *et al.* (1996) Human energy expenditure in affluent societies: An analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr* 50: 72-92
32. Fick A (1855) Über diffusion. 94
33. Swinamer DL, Grace MG, Hamilton SM *et al.* (1990) Predictive equation for assessing energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med* 18: 657-61
34. Ireton-Jones CS, Turner WW, Jr., Liepa GU *et al.* (1992) Equations for the estimation of energy expenditures in patients with burns with special reference to ventilatory status. *J Burn Care Rehabil* 13: 330-3
35. Frankenfield DC, Omert LA, Badellino MM *et al.* (1994) Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 18: 398-403
36. Raurich JM, Ibanez J, Marse P *et al.* (1997) Energy expenditure in patients with multiple organ failure. *Clin Nutr* 16: 307-12

37. Brandi LS, Bertolini R, Calafa M (1997) Indirect calorimetry in critically ill patients: Clinical applications and practical advice. *Nutrition* 13: 349-58
38. Faisy C, Guerot E, Diehl JL *et al.* (2003) Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr* 78: 241-9
39. Frankenfield DC, Wiles CE, 3rd, Bagley S *et al.* (1994) Relationships between resting and total energy expenditure in injured and septic patients. *Crit Care Med* 22: 1796-804
40. Chioléro R, Revelly JP, Tappy L (1997) Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition* 13: 45S-51S
41. Attouf Y, Hachemi M, Cannesson M *et al.* (2007) De la conception à l'évaluation d'un programme d'aide à la prescription en nutrition artificielle sous Palm os<sup>®</sup>. *Ann Fr Anesth Réanim* 26: 1031-6
42. Davis KA, Kinn T, Esposito TJ *et al.* (2006) Nutritional gain versus financial gain: The role of metabolic carts in the surgical ICU. *J Trauma* 61: 1436-40
43. Daly JM, Heymsfield SB, Head CA *et al.* (1985) Human energy requirements: Overestimation by widely used prediction equation. *Am J Clin Nutr* 42: 1170-4
44. Port AM, Apovian C (2010) Metabolic support of the obese intensive care unit patient: A current perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13: 184-91
45. Hamwi GJ (1964) Therapy: Changing dietary concepts. In: Danowski TS, ed. *Diabetes mellitus: Diagnosis and treatment*, vol 1. American Diabetes Association, New York,
46. Ishibashi N, Plank LD, Sando K *et al.* (1998) Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 26: 1529-35
47. Plank LD, Connolly AB, Hill GL (1998) Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg* 228: 146-58
48. Plank LD, Hill GL (2000) Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 24: 630-8
49. Plank LD, Hill GL (2003) Energy balance in critical illness. *Proc Nutr Soc* 62: 54S-52
50. Uehara M, Plank LD, Hill GL (1999) Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: A basis for clinical care. *Crit Care Med* 27: 1295-302
51. Jolliet P, Pichard C, Biolo G *et al.* (1998) Enteral nutrition in intensive care patients: A practical approach. Working group on nutrition and metabolism, esicm. European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med* 24: 848-59
52. Christman JW, McCain RW (1993) A sensible approach to the nutritional support of mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 19: 129-36
53. Frankenfield DC, Reynolds HN, Badellino MM *et al.* (1995) Glucose dynamics during continuous hemodiafiltration and total parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 21: 1016-22
54. Bellomo R, Martin H, Parkin G *et al.* (1991) Continuous arteriovenous haemodiafiltration in the critically ill: Influence on major nutrient balances. *Intensive Care Med* 17: 399-402
55. Thibault R, Pichard C (2010) Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13: 177-83
56. Jackson NC, Carroll PV, Russell-Jones DL *et al.* (1999) The metabolic consequences of critical illness: Acute effects on glutamine and protein metabolism. *Am J Physiol* 276: E163-70
57. Hasselgren PO, Pedersen P, Sax HC *et al.* (1988) Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. *Arch Surg* 123: 992-9
58. Japur CC, Monteiro JP, Marchini JS *et al.* (2010) Can an adequate energy intake be able to reverse the negative nitrogen balance in mechanically ventilated critically ill patients? *J Crit Care* 25: 445-50
59. Mishra V, Baines M, Wenstone R *et al.* (2005) Markers of oxidative damage, antioxidant status and clinical outcome in critically ill patients. *Ann Clin Biochem* 42: 269-76
60. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ *et al.* (2008) Zinc supplementation in critically ill patients: A key pharmacconutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32: 509-19

61. Martin A, Azaïs-Braesco V, Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation *et al.* (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3<sup>e</sup> éd. Paris, Éd. Tec & doc
62. Moison RM, Bloemhof FE, Geerdink JA *et al.* (2000) The capacity of different infusion fluids to lower the prooxidant activity of plasma iron: An important factor in resuscitation? *Transfusion* 40: 1346-51
63. Perlot I, Preiser JC (2010) Besoins en vitamines et oligo-éléments. In: Barnoud D, Fraipont V, Hasselmann M *et al.*, eds. Questions de nutrition clinique de l'adulte en réanimation et soins intensifs. Paris, SFNEP-SBNC-K'Noë: 39-49
64. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U *et al.* (2005) Antioxidant nutrients: A systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 31: 327-37
65. Kuklinski B, Zimmermann T, Schweder R (1995) Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 years antioxidant therapy. *Med Klin (Munich)* 90 (Suppl 1): 36-41
66. Berger MM (2009) Vitamin C requirements in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 137: S70-8



# Pharmaconutriments et immunonutrition

J.-C. Preiser et C. Malherbe

## Introduction

En plus d'apports adéquats de macronutriments, d'oligo-éléments et de vitamines, le patient agressé de réanimation pourrait bénéficier d'un apport complémentaire de nutriments particuliers. Le bénéfice hypothétique de cette stratégie repose soit sur la correction d'un déficit spécifique secondaire à une consommation accrue par l'agression, soit sur des effets de type pharmacologique, de modulation des fonctions physiologiques, en particulier immunitaire. Historiquement, le concept de nutrition immunomodulatrice, ou encore *immune-enhancing diet* des anglo-saxons, ou plus simplement immunonutrition, a précédé les autres approches. Actuellement, l'immunonutrition – terme attribué aux différentes solutions de nutrition artificielle qui mélangent différents composants et sont mises sur le marché sans faire l'objet d'une démonstration d'efficacité aussi exigeante que pour les médicaments – est progressivement remplacée par la « pharmaconutrition ». Cette dernière démarche plus rigoureuse sur le plan scientifique fait appel à l'étude des effets et à l'utilisation de nutriments individuels, se rapprochant ainsi de l'approche utilisée par l'industrie pharmaceutique (1). L'introduction de nouveaux termes, comme « alicaments » ou « nutraceutique » illustrent bien la tendance actuelle au rapprochement des techniques de validation de stratégies pharmaceutiques et nutritionnelles, bien au-delà de la réanimation.

Nous nous attacherons dans ce chapitre à décrire les effets cliniques rapportés suite à l'utilisation de diètes immunomodulatrices combinées puis de séparer les effets pour chacun des pharmaconutriments. D'emblée, il est important de spécifier que les effets observés suite à l'utilisation de solutions combinées ont différé, non seulement d'après la composition des solutions mais aussi en fonction du type de malades concerné.

## Solutions immunonutritives

Par extrapolation des résultats encourageants rapportés en chirurgie programmée de l'adulte qui ont concordé à démontrer une réduction des complications infectieuses postopératoires – y compris une moindre incidence d'abcès intra-abdominaux, une diminution de la consommation d'antibiotiques et une réduction de la durée de séjour hospitalière (2, 3) – les mêmes solutions « immunonutritives » (tableau I) ont été testées chez le malade agressé de réanimation. Comme détaillés dans le tableau I, les ajouts sont variables en qualité et en quantité. Les effets attendus de ces solutions, et démontrés dans de nombreux modèles animaux, dépassent largement la modulation du système immunitaire. Nous évoquerons plus loin les effets respectifs de chacun des nutriments ajoutés.

## Effets cliniques des solutions d'immunonutrition

Plusieurs études prospectives randomisées ont été réalisées pour vérifier le bénéfice des solutions « immunonutritives ». Ces études sont très hétérogènes, tant en termes de qualité méthodologique que de sévérité et de type de pathologie. Plusieurs méta-analyses et revues systématiques de la littérature ont été réalisées à partir des données de ces études. La plus récente, publiée en 2008 par Marik et Zaloga (4), et qui a étudié les effets des différentes solutions par type de pathologie (au total 24 études), a conclu à un effet favorable des solutions enrichies en huile de poisson chez les patients médicaux. À l'inverse, chez les patients traumatisés ou brûlés, aucune des solutions modifiées n'exerçait d'effet significatif sur la survie, pas plus que les solutions enrichies en arginine ou glutamine chez les patients médicaux. Néanmoins, lorsque l'ensemble des études d'immunonutrition étaient regroupés (tous nutriments confondus), un effet bénéfique sur l'incidence de nouvelles infections était réduit chez les patients médicaux et les brûlés, et la longueur de séjour hospitalière était réduite chez les patients médicaux. D'autres méta-analyses ou revues systématiques plus anciennes (5-8) ont abouti à des conclusions similaires, à savoir une réduction de la morbidité infectieuse et de la longueur de séjour. Néanmoins, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que les recommandations qui découlent de ces méta-analyses et revues exhaustives de la littérature ne peuvent être que de faible grade (9, 10), eu égard aux faiblesses méthodologiques soulignées plus haut.

L'approche plus rigoureuse qui consiste à analyser les effets observés de chacun des nutriments, même s'ils sont donnés en combinaison, devrait permettre d'asseoir les recommandations sur des bases plus solides. Bien sûr, il s'agit d'une démarche novatrice et difficile, mais toutefois indispensable à l'utilisation raisonnée de suppléments nutritionnels (1). Le peu de données de type « dose-réponse », l'hétérogénéité des populations étudiées et le faible collectif

**Tableau I** – Effets des nutriments spécifiques.

| Nom commercial    | Densité calorique (kcal/L) | Osmolarité (mOsm/L) | Protéines (g/L) | Glucides (g/L) | Lipides (g/L) | Nutriment(s) ajouté(s)/L                                                                                                           |
|-------------------|----------------------------|---------------------|-----------------|----------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AlitraQ®          | 1 000                      | 480                 | 52,5            | 165            | 15,5          | Glutamine 15,5 g                                                                                                                   |
| Crucial®          | 1 500                      | 420                 | 94              | 135            | 67,6          | L-arginine 14,5 g<br>Glutamine 20 g<br>Vitamine A 4 000 IU (bêta-carotène 5 400 IU)<br>Vitamine C 600 mg<br>Vitamine E 100 IU      |
| Immun-Aid®        | 1 000                      | 380                 | 37              | 120            | 11            | L-arginine 14 g<br>L-glutamine 9 g                                                                                                 |
| Impact®           | 1 000                      | NA                  | 56              | 130            | 28            | Oméga6 : oméga3: 1,4:1<br>Nucléotides : 1,2 g<br>Arginine : 16,3 g                                                                 |
| Impact glutamine® | 1 300                      | NA                  | 78              | 150            | 43            | Oméga : oméga3: 1,4:1<br>Nucléotides : 1,6 g<br>Arginine : 16,3 g<br>Glutamine : 15 g                                              |
| Intestamine**     | 500                        | 390                 | 85              | 37,5           | 2             | Bêta-carotène 110 IU<br>Vitamine E 1 100 IU<br>Vitamine C 3 g<br>Glutamine 60 g (glycyl-glutamine dipeptides)                      |
| Intensical®       | 1 300                      | NA                  | 81              | 150            | 42            | Arginine 8,6 g<br>Glutamine 5,4 g                                                                                                  |
| Oxepa®            | 1 500                      | 385                 | 62,5            | 105,5          | 93,7          | Acide γ-linolénique acid 4,28 mg<br>Acide eicosapentanoïque 5,32 mg<br>β-carotène : 5 mg<br>Vitamine C 844 mg<br>Vitamin E 31,7 IU |
| Reconvan®         | 1 000                      | 270                 | 55              | 120            | 33            | Glutamine 10,2 g                                                                                                                   |
| Stresson®         | 1 250                      | 420                 | 75<br>24        | 145<br>46      | 42<br>30      | Arginine 9 g<br>Glutamine 13 g                                                                                                     |
| Traumacal®        | 1 500                      | NA                  | 82              | 142            | 68            | Copper 1,5 mg<br>Zinc 14,8 mg<br>Vitamine A 2 500 IU<br>Vitamine E 38                                                              |

**Remarque :** toutes les formules mentionnées ne sont pas nécessairement commercialisées dans tous les pays ; et leurs compositions peuvent varier d'un pays à l'autre.

de patients de la plupart des études constituent bien entendu des difficultés supplémentaires. Nous discuterons à présent les effets des nutriments spécifiques pour lesquels il existe suffisamment de données cliniques pour suggérer des attitudes pertinentes. Nous les regrouperons en pharmaconutriments azotés, lipidiques et antioxydants.

## Pharmaconutriments azotés

L'intérêt pour l'étude des pharmaconutriments azotés remonte à la mise en évidence de modifications du caractère essentiel de certains acides aminés après l'agression. Classiquement, les acides aminés sont considérés comme essentiels ou indispensables si l'organisme ne possède pas les enzymes nécessaires pour les synthétiser (isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et valine), comme semi-essentiels ou conditionnellement essentiels lorsqu'ils ne peuvent être synthétisés que dans certaines circonstances (exemple typique de l'arginine et de l'histidine, essentiels pour les nourrissons et présents dans le lait maternel) et non essentiels (alanine, asparagine, aspartate, cystéine, glutamate, glutamine, glycine, proline, sérine et tyrosine). En situation post-agressive, les capacités de synthèse ou la disponibilité de certains acides aminés peuvent devenir limités, au point qu'ils deviennent essentiels. En d'autres termes, en l'absence d'apport de quantités adéquates de ces acides aminés devenus essentiels, une situation de déficit spécifique peut survenir. Les conséquences de ces déficits sont bien entendu variables selon la situation du patient et l'ensemble des effets délétères de chacun des déficits est loin d'être connu en situation post-agressive. Par exemple, la cystéine, le glutamate et la glycine, éléments constitutifs du glutathion, le principal antioxydant intracellulaire, pourraient s'avérer indispensables en cas de stress oxydatif intense et prolongé. De même, la taurine, acide aminé qui possède de puissantes propriétés antioxydantes pourrait être aussi bénéfique. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données suffisantes sur les effets de ces acides aminés en situation critique. En revanche, des données étudiant le devenir de patients agressés après supplémentation en glutamine, arginine et alpha-cétoglutarate d'ornithine sont disponibles.

## Glutamine

Dans le cas particulier de la glutamine, à l'inverse du raisonnement développé dans l'introduction de ce paragraphe, les données cliniques favorables ont précédé la compréhension fine des effets spécifiques de cet acide aminé (11). En réalité, en situation normale, la glutamine est l'acide aminé non essentiel le plus abondant dans l'organisme. Environ 60 % de la glutamine sont stockés dans le muscle squelettique sous forme d'acide aminé libre. Par ailleurs, la glutamine est synthétisée dans pratiquement tous les tissus par la glutamine synthétase et hydrolysée *via* la glutaminase contenue dans les mitochondries. Sur le plan

biochimique, la glutamine est impliquée comme: (1) transporteur d'azote entre les organes et comme véhicule des déchets des métabolites azotés, (2) intermédiaire métabolique pour la synthèse de novo d'acides aminés, d'acides nucléiques indispensables au bon fonctionnement des tissus à renouvellement rapides (cellules immunitaires et épithélium digestif), (3) antioxydant, *via* son rôle de précurseur du glutamate indispensable à la synthèse du glutathion et (4) substrat énergétique *via* la production d'ATP lors de son oxydation. Il n'est dès lors pas surprenant qu'une multitude de rôles physiologiques ait été attribuée à la glutamine (tableau II).

**Tableau II** – Effets physiologiques de la glutamine.

|                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Métaboliques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèses protéiques</li> <li>• Transporteur inter-organes de carbone et d'azote</li> <li>• Précurseur de la gluconéogenèse</li> <li>• Ammoniagenèse rénale</li> </ul>  |
| <b>Immunologique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réplication des cellules immunitaires</li> <li>• Fonction lymphocytaire (cellules de type T cell helper)</li> <li>• Synthèse d'immunoglobulines A</li> </ul>           |
| <b>Protection intestinale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réplication des entérocytes</li> <li>• Maintien du tissu immunitaire lymphoïde intestinal (<i>gut-associated lymphoid tissue function</i> ou GALT)</li> </ul> |
| <b>Antioxydant</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèse du glutathion</li> <li>• Précurseur de la taurine</li> </ul>                                                                                                    |

Après l'agression, les stocks et capacités de synthèse *de novo* de la glutamine sont rapidement épuisés, rendant cet acide aminé rapidement essentiel. Il n'est dès lors pas surprenant de découvrir une corrélation inverse entre concentration circulante de glutamine et survie des patients agressés (12). De plus, pour des raisons de solubilité, les solutions de nutrition parentérale sont dépourvues de glutamine, accentuant encore le risque de déficit.

Logiquement, des études de supplémentation en glutamine ont été entreprises en réanimation. Plusieurs de ces études cliniques ont confirmé l'intérêt de la supplémentation en glutamine, par voie entérale ou parentérale, en termes de réduction de la morbidité infectieuse et de mortalité. Sans entrer dans le détail de chacune de ces études, il est probablement nécessaire de différencier les études de supplémentation par voie entérale de celles où la glutamine est supplémentée par voie parentérale. Dans cette dernière situation, il s'agit de combler un déséquilibre dans la composition des solutions standard, alors que pour la voie entérale, un effet pharmacologique sera recherché, notamment au niveau du tube digestif.

### ***Supplémentation parentérale en glutamine***

L'étude de Griffiths *et al.* (13) a été la première à démontrer un avantage en termes de survie à 6 mois après supplémentation intraveineuse, et a été confirmée ultérieurement par une équipe allemande (14). Ce bénéfice était attribué à une réduction de l'incidence d'infection et de défaillances d'organes, chez les patients dont le séjour en soins intensifs dépassait 5 jours (15). D'autres études ont ultérieurement confirmé ces bénéfices, et ont fait l'objet d'une récente méta-analyse (16), qui a corroboré la pertinence d'une supplémentation intraveineuse en glutamine chez le patient agressé. Récemment, une étude multicentrique française réalisée sur un collectif de 104 patients a également rapporté une réduction de la morbidité infectieuse (nombre d'épisodes infectieux, incidence de pneumopathies) chez les patients qui ont reçu de la glutamine en supplément de la nutrition parentérale après chirurgie (17).

### ***Supplémentation en glutamine par voie entérale***

Les données rapportant les effets d'une supplémentation entérale en glutamine sont plus rares que pour la supplémentation parentérale. Pourtant, cette approche paraît particulièrement séduisante dans la mesure où la nutrition entérale précoce est fréquemment utilisée et recommandée de préférence à la voie parentérale. L'adjonction de glutamine (à raison de 30 grammes/jour dans la plupart des études) paraît particulièrement bienvenue pour le maintien de la fonction du système immunitaire digestif. En effet, quatre des cinq études de supplémentation entérale en glutamine publiées (18-22), dont trois réalisées chez des brûlés (18-20), confirment une réduction de la morbidité infectieuse, mais n'ont pas la puissance requise pour détecter un effet sur la mortalité.

### ***Recommandations actuelles***

Sur la base de ces données, les guidelines internationales (9, 10, 23) considèrent qu'une adjonction de glutamine intraveineuse est fortement recommandée chez les patients qui reçoivent une nutrition parentérale. De même, une adjonction entérale est recommandée chez les brûlés et traumatisés.

### ***Arginine et alpha-cétoglutarate d'ornithine***

À l'inverse de la glutamine, les effets cliniques de l'adjonction d'arginine ont été loin de répondre aux attentes basées sur les données biochimiques et expérimentales. Une revue très complète et récente (24) fait le point sur la question. L'alphacétoglutarate d'ornithine, qui peut servir de précurseur à la fois à l'arginine et à la glutamine, n'a pas fait l'objet d'une évaluation spécifique en situation clinique post-agressive. Cependant, l'argumentaire utilisé en faveur

de l'utilisation de ce composé synthétique uniquement disponible en France fait essentiellement référence à ses propriétés apparentées à l'arginine.

## Effets biochimiques de l'arginine

L'arginine est synthétisée au niveau rénal à partir de la citrulline, elle-même issue du métabolisme intestinal de la glutamine. L'arginine est indispensable au bon fonctionnement de deux familles d'enzymes activées en situation de stress et d'agression, les NO synthases et les arginases. En situation d'agression, une disponibilité suffisante en arginine est donc nécessaire à une réponse appropriée. Les deux voies enzymatiques arginine-dépendantes permettent respectivement la formation de monoxyde d'azote (NO), de polyamines impliquées dans l'expression des gènes, la progression du cycle cellulaire, la prolifération cellulaire, la réponse immunitaire, le maintien de la trophicité intestinale et la cicatrisation (spermine, spermidine, putrescine, agmatine) et de précurseurs de la matrice extracellulaire (essentiellement la proline). Dès lors, l'arginine a des effets pléiotropes et est impliquée dans de très nombreuses fonctions, dont la stimulation du système immunitaire. Ceci explique que les solutions « immunonutritives » contiennent souvent de l'arginine (tableau I).

## Effets cliniques de la supplémentation en arginine

Indépendamment des effets attendus sur bases des données biochimiques résumées ci-dessus, des données récentes suggèrent un déficit en arginine à la phase précoce du sepsis (25-27). Dès lors, il apparaît logique et légitime de tester les effets d'une supplémentation dans cette situation, d'autant que la réponse immunitaire semble en effet restaurée par l'arginine (24). Les données cliniques disponibles sur les effets de l'adjonction d'arginine proviennent des études d'immunonutrition discutées au début de ce chapitre. L'absorption d'arginine administrée par la voie entérale semble satisfaisante (24). Lorsque les études sont regroupées, aucun effet clinique bénéfique n'est dégagé.

## Recommandations actuelles

Dès lors, et sous réserve de nouvelles données plus favorables, l'adjonction d'arginine n'est pas recommandée en soins intensifs (10, 23). En ce qui concerne, l'alphacétoglutarate d'ornithine, il y a un manque évident de données pour émettre des recommandations pertinentes (23).

## Pharmaconutriments lipidiques

L'utilisation de lipides dans les solutions de nutrition administrées aux patients agressés fait l'objet de multiples controverses depuis de nombreuses années, résumées récemment (28). Par analogie avec les pharmaconutriments

azotés, il est fondamental de différencier les effets observés dans les études visant à compenser des déficiences des effets observés dans les études visant un effet pharmacologique. Nous nous limiterons ici à ce second aspect.

**Modifications de la structure des acides gras** (fig. 1)

Avant d’aborder les propriétés respectives des différents acides gras, une connaissance de la structure de base de ces acides est indispensable. La structure typique d’un acide gras varie en fonction de la longueur de la chaîne hydrocarbonée, le nombre de doubles liaisons et la situation de la première par rapport à l’extrémité Ω de l’acide gras. Les acides gras sont transportés sous forme de triglycérides au sein de particules solubilisées par l’intermédiaire de lipoprotéines. Indépendamment de leurs rôles de substrat énergétique particulièrement concentrés (9 kcal/g), les acides gras possèdent également de multiples autres propriétés modulatrices (fig. 2) de l’inflammation par l’intermédiaire des leurs métabolites, les éicosanoïdes, des propriétés membranaires *via* les phospholipides et de l’expression des gènes.

|                   |                   |                   |                   |                   |     |     |                   |     |     |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |      |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----|-----|-------------------|-----|-----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
| CH <sub>3</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH= | CH- | CH <sub>2</sub> - | CH= | CH- | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> - | COOH |
| 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6   | 7   | 8                 | 9   | 10  | 11                | 12                | 13                | 14                | 15                | 16                | 17                | 18   |
| ω                 | ρ                 | ς                 | σ                 | τ                 | υ   | φ   | χ                 | ψ   | δ   | ε                 | ζ                 | η                 | θ                 | γ                 | β                 | α                 |      |

**Fig. 1** – Structure typique d’un acide gras, caractérisé par une chaîne hydrocarbonée de longueur variable, un nombre de doubles liaisons dont la première est en situation également variable de l’extrémité Ω. L’exemple montré ici est C18:n2ω6.

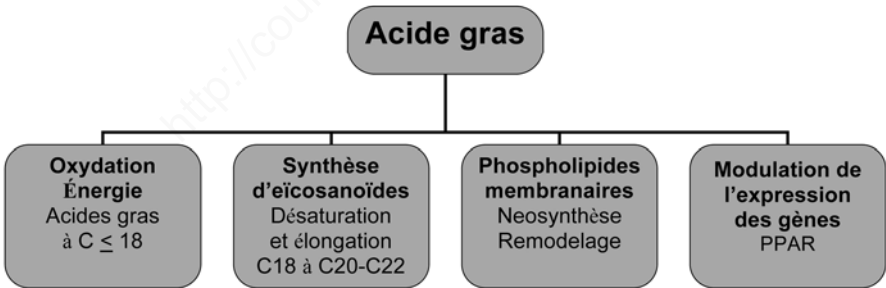


**Fig. 2** – Différents rôles physiologiques des acides gras.

Ces différentes propriétés sont directement influencées par la structure des acides gras, à savoir que le rendement énergétique sera plus important pour les acides gras à chaînes moyennes (nombre d’atomes de carbone ≤ 18), que pour les acides gras à chaînes longues, utilisés aussi à d’autres fins que l’apport énergétique. Les propriétés pro- ou anti-inflammatoires seront déterminées par la position de la première double liaison. Enfin, le nombre de doubles liaisons détermine la susceptibilité à la peroxydation lipidique, à l’origine de la production de dérivés toxiques.



Ces capacités de modulation ont été largement mises à profit en situation post-agressive, et différentes interventions utilisant des lipides « modifiés » ont été testées chez le patient de réanimation.

## Effets cliniques

### *Triglycérides à chaîne moyenne*

Le bénéfice attendu des triglycérides à chaîne moyenne repose sur un meilleur rendement énergétique des acides gras à chaînes moyennes qu'à chaînes longues, lié à leur métabolisation immédiate, sans nécessité de cofacteur. Les émulsions lipidiques à base de triglycérides à chaînes moyennes utilisées pour la nutrition parentérale sont un mélange physique à parts égales (50/50) de triglycérides à chaînes longues (TCL) et de TCM. Ces lipides n'interviennent pas dans la structure des membranes cellulaires et ont un faible impact immunologique. Les lipides structurés sont une autre façon d'apporter des acides gras à chaînes moyennes et des acides gras à chaînes longues. Ces deux types d'AG sont estérifiés au hasard sur un même glycérol.

Les données actuelles chez le malade de réanimation n'ont pas permis de dégager un avantage clinique significatif.

### *Solutions lipidiques appauvries en acides gras polyinsaturés*

Les avantages potentiels des émulsions lipidiques appauvries en acides gras polyinsaturés reposent sur une diminution de la susceptibilité au stress oxydant et à la formation de lipoperoxydes toxiques à partir des doubles liaisons et sur une moindre inhibition de la  $\Delta 6$ -désaturase et, par là, une réduction des effets délétères sur l'inflammation et l'immunité. En pratique, ce sont les émulsions lipidiques fabriquées à partir d'un mélange d'huile d'olive (80 %), d'huile de soja (20 %), qui répondent à ce critère puisqu'elles ne contiennent que 20 % d'acides gras polyinsaturés (contre 60 % dans une émulsion d'huile de soja).

À nouveau, si le raisonnement en faveur de l'usage de ces émulsions est séduisant, l'impact clinique favorable de l'utilisation de ces solutions, évalué sur des collectifs limités de patients de réanimation, n'a pas été confirmé.

### *Solutions lipidiques enrichies en acides gras de type $\omega$ -3*

Dans le cas présent, le bénéfice escompté est la modulation de la réaction inflammatoire et de l'immunité. En pratique, les solutions de nutrition entérale ou parentérale sont enrichies en acides gras eicosapentaéonique (C20:5  $\omega$ -3) et docosahexaéonique (C22:6  $\omega$ -3). L'incorporation de ces acides gras de type  $\omega$ -3 dans les membranes cellulaires est suivie d'une série de modifications fonctionnelles revues récemment (29), dont une réduction de la synthèse

d'eicosanoïdes inflammatoires et immunodépresseurs, une modification de la composition des « radeaux lipidiques », microdomaines riches en cholestérol et sphingolipides au sein desquels sont groupées les protéines impliquées dans la transduction de signaux membranaires (28), une réduction de la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-1 $\beta$  et d'IL-6 par les macrophages et l'expression des récepteurs à l'IL-2 des lymphocytes stimulés, une orientation de la polarisation des lymphocytes CD4 vers le phénotype Th2 et une diminution de la production de cytokines lymphocytaires.

Sur le plan clinique, une étude rétrospective à large échelle a permis de démontrer qu'un apport de 0,15 à 0,20 g.kg<sup>-1</sup>.J<sup>-1</sup> d'huiles de poissons à des malades de réanimation, tous diagnostics confondus, entraînait une réduction de la mortalité, des infections, de la prescription d'antibiotiques et de la durée de séjour (30). Une confirmation prospective de ces effets bénéfiques de solutions parentérales enrichies en  $\omega$ -3 est attendue. Un conditionnement préopératoire en chirurgie abdominale par une la supplémentation par des huiles de poissons pendant 2-3 jours a permis de réduire significativement la mortalité, les besoins en ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation par rapport aux patient n'ayant pas eu de supplémentation (31).

Par voie entérale et par comparaison avec une solution contrôle riche en lipides, l'administration d'une solution enrichie en  $\omega$ -3 et en antioxydants a permis de réduire non seulement la cellularité et le taux de polynucléaires dans le lavage bronchiolo-alvéolaire de malades en insuffisance respiratoire aigue sévère, mais aussi d'augmenter le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, de réduire la durée de ventilation mécanique et de séjour (32-35).

## Recommandations

Logiquement, les avantages de la solution entérale enrichie en acides gras de type  $\omega$ -3 et en antioxydants conduisent à recommander son usage au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiant (10, 23), même si la démonstration de l'efficacité n'est pas à l'abri de toute critique (36). En revanche, en ce qui concerne le type de lipides recommandé pour la nutrition parentérale, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation formelle. Néanmoins, les dernières recommandations de la société européenne de nutrition (ESPEN) (37) suggèrent l'utilisation de mélanges d'acides gras à chaînes longues et moyennes, d'huile d'olive et d'huile de poisson, dans la mesure où il pourrait exister un bénéfice clinique sur les solutions riches en acides gras de type  $\omega$ -3, sans effet sur la survie.

## Antioxydants

Le stress oxydant, qui définit la différence entre molécules oxydantes et défenses antioxydantes, est typiquement accru chez le patient agressé, résultant à la fois d'une production accrue d'oxydants et d'une consommation des stocks

endogènes d'antioxydants. Les effets de cet accroissement du stress oxydant sont multiples (38). Par exemple, la bactéricidie et le bon fonctionnement des neutrophiles, première ligne de défense contre les micro-organismes, requiert la production de radicaux libres d'oxygène, de puissants oxydants. À l'inverse, les mêmes radicaux libres d'oxygène, s'ils ne sont pas efficacement neutralisés en dehors de leur site d'action, peuvent déclencher des dommages moléculaires considérables à distances, sur les lipides, les protéines, les acides nucléiques et les glucides (39). Un stress oxydant incontrôlé et prolongé a été incriminé dans la pathogénie des dysfonctions d'organes qui compliquent fréquemment l'évolution après agression, de par l'interférence avec de multiples processus cellulaires et de par un épuisement des réserves énergétiques cellulaires (40). La peroxydation des lipides et les dégâts oxydatifs sur les autres molécules sont à l'origine de ces dysfonctionnements (41).

Logiquement, le renforcement des défenses antioxydantes endogènes par un accroissement d'apport des cofacteurs physiologiques et l'adjonction d'antioxydants exogènes a donc été testé dans différentes situations post-agressives.

## **Effets cliniques**

Les essais cliniques destinés à tester les effets des antioxydants peuvent non différer par la démarche antioxydante utilisée (oligo-éléments pour renforcer l'efficacité des enzymes antioxydants, ou vitamines antioxydantes exogènes), mais aussi par le timing de l'intervention (39, 46) : précoce chez les patients à risque (post-agression, avant le développement de complications) ou tardif, une fois que les complications favorisées par le stress oxydant seront présentes. L'approche précoce a fait l'objet de validation à large échelle.

### *Vitamines antioxydantes*

La preuve de l'absorption satisfaisante de vitamines A, C et E ( $\alpha$ -tocophérol) administrées par voie entérale chez des patients en situation critique ayant été apportée (42), cette intervention a donc pu être testée à large échelle par exemple chez des patients traumatisés (43) ou de réanimation médicale (44). Dans les deux types de situations, l'effet escompté a été observé, à savoir une réduction de l'incidence des défaillances d'organes et même de la mortalité dans une étude (44). De même, les essais cliniques évoqués plus haut chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante (32-36) ont montré des résultats favorables chez les patients recevant une formule de nutrition entérale enrichie en vitamines antioxydantes.

### *Oligo-éléments*

Les effets de supplémentation par des oligo-éléments qui servent de cofacteurs aux enzymes antioxydants (sélénium, zinc, cuivre et manganèse) ont été testés dans différentes circonstances, et sous différentes formes. Bien

entendu, cette intervention est moins spécifique que les vitamines, puisque les oligo-éléments jouent de multiples autres rôles, mais est potentiellement plus efficace, puisqu'une voie enzymatique, à pleine efficacité, peut détoxifier beaucoup plus de radicaux libres (45). En résumé, et à l'heure actuelle, les effets bénéfiques de l'adjonction de sélénium (500 à 1 000 µg intraveineux) ont été confirmés chez le patient brûlé et traumatisé (46), mais pas chez les patients septiques (47).

## Recommandations

Sur base des données cliniques actuellement disponibles, assez concordantes et favorables pour les vitamines antioxydantes, mais plus contrastées pour le sélénium, et absentes pour les autres oligo-éléments, les recommandations internationales actuelles (10, 23) ont été récemment revues. Elles concordent à recommander d'envisager une supplémentation en vitamines C et E (sans spécifier toutefois de dose ni de timing) pour tous les patients en situation critique, et considèrent que les données en faveur du sélénium sont insuffisantes. Les dernières guidelines de l'ESPEN concernant la nutrition parentérale rappellent simplement la nécessité d'ajouter quotidiennement une solution d'oligo-éléments (37).

## Références

1. Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C (2009) Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12: 398-403
2. Nitenberg G (2007) Immunonutrition et aggression: mythes et réalités. *Nut Clin Metab* 21: 28-32
3. Heyland DK (2002) Immunonutrition in the critically ill patient: putting the cart before the horse? *Nutr Clin Pract* 17: 267-72
4. Marik PE, Zaloga GP (2008) Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 34: 1980-90
5. Heys SD, Walker LG, Smith I *et al.* (1999) Enteral nutrition supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trial. *Ann Surg* 229: 467-77
6. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ (1999) Immunonutrition in the critically ill: a systematic review on clinical outcome. *Crit Care Med* 27: 2799-805
7. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J *et al.* (2003) Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 22: 221-33
8. Heyland DK, Novak F, Drover JW *et al.* (2001) Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 286: 944-53
9. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP *et al.* (2006) ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 25: 210-23
10. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW *et al.* (2009) Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33: 277-316
11. Preiser JC, Wernerman J (2003) Glutamine, a life-saving nutrient, but why? *Crit Care Med* 31: 2555-6

12. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M *et al.* (2001) Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 27: 84-90
13. Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA (1997) Six month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 13: 295-302
14. Goeters C, Wenn A, Mertes N *et al.* (2002) Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2032-7
15. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ *et al.* (2002) Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 18: 546-52
16. Novak F, Heyland DK, Avenell A *et al.* (2002) Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30: 2022-9
17. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L *et al.* (2006) L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 34: 598-604
18. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B *et al.* (2003) Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 31: 2444-9
19. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH *et al.* (2003) The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27: 241-5
20. Peng X, Yan H, You Z *et al.* (2004) Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns* 30: 135-9
21. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J *et al.* (1998) Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 352: 772-6
22. Hall JC, Dobb G, Hall J *et al.* (2003) Prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med* 29: 1710-6
23. <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/srrev.pdf>
24. Tadié JM, Guerot E, Delclaux C (2009) Supplémentation en l-arginine en réanimation. *Réanimation* 18
25. Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH (2006) Plasma arginine correlations in trauma and sepsis. *Amino Acids* 30: 81-6
26. Druml W, Heinzl G, Kleinberger G (2001) Amino acid kinetics in patients with sepsis. *Am J Clin Nutr* 73: 908-13
27. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G *et al.* (2009) Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am J Clin Nutr* 89: 142-52
28. Hasselmann M, Delabranche X, Kummerlen C (2009) Lipides modifiés. *Réanimation* 18
29. Waitzberg DL, Torrinhas RS (2009) Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *Nutr Clin Pract* 24: 487-99
30. Heller AR, Rössler S, Litz RJ (2006) Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 34: 972-9
31. Tsekos E, Reuter C, Stehle P *et al.* (2004) Perioperative administration of fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 23: 325-30
32. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD *et al.* (1999) Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 27: 1409-20
33. Singer P, Theilla M, Fisher H *et al.* (2006) Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 34: 1033-8

34. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD (2006) Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 34: 2325-33
35. Pontes-Arruda A, DeMichele S, Seth A *et al.* (2008) The use of an inflammation modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis evaluation of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32: 596-605
36. Preiser JC (2008) Nutrition therapy for the acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32: 669-70
37. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G *et al.* (2009) ESPEN guidelines in parenteral nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 28: 387-400
38. Goodyear-Bruch C, Pierce JD (2002) Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care* 11: 543-51
39. Lovat R, Preiser JC (2003) Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 9: 266-70
40. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I *et al.* (2003) Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 31: 1048-52
41. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF (2002) Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 30: 1782-6
42. Preiser JC, Van Gossum A, Berre J *et al.* (2000) Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress. *Crit Care Med* 28: 3828-32
43. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ *et al.* (2002) Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 236: 814-22
44. Crimi E, Liguori A, Condorelli M *et al.* (2004) The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 99: 857-63
45. Berger MM, Shenkin A (1998) Trace elements in trauma and burns. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1: 513-7
46. Berger MM, Chiolerio RL (2007) Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 35: S584-S590
47. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T *et al.* (2007) Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 35: 118-26

# Oxygène, stress oxydant

J.-C. Orban

## Introduction

L'oxygène est un composé structurel et fonctionnel indispensable à la vie. Évoquer la toxicité de cette molécule essentielle peut paraître inapproprié voire provocateur. Pourtant, peu après sa découverte par Priestley en 1774, le nom d'oxygène lui fut donné par Lavoisier à partir du grec *oxys* et *gennan* signifiant « qui génère de l'acide ». Dans le même temps, ce dernier mettait en évidence son rôle essentiel dans la respiration. Cela soulignait d'emblée la dualité de cette molécule à laquelle le vivant a dû s'adapter. En effet, dans certaines conditions particulières, l'oxygène peut s'avérer délétère en raison de son caractère oxydant.

## Espèces réactives oxygénées, défenses antioxydantes et stress oxydant (1-3)

### Espèces réactives de l'oxygène

L'oxygène est un radical libre peu réactif, présent le plus souvent sous forme de dioxygène. Physiologiquement et dans certaines circonstances, il est à l'origine de la formation de dérivés plus réactifs appelés espèces réactives oxygénées (ERO). Ces molécules sont très nombreuses, de forme radicalaire (contenant un électron non apparié) ou non. Il existe de très nombreuses ERO mais les plus importantes sont l'ion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle, l'hypochlorite et le peroxynitrite (fig. 1). L'ion superoxyde est formé spontanément ou par certaines enzymes comme les oxydases ou les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il est transformé en

peroxyde d'hydrogène par l'enzyme superoxyde dismutase. Cette molécule est plus stable que l'ion superoxyde. Elle est dégradée en eau et oxygène par la catalase et la glutathion peroxydase. En présence de métaux de transition sous forme libre (fer et cuivre), elle peut donner naissance au radical hydroxyle qui est la plus réactive et donc la plus toxique des ERO.

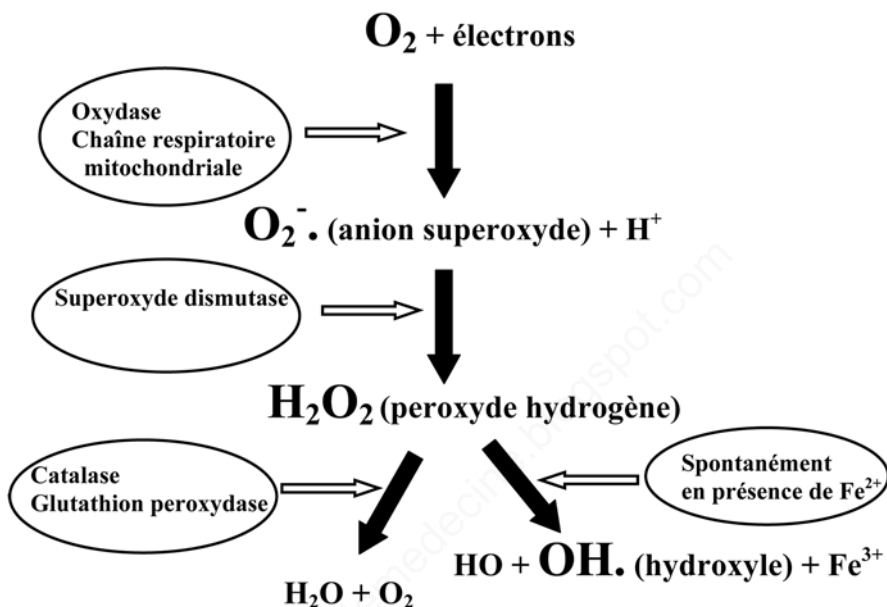


Fig. 1 – Principales espèces réactives de l'oxygène et enzymes antioxydantes.

Au niveau cellulaire, la mitochondrie est la principale source d'ERO. Près de 2 % de l'oxygène utilisé par la chaîne respiratoire mitochondriale génèrent des ERO. D'autres enzymes sont aussi responsables de production d'espèces réactives oxygénées comme les oxydases (NADPH oxydase, myéloperoxydase). À un niveau plus intégré, certaines situations amènent à la production excessive d'ERO : inflammation, ischémie-reperfusion. Ce dernier phénomène est caractérisé par la succession d'une phase d'ischémie (absence de substrat énergétique et d'oxygène) suivie de reperfusion avec normalisation des conditions d'oxygénation. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ce n'est pas tant l'ischémie qui est délétère mais clairement la reperfusion. Ainsi, lors de l'ischémie, il existe une production d'ERO (4) mais celle-ci est fortement accentuée lors de la reperfusion (5, 6). Dans cette situation, la mitochondrie produit de très grandes quantités d'ERO ainsi que la xanthine oxydoréductase. Cette enzyme qui utilise habituellement le NAD comme accepteur d'électrons utilise alors l'oxygène aboutissant à la production d'ions superoxydes.

Les effets délétères des ERO sont connus depuis longtemps. Il s'agit de réactions avec tous les types de molécules (lipides, protéines et ADN) aboutissant à des modifications structurales et fonctionnelles. Cependant, des données plus récentes montrent que les ERO sont aussi impliqués dans des



processus physiologiques essentiels comme le burst oxydatif des polynucléaires et la signalisation intracellulaire (7). Ils ont aussi un rôle essentiel dans le préconditionnement ischémique (8).

## Antioxydants

Un antioxydant est une molécule ou enzyme capable, en petite quantité, de prévenir ou retarder l'oxydation d'un substrat (9). On peut distinguer plusieurs types de défenses antioxydantes.

### Défenses antioxydantes enzymatiques

Trois enzymes ont un rôle essentiel dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène.

La superoxyde dismutase (SOD) catalyse la conversion de deux ions superoxydes et deux protons en peroxyde d'hydrogène et oxygène (10). On la retrouve dans un grand nombre d'organismes vivants soulignant ainsi son importance (11). Chez l'homme, on a décrit trois isoformes de cette enzyme en fonction de ses cofacteurs métalliques et de ses localisations. SOD 1 et 3 ont des cofacteurs cuivre/zinc. La première est de localisation cytosolique et nucléaire alors que la seconde est extracellulaire. Cette dernière jouerait un rôle essentiel dans le maintien de la vasodilatation induite par le NO en empêchant l'accumulation d'ions superoxydes (12). SOD 2 a un cofacteur manganèse et est localisée dans la mitochondrie. Son rôle est capital pour atténuer le stress oxydant induit par la chaîne respiratoire mitochondriale.

La catalase transforme le peroxyde d'hydrogène en oxygène et eau, diminuant ainsi sa demi-vie et atténuant de ce fait la génération de radicaux hydroxyles. C'est un complexe tétramérique contenant un hème, localisé essentiellement dans les peroxysomes. La catalase est liée au NADPH qui la protège et améliore son activité (82).

La glutathion peroxydase catalyse l'oxydation du glutathion aux dépens du peroxyde d'hydrogène (4). Elle peut aussi réagir avec d'autres substrats comme les lipides expliquant son rôle protecteur vis-à-vis de la peroxydation lipidique. Son site actif contient du sélénium et elle a besoin de glutathion réduit pour fonctionner. C'est une enzyme ubiquitaire. Dans la cellule, on la trouve essentiellement dans le cytosol et les mitochondries. C'est une des défenses antioxydantes les plus importantes de l'organisme.

### Défenses antioxydantes non enzymatiques

Le glutathion est un tripeptide composé de cystéine, glutamine et glycine. C'est la plus importante des défenses antioxydantes en quantité et probablement en qualité. Ses concentrations intracellulaires sont élevées, de l'ordre de 1 à

10 mM. Il possède une activité antioxydante propre et mais surtout en tant que cofacteur de la glutathion peroxydase. Une fois oxydé en glutathion disulfure, il est réduit par la glutathion réductase en présence de NADPH. Le couple glutathion disulfure/glutathion est le principal responsable thiol de la balance redox intracellulaire.

L'albumine est le composant essentiel des thiols plasmatiques et par ce biais un antioxydant majeur. De par ses concentrations élevées, c'est l'antioxydant plasmatique le plus important.

Les vitamines A, C et E ont aussi des propriétés antioxydantes. Les vitamines C et E permettent leur régénération mutuelle après oxydation. Enfin, de nombreux autres antioxydants physiologiques sont décrits comme les flavonoïdes, les caroténoïdes, la thiorédoxine, certaines métalloprotéines.

## Défenses pharmacologiques

De nombreuses drogues utilisées en anesthésie réanimation possèdent des propriétés antioxydantes. La N-acétylcystéine (NAC) est une molécule composée d'un groupe sulfhydryle (thiol) et d'un groupe acétyle. C'est le groupe thiol qui est responsable de l'activité de la molécule alors que le groupe acétyle ne sert qu'à la rendre plus stable. En tant que source de cystéine, l'activité antioxydante de la NAC s'exerce en augmentant la synthèse de glutathion et l'activité de la glutathion-S-transférase ainsi que par une action directe sur les ROS. En tant que précurseur du glutathion, il permet la restauration de son pool et améliore sa synthèse lors de situations où sa consommation augmente. Le propofol possède une structure proche de la vitamine E qui lui confère un pouvoir antioxydant.

Les halogénés induisent un préconditionnement pharmacologique qui exerce ses effets protecteurs par une diminution du stress oxydant entre autres mécanismes.

L'allopurinol inhibe la xanthine oxydase qui est responsable d'une production d'ERO dans certaines conditions comme l'ischémie-reperfusion.

Les chélateurs du fer permettent de diminuer les réactions de Fenton et par ce biais la formation de radical hydroxyle.

## Stress oxydant

Les ERO sont générées en permanence dans l'organisme et il existe un équilibre entre cette production et celle des antioxydants. On parle de stress oxydant lorsqu'il existe un déséquilibre entre espèces réactives oxygénées et défenses antioxydantes. Cette situation peut être due à une diminution des défenses antioxydantes ou à une augmentation de production des espèces réactives oxygénées. La plupart du temps, en anesthésie réanimation, ce déséquilibre est aigu mais il peut aussi être chronique dans d'autres pathologies (BPCO, insuffisance cardiaque, diabète, etc.).

La mesure directe des espèces réactives oxygénées est très difficile en raison de leur durée de vie extrêmement brève, de l'ordre de la nanoseconde. Seules des techniques complexes comme la résonance de spin ou le spin *trapping* peuvent être utilisées. Cependant, ces techniques lourdes sont impossibles à mettre en œuvre en pratique clinique. C'est pourquoi on mesure plus fréquemment les marqueurs du stress oxydant qui résultent de l'effet des ERO sur différentes structures. L'atteinte lipidique terminale est quantifiée habituellement par les isoprostanes ou les TBARS (*thiobarbituric acid reactive species*) dont fait partie le malondialdéhyde. Les carbonyles sont les produits résultant des altérations protéiques. De même, on peut aussi mesurer la nitration, la chloration et l'hydroxylation des acides aminés résultant de l'agression des protéines par les ERO. L'atteinte de l'ADN est quantifiée par le dosage de la 8-hydroxydésoxyguanosine. L'autre moyen de mettre en évidence un stress oxydant est la diminution des défenses antioxydantes. Celle-ci peut toucher les différentes enzymes ou molécules (SOD, catalases, glutathion peroxydase, glutathion, thiols, vitamines A, C et E, etc.). L'évaluation du stress oxydant fait appel à des méthodes globales ou détaille plusieurs marqueurs de stress oxydant et défenses antioxydantes. La seconde approche est clairement à privilégier dans la mesure où elle pourrait déboucher sur des thérapeutiques adaptées au déséquilibre mis en évidence.

## Données cliniques

### Implications du stress oxydant en pathologie

Au cours des dernières années, l'importance du stress oxydant a été croissante dans le champ médical. Ce phénomène a été impliqué dans la physiopathologie des maladies cardio-vasculaires, des cancers, des pathologies infectieuses, du diabète voire du vieillissement (14-17).

En réanimation, un grand nombre de situations impliquent un stress oxydant. Les états de choc sont des pathologies associées à un stress oxydant par des phénomènes d'ischémie-reperfusion et d'activation des cellules de l'inflammation. Ainsi, il existe une augmentation de production d'ERO dans le choc hémorragique et celle-ci est corrélée à la gravité des patients (18). Dans le choc septique, des résultats similaires sont retrouvés (19). Les états de chocs mènent fréquemment à la défaillance multiviscérale. Cette situation est aussi associée à un stress oxydant. Celui-ci se traduit par une diminution des défenses antioxydantes (20) et une augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique (21). L'importance du stress oxydant est clairement associée à un mauvais pronostic (21). Cependant, il est impossible de savoir dans quel sens il convient d'appréhender cette relation.

Les pathologies pulmonaires graves comme le SDRA et l'ALI sont aussi associées à un stress oxydant. On retrouve une augmentation de la peroxydation

lipidique (22, 23) et de la carbonylation protéique (24). Dans ce cas, la cause de ce stress oxydant semble être l'activation des cellules de l'inflammation et l'utilisation de fractions inspirées d'oxygène importantes. D'autre part, les défenses antioxydantes sont aussi altérées comme l'atteste la diminution des thiols plasmatiques (25).

Un stress oxydant est aussi présent dans les pathologies cérébrales graves comme le traumatisme crânien et l'hémorragie méningée. Chez le traumatisé, la survenue de périodes d'ischémie augmente la production d'ERO. Dans l'hémorragie méningée, le processus est différent puisque c'est la libération d'oxyhémoglobine dans les espaces sous-arachnoïdiens qui est responsable du stress oxydant (26). En effet, le fer libéré par l'hémoglobine permet la formation de grandes quantités de radical hydroxyle qui est extrêmement réactif. Cette production excessive d'ERO est l'une des hypothèses expliquant le vasospasme artériel après hémorragie méningée. Dans ces pathologies, l'importance du stress oxydant est inversement corrélée au devenir (27, 28). Il convient de différencier le stress oxydant cérébral de son expression systémique. Les mécanismes en sont différents. Au niveau encéphalique, il s'agit de phénomènes d'ischémie, d'inflammation locale et de libération de fer. Au niveau systémique c'est la réponse inflammatoire à l'agression qui augmente la production d'ERO.

L'exemple le plus démonstratif d'ischémie-reperfusion appliquée à l'organisme entier est l'arrêt cardiaque réanimé. En effet, durant l'arrêt, on assiste à une ischémie suivie de reperfusion lors de la récupération d'une activité cardiaque spontanée efficace. Théoriquement, cette situation serait associée à un stress oxydant majeur. À ce jour, un seul travail semble montrer une augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique dans cette situation (29). Un argument indirect donné par une étude rétrospective récente est l'association d'une pression artérielle en oxygène élevée à l'arrivée à l'hôpital et un mauvais devenir après arrêt cardiaque extrahospitalier (30). Une des explications possibles à ces résultats serait un plus grand stress oxydant lié à l'hyperoxie.

En anesthésie, le stress oxydant est mis en évidence essentiellement dans des situations impliquant une ischémie reperfusion. Lors de l'utilisation d'un garrot pneumatique, le membre opéré est soumis à un stress oxydant au dégonflage. Ce phénomène survient dans les premières minutes après le lâcher du garrot pneumatique et n'a aucun retentissement systémique (31). Il faut souligner que ce dernier travail est le seul à avoir mis directement en évidence une augmentation de production des ERO et non des marqueurs de stress oxydant. En chirurgie cardiovasculaire, il est démontré que la séquence occlusion vasculaire puis remise en circulation est associée à une augmentation du stress oxydant (32). La chirurgie cardiaque est aussi responsable d'une augmentation des marqueurs de stress oxydant et celle-ci est plus importante lorsqu'on utilise une CEC. Dans ce cas, l'inflammation est probablement responsable de cette différence. Enfin, la transplantation d'organes solides représente une ischémie reperfusion quasi expérimentale. Lors du prélèvement, les organes se retrouvent en ischémie mais dans des conditions particulières en raison de l'hypothermie. Dès que la transplantation est réalisée, ceux-ci

sont soumis à un stress oxydant (33). Ainsi, on assiste à une augmentation du malondialdéhyde dans les minutes suivant la remise en circulation de greffons rénaux (34). Après transplantation hépatique, l'élévation de malondialdéhyde débute dans la première heure et persiste jusqu'à une semaine après (35). De même, les différentes enzymes antioxydantes augmentent en post-greffe mais avec des cinétiques différentes.

## Thérapeutiques antioxydantes

Connaissant l'implication des ERO dans la physiopathologie de certaines maladies, plusieurs antioxydants ont été évalués dans leur traitement. La molécule de loin la plus utilisée est la N-acétylcystéine (NAC). Ceci s'explique par ses effets antioxydants majeurs grâce à la synthèse de glutathion ainsi que par son absence d'effets secondaires graves. L'application la plus connue est celle d'antidote après intoxication au paracétamol. L'administration de fortes doses de NAC permet la réplétion des stocks de glutathion qui sont effondrés. À partir de ces constatations, des doses comparables ont été administrées dans le cadre du choc septique donnant des résultats peu convaincants. S'il est évident que l'administration de N-acétylcystéine rétablit les défenses antioxydantes, son effet sur les cytokines est variable (36, 37). De même, il n'existe qu'une seule étude montrant un bénéfice en termes de mortalité mais sur un effectif relativement faible (38). Toutes ces études ont été menées avec de fortes posologies de NAC. Sachant que des doses très élevées d'antioxydants peuvent avoir des effets pro-oxydants, il est possible que des quantités plus faibles montrent quand même un bénéfice. Ainsi, dans un autre cadre, des posologies faibles de NAC montrent des effets protecteurs vis-à-vis de l'aggravation de la fonction rénale après injection de produit de contraste iodé chez des patients insuffisants rénaux chroniques modérés (39). Le rationnel de cette thérapeutique repose sur l'hypothèse d'un stress oxydant associé à l'injection de produit de contraste iodé. Par analogie avec les résultats précédents, plusieurs études ont évalué les effets protecteurs rénaux de la NAC après chirurgie majeures, que les patients soient insuffisants rénaux ou non. Quel que soit le type d'intervention, les résultats sont clairs et ne montrent aucun intérêt à cette molécule lorsque qu'il n'y a pas eu d'injection de produit de contraste iodé. Une méta-analyse récente confirme ces résultats (40). Ceci illustre bien le fait que le stress oxydant n'est pas un phénomène « générique » qui pourrait être traité par un antioxydant « générique ». Chaque situation est différente et nécessite une évaluation complète afin d'administrer éventuellement le produit le plus adapté. L'administration d'albumine a été évaluée dans le SDRA et le sepsis (25). Elle permet de rétablir la balance oxydant/antioxydant en restaurant le pool thiol mais n'a aucun effet sur la morbi-mortalité sur des effectifs faibles. Une étude de plus grande envergure est en cours dans le sepsis et apportera peut-être des résultats plus convaincants (41).

Les effets antioxydants de certaines vitamines sont connus depuis très longtemps. Une étude montre que la supplémentation en vitamines C et E permet de diminuer significativement la mortalité (45,7 *vs* 67,5 %) sur un collectif de patients de réanimation (42). Ces résultats encourageants sont à prendre avec précaution. En effet, le groupe contrôle avait reçu des apports vitaminiques très inférieurs à ce qui est recommandé habituellement (50 mg de vitamine C et 10 UI de vitamine E). Plus qu'un bénéfice à supplémenter en vitamines antioxydantes, ce travail souligne plutôt les effets délétères d'une carence entraînant une surmortalité. En revanche, sur une population de patients traumatisés, l'administration de fortes doses d'antioxydants diminue la durée de séjour en réanimation, à l'hôpital, ainsi que la mortalité. Il semble que, dans cette population particulière, le bénéfice soit encore plus important pour les patients les plus graves (43, 44).

De même, l'utilisation de propofol durant une chirurgie avec utilisation de garrot pneumatique modère le stress oxydant lors du dégonflage de celui-ci (45). Cependant, la traduction de ces effets biologiques en clinique est encore inconnue.

Un moyen instrumental de diminuer le stress oxydant est le préconditionnement ischémique. Il consiste en la réalisation d'une ou plusieurs périodes d'ischémie courte avant une ischémie plus soutenue. Une des effets bénéfiques du préconditionnement est de diminuer le stress oxydant à la reperfusion (46). Après la première description sur le myocarde de chien (47), la chirurgie cardiaque a été le cadre principal de son application clinique. À ce jour, plusieurs études démontrent un bénéfice clinique à l'utilisation de cette méthode. Elle permet d'améliorer la fonction contractile postopératoire, de diminuer les troubles du rythme ainsi que la lyse cellulaire (48, 49). Il est aussi possible d'induire un préconditionnement à distance. Récemment, il a été montré que l'application de trois cycles d'ischémie reperfusion sur un bras réduisait les valeurs de troponine en postopératoire de chirurgie cardiaque (50). Les effets bénéfiques du préconditionnement ischémique peuvent être reproduits par l'utilisation de certaines molécules comme les halogénés. Ce préconditionnement pharmacologique semble aussi efficace que celui induit par l'ischémie (51).

## Conclusions

L'oxygène est un poison violent indispensable à la vie. Il consume l'homme tout au long de son existence. De nombreuses défenses physiologiques permettent de contenir ce « feu » en maintenant un équilibre subtil. Lorsque cette balance est déséquilibrée par certaines situations pathologiques survient un stress oxydant. Cependant, la compréhension de tous les mécanismes impliqués est encore très incomplète. Les espèces réactives de l'oxygène ont aussi des effets physiologiques essentiels. Si, dans certains cas, la modulation du stress oxydant est bénéfique, dans d'autres elle est sans effets voire pourrait être néfaste. Même si elles peuvent paraître prometteuses, de nombreuses questions

entourent les thérapeutiques antioxydantes sur le moment où les débiter, la durée du traitement, la posologie et le type à utiliser.

## Références

1. Favier A (2006) Stress oxydant et pathologie humaine. *Ann Pharm Fr* 64: 390-6
2. Kohen R, Nyska A (2002) Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 30: 620-50
3. Droge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82: 47-95
4. Levraut J, Iwase H, Shao ZH, Vanden Hoek TL, Schumacker PT (2003) Cell death during ischemia: relationship to mitochondrial depolarization and ROS generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: 549-58
5. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M (1998) A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 38: 291-300
6. Vanden Hoek TL (2002) Preconditioning and postresuscitation injury. *Crit Care Med* 30: S172-5
7. Dahlgren C, Karlsson A (1999) Respiratory burst in human neutrophils. *J Immunol Methods* 232: 3-14
8. Lebuffe G, Schumacker PT, Shao ZH, Anderson T, Iwase H, Vanden Hoek TL (2003) ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H299-308
9. Halliwell B, Gutteridge JM (1988) Free radicals and antioxidants protection: mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol* 7: 7-13
10. Fridovich I (1995) Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 64: 97-112
11. Richier S, Merle PL, Furla P, Pigozzi D, Sola F, Allemand D (2003) Characterization of superoxide dismutases in anoxia- and hyperoxia-tolerant symbiotic cnidarians. *Biochim Biophys Acta* 1621: 84-91
12. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS (1998) Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension* 32: 59-64
13. Kirkman HN, Rolfo M, Ferraris AM, Gaetani GF (1999) Mechanisms of protection of catalase by NADPH. Kinetics and stoichiometry. *J Biol Chem* 274: 13908-14
14. Giacco F, Brownlee M (2010) Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 107: 1058-70
15. Briones AM, Touyz RM (2010) Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 12: 135-42
16. Khaper N, Bryan S, Dhingra S *et al.* (2010) Targeting the vicious inflammation-oxidative stress cycle for the management of heart failure. *Antioxid Redox Signal* 13: 1033-49
17. Romano AD, Serviddio G, de Matthaeis A, Bellanti F, Vendemiale G (2010) Oxidative stress and aging. *J Nephrol* 23: S29-36
18. Laplace C, Huet O, Vicaut E, Ract C, Martin L, Benhamou D, Duranteau J (2005) Endothelial oxidative stress induced by serum from patients with severe trauma hemorrhage. *Intensive Care Med* 31: 1174-80
19. Huet O, Obata R, Aubron C *et al.* (2007) Plasma-induced endothelial oxidative stress is related to the severity of septic shock. *Crit Care Med* 35: 821-6
20. Fläring UB, Rooyackers OE, Hebert C, Bratel T, Hammarqvist F, Wernerman J (2005) Temporal changes in whole-blood and plasma glutathione in ICU patients with multiple organ failure. *Intensive Care Med* 31: 1072-8



21. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H (2003) Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 31: 1048-52
22. Carpenter CT, Price PV, Christman BW (1998) Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 114: 1653-9
23. Quinlan GJ, Lamb NJ, Evans TW, Gutteridge JM (1996) Plasma fatty acid changes and increased lipid peroxidation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 24: 241-6
24. Lamb NJ, Quinlan GJ, Westerman ST, Gutteridge JM, Evans TW (1999) Nitration of proteins in bronchoalveolar lavage fluid from patients with acute respiratory distress syndrome receiving inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1031-4
25. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW (2004) Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 32: 755-9
26. Asano T (1999) Oxyhemoglobin as the principal cause of cerebral vasospasm: a holistic view of its actions. *Crit Rev Neurosurg* 24: 303-18
27. Polidori MC, Mecocci P, Frei B (2001) Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. *Stroke* 32: 898-902
28. Gaetani P, Pasqualin A, Rodríguez y Baena R, Borasio E, Marzatico F (1998) Oxidative stress in the human brain after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 89: 748-54
29. Déroche D, Orban JC, Garrel C, Ferrari P, Levraut J, Ichai C (2009) Evaluation du stress oxydant après cardiaque extra-hospitalier traité par hypothermie. *Ann Fr Anesth Réanim* 28: S170
30. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI *et al.*; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators (2010) Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 303: 2165-71
31. Mathru M, Dries DJ, Barnes L, Tonino P, Sukhani R, Rooney MW (1996) Tourniquet-induced exsanguination in patients requiring lower limb surgery. An ischemia-reperfusion model of oxidant and antioxidant metabolism. *Anesthesiology* 84: 14-22
32. Kretschmar M, Klein U, Palutke M, Schirrmeister W (1996) Reduction of ischemia-reperfusion syndrome after abdominal aortic aneurysmectomy by N-acetylcysteine but not mannitol. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 657-64
33. Basu S, Meisert I, Eggensperger E, Krieger E, Krenn CG (2007) Time course and attenuation of ischaemia-reperfusion induced oxidative injury by propofol in human renal transplantation. *Redox Rep* 12: 195-202
34. Biernacki M, Bigda J, Jankowski K, Wozniak M, Sledziński Z (2002) Increased serum levels of markers of oxidative stress during kidney transplantation. *Transplant Proc* 34: 544-5
35. Hassan L, Bueno P, Ferrón-Celma I *et al.* (2005) Time course of antioxidant enzyme activities in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 37: 3932-5
36. Emet S, Memis D, Pamukçu Z (2004) The influence of N-acetyl-L-cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis. *Crit Care* 8: 172-9
37. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent JL, Huyghens L (1998) Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 113: 1616-24
38. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Moraldi E, Cantini Q, Novelli G (2000) The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1907-11
39. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W (2000) Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343: 180-4



40. Ho KM, Morgan DJ (2009) Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *Am J Kidney Dis* 53: 33-40
41. <http://earss.fr>
42. Crimi E, Liguori A, Condorelli M *et al.* (2004) The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 99: 857-63
43. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ *et al.* (2002) Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 236: 814-22
44. Collier BR, Giladi A, Dossett LA, Dyer L, Fleming SB, Cotton BA (2008) Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 3: 384-8
45. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF (2002) Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 94: 1617-20
46. Vanden Hoek T, Becker LB, Shao ZH, Li CQ, Schumacker PT (2000) Preconditioning in cardiomyocytes protects by attenuating oxidant stress at reperfusion. *Circ Res* 86: 541-8
47. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74: 1124-36
48. Wu ZK, Tarkka MR, Pehkonen E, Kaukinen L, Honkonen EL, Kaukinen S (2000) Ischaemic preconditioning has a beneficial effect on left ventricular haemodynamic function after a coronary artery biopass grafting operation. *Scand Cardiovasc J* 34: 247-53
49. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Tarkka MR (2002) Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 106: 3091-6
50. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V *et al.* (2007) Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 370: 575-9
51. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC (2002) Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 97: 4-14

# Métabolisme énergétique : de l'organisme à la cellule

H. Quintard, E. Fontaine, C. Ichai et X. Leverve<sup>†</sup>

## Introduction

La survie de notre organisme repose sur un ensemble de réactions nécessitant une consommation continue d'énergie. Pour couvrir ces besoins, nous devons puiser dans notre environnement des nutriments que nous allons transformer en source d'énergie. L'objet de ce chapitre est de décrire l'ensemble des réactions qui conduisent à la transformation et à l'utilisation de cette énergie.

## Métabolisme énergétique de l'organisme

L'ensemble de la dépense énergétique de notre organisme repose sur trois postes principaux : le métabolisme de repos, la thermogenèse alimentaire, la thermorégulation et l'exercice musculaire.

### Métabolisme de repos

Ce poste représente environ 60 % de la dépense énergétique des 24 heures. Il correspond à l'énergie nécessaire pour le fonctionnement de base de notre organisme en conditions stables (à jeun, au repos, à température neutre). Pour simplifier, le métabolisme de repos correspond à l'ensemble des mécanismes responsables du maintien de l'homéostasie cellulaire (tableau I). La dépense énergétique par gramme de tissu variant en fonction du type cellulaire, on comprend pourquoi le métabolisme de repos dépend en grande partie de la masse maigre. En pratique, la masse maigre est le poids de l'individu moins le poids de la graisse, de l'os et de l'eau extracellulaire. La principale composante

(en poids) de la masse maigre étant le tissu musculaire squelettique, il est aisé de comprendre pourquoi le métabolisme de repos varie avec l'âge (qui s'accompagne d'une perte progressive du tissu musculaire squelettique) et le sexe (à poids équivalent, l'homme a plus de masse maigre que la femme). Le reste de cette variabilité est en grande partie d'origine génétique. En effet, des études génétiques et familiales ont confirmé la dépendance génétique du métabolisme de base, c'est-à-dire la variation du métabolisme par gramme de tissu.

**Tableau I** – Dépense énergétique et puissance développée au repos, dans différentes situations physiologiques et pathologiques chez un adulte jeune de 70 kg.

| Situation           | Dépense totale et durée | Puissance (watts)               |
|---------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Métabolisme de base | 1 600-1 800 kcal/jour   | 75-85 W                         |
| Dépense quotidienne | 2 300-2 500 kcal/jour   | 110-120 W                       |
| Exposition au froid | 370 kcal/3 heures       | en moyenne 150 W<br>pic à 350 W |
| Polytraumatisé      | 1 900-2 200 kcal/jour   | 90-100 W                        |
| Infection grave     | 2 100-2 700 kcal/jour   | 100-130 W                       |
| Grand brûlé         | 2 500-3 600 kcal/jour   | 120-170 W                       |
| Haltérophilie       | 2 à 5 kcal en 0,88 s    | 8 000 à 25 000 W                |
| 100 mètres          | 12 kcal en 10 s         | 5 000 W                         |
| 5 000 mètres        | 375 kcal en 13 min      | 2 000 W                         |
| Marathon            | 3 200 kcal en 2 h 10    | 1 700 W                         |
| Triathlon           | 10 000 kcal en 8 heures | 1 400 W                         |
| Tour de France      | 200 Mcal en 23 jours    | 415 W                           |

Le métabolisme de repos est aussi directement affecté par la surface cutanée qui, elle-même, dépend du poids et de la taille de l'individu. Ceci s'explique aisément par le fait que les pertes de chaleur de l'organisme sont directement proportionnelles à la surface cutanée, lieu d'échange avec le milieu extérieur.

L'évaluation de la masse maigre et de la surface cutanée n'est pas toujours aisée en pratique, et les équations de prédiction de la dépense de repos prennent donc en compte le poids (P), la taille (T), le sexe et l'âge (A) des individus. Les classiques équations de Harris et Benedict, définissent donc le métabolisme basal (MB) selon les formules suivantes :

- femmes :  $MB = 2,741 + 0,0402P + 0,711T - 0,0197A$  ;
- hommes :  $MB = 0,276 + 0,0573P + 2,073T - 0,0285A$  ;

avec P = poids en kg, T = taille en m et A = âge en année

Si les liens entre composition corporelle et métabolisme de repos sont bien établis, le métabolisme de repos est en outre affecté par le statut thyroïdien : il est augmenté en cas d'hyperthyroïdie et diminué en cas d'hypothyroïdie.

### Thermogenèse alimentaire

Les processus de digestion, de stockage et d'utilisation des nutriments correspondent à des activités biochimiques qui ont leur propre coût. À titre d'exemple, la transformation du glucose en glycogène ou en lipide coûte

respectivement 6 et 23 % de l'énergie contenue dans le glucose. La synthèse des triglycérides à partir des acides gras libres coûte 2 % de l'énergie contenue dans les lipides. La synthèse protéique représente 26 % de l'énergie contenue dans les acides aminés. Ce travail métabolique est responsable de l'augmentation de la dépense énergétique observée après un repas et connue sous le nom de thermogénèse induite par l'alimentation.

## Thermorégulation

Contrairement aux reptiles dont la température corporelle varie, les mammifères sont des animaux homéothermes. Cette faculté de conserver une température constante a un coût énergétique important. Si un crocodile se contente d'un poulet par semaine, témoignant d'un métabolisme énergétique particulièrement économe, son activité dépend de la température extérieure, ce qui limite son espace de liberté ; les mammifères sont capables d'une très grande adaptabilité, au prix d'un coût énergétique correspondant à la thermorégulation. Autrement dit, garder une température normale dans des extérieurs variables a un coût, tant pour ce qui est de se réchauffer (le frisson) que de se refroidir (la transpiration).

## Exercice musculaire

C'est la part la plus variable du métabolisme énergétique d'un individu (tableau I). Elle dépend directement de l'activité physique et donc du mode de vie. Son acteur principal est bien sûr le tissu musculaire. On décrit des dépenses énergétiques pouvant atteindre 10 000 kcal en 8 heures pour des épreuves sportives telles que des triathlons longues distances. Il est donc possible de consommer beaucoup d'énergie mais il faut faire beaucoup de sport. À titre d'exemple, on estime qu'un jogging de 5 km ne correspond qu'à un surcoût de 375 kcal.

## Facteurs influençant le métabolisme énergétique

La dépense énergétique quotidienne est donc physiologiquement la somme du métabolisme de repos + la dépense liée à l'activité physique + la dépense liée à la thermorégulation + la dépense liée à la digestion et au stockage des nutriments. On comprend donc pourquoi cette dépense quotidienne peut être grandement bouleversée en cas de pathologie (tableau I). Le métabolisme de repos qui correspond au maintien de l'homéostasie cellulaire est modifié directement par l'agression et indirectement par la réponse neuro-hormonale qui, toutes deux, affectent l'homéostasie cellulaire. On s'attend donc à ce que la dépense énergétique totale augmente chez un patient agressé, mais

ceci est pondéré en pratique clinique par le fait que son activité physique est minimalisée par les traitements (malade intubé, sédaté et parfois curarisé) et que la thermorégulation est généralement atténuée par les conditions d'hospitalisation (température des hôpitaux en zone neutre) et par la prise en charge souvent efficace de l'hyperthermie. Ainsi, s'il est possible d'observer dans certains cas (polytraumatisme ou brûlure), une augmentation parfois importante de la dépense énergétique quotidienne, ceci n'est pas une règle générale, ce qui dans la pratique complique grandement l'évaluation des besoins nutritionnels d'un malade agressé.

À côté de ces variations rapides de la dépense énergétique, d'autres modifications plus lentes, liées à des modifications de la composition corporelle, peuvent entraîner une modification apparente du métabolisme énergétique qu'il convient d'interpréter avec discernement. En effet, les différents organes ne sont pas tous équivalents en termes de dépense énergétique par gramme de tissu. Le cerveau, le cœur, le foie et les reins, qui représentent environ 5 % du poids d'un individu, consomment à eux seuls, plus de 50 % de la dépense énergétique au repos (fig. 1). À l'opposé sur l'échelle de l'activité métabolique par gramme de tissu, le tissu adipeux est très faiblement consommateur d'énergie. Ainsi, le métabolisme d'un individu dépend de sa composition corporelle (pourcentage

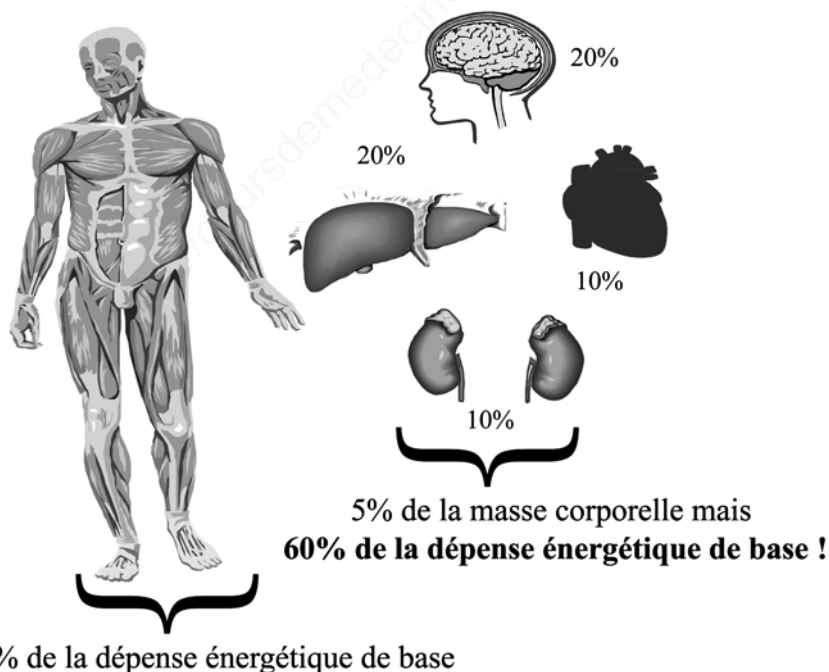


**Fig. 1** – Répartition de la dépense énergétique de base par les différents organes. Alors que le cerveau, le cœur, le foie et les reins ne représentent que 5 % de la masse totale de l'organisme, ces organes consomment à eux seuls près de 60 % de la dépense énergétique de base. La masse musculaire bien plus importante ne consomme que 20 % de la dépense énergétique de base.

de masse maigre) et de l'importance respective des tissus hautement métaboliques dans la masse maigre. À titre d'exemple, un individu très maigre a peu de masse grasse et peu de muscles, mais a généralement un cerveau, un foie, un cœur et des reins de tailles normales. Exprimé en kcal/unité de masse, cet individu a un métabolisme énergétique supérieur à un individu normal, sans pour autant que ceci soit lié à une augmentation réelle du travail métabolique de chaque tissu.

## Métabolisme énergétique au niveau cellulaire

### Notions de base

Les glucides, lipides et protéines ont un pouvoir calorique, c'est-à-dire que l'énergie contenue dans ces molécules est utilisable par la cellule. Cette énergie correspond, en première approximation, à l'énergie redox « contenue » dans les atomes d'hydrogène de ces molécules. Au cours des réactions biochimiques dont l'ensemble constitue le catabolisme, ces nutriments sont peu à peu découpés en molécules de plus en plus petites. Ceci a pour effet de libérer les atomes d'hydrogène et de fournir des déchets ( $\text{CO}_2$ , urée, ammoniacque, etc.). Le catabolisme comprend trois grandes étapes (fig. 2).

- Dans le premier groupe de réactions, les grosses molécules sont décomposées en leurs sous-unités constitutives, les protéines en acides aminés, les polysaccharides en glucides simples, les lipides en acides gras et glycérol. Ces réactions correspondent à la digestion et elles se produisent principalement en dehors de la cellule par l'action d'enzymes excrétées dans la lumière intestinale.
- Après avoir pénétré dans les cellules, ces nutriments sont, dans un second temps, dégradés grâce à des voies métaboliques spécifiques : glycolyse, bêta-oxydation, désamination des acides aminés. La libération d'énergie réalisée au cours de ces réactions ne conduit pas directement à la synthèse d'ATP sauf dans la glycolyse. Le principal résultat de cette deuxième partie du catabolisme correspond à la synthèse d'acétyl-CoA.
- Le troisième groupe de réactions est constitué par le cycle de Krebs et correspond à une séquence au cours de laquelle l'acétyl-CoA est totalement dégradé en  $\text{CO}_2$  et hydrogène. Le  $\text{CO}_2$ , qui est la forme thermodynamiquement la plus stable du carbone, est éliminé de l'organisme soit seul, soit avec de l'ammoniac (grâce à l'uréogénèse). L'hydrogène libéré au cours de ces différentes étapes n'est pas directement libéré en solution, mais il est pris en charge par des transporteurs nucléotidiques spécifiques : le  $\text{NAD}^+$  qui se réduit en  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (noté simplement  $\text{NADH}$ ), ou le  $\text{FAD}$  qui se réduit en  $\text{FADH}_2$ .

L'énergie contenue dans les atomes d'hydrogène est libérée puis utilisée pour la synthèse d'ATP dans un organite intracellulaire spécialisé : la mitochondrie (fig. 3). Cette réaction appelée oxydation phosphorylante correspond à un

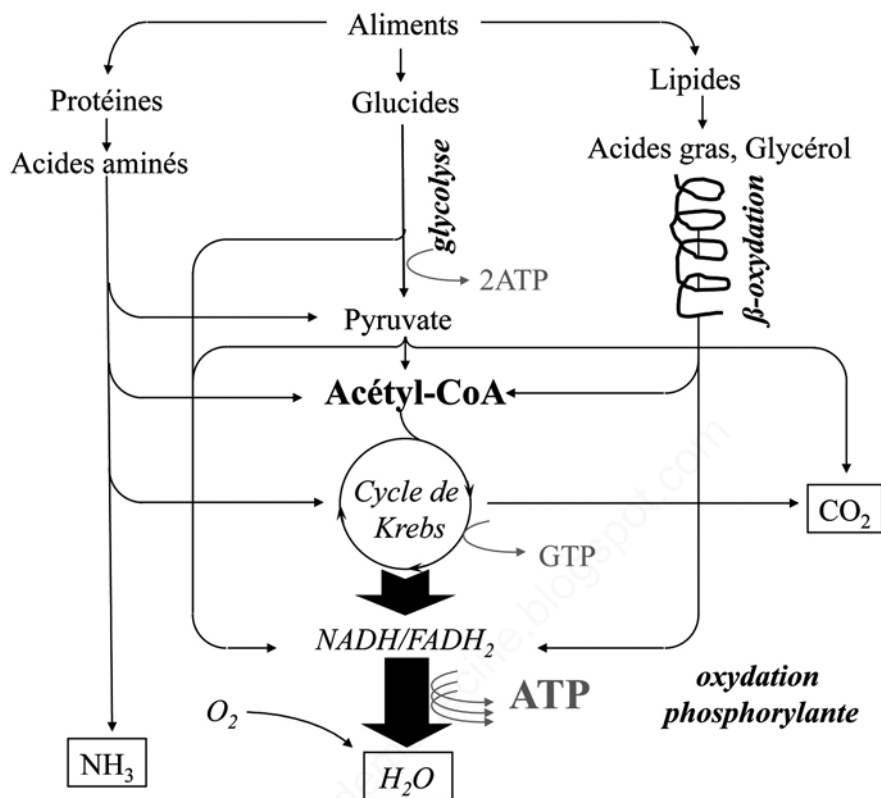


**Fig. 2** – Transformation des aliments en nutriments destinés à la production d'ATP. Les acides gras sont métabolisés par la bêta-oxydation, les glucides par la glycolyse et les acides aminés par désamination. Le pyruvate est un intermédiaire métabolique commun aux glucides et acides aminés. L'acétylCoA est le métabolite commun de tous ces nutriments, métabolite qui va pénétrer dans la mitochondrie pour rejoindre le cycle de Krebs. Ce dernier permet la fourniture d'équivalents réduits (NADH, FADH<sub>2</sub>), carburants indispensables au fonctionnement de la chaîne respiratoire et à la production finale d'ATP par l'oxydation phosphorylante réalisée dans la mitochondrie. Les produits finaux de dégradation sont de l'eau et du CO<sub>2</sub>, ainsi que de l'ammoniac issu des acides aminés.

ensemble de réactions biochimiques nécessitant deux complexes enzymatiques et la membrane mitochondriale interne. Cette membrane délimite deux compartiments : l'intérieur (matrice) et l'extérieur (cytosol) de la mitochondrie. Les deux complexes enzymatiques enchâssés dans cette membrane sont (fig. 4) :

- la chaîne respiratoire, qui libère l'énergie de l'hydrogène en consommant de l'oxygène ;
- l'ATP synthase, qui utilise cette énergie pour synthétiser de l'ATP à partir d'ADP et de Pi.

L'activité de ces deux complexes enzymatiques est couplée à un transport de protons à travers la membrane. L'énergie libérée lors de la combustion de l'hydrogène avec l'oxygène est utilisée par la chaîne respiratoire pour expulser

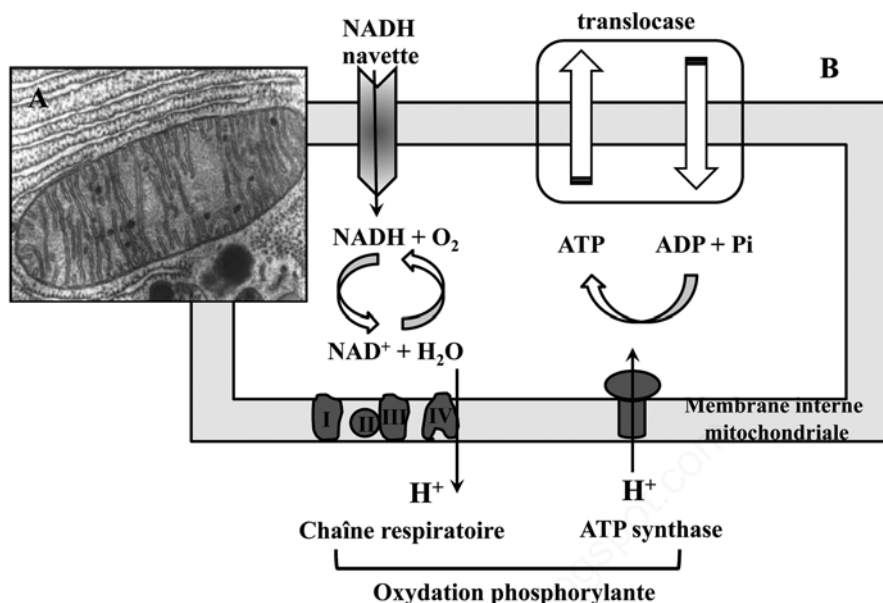
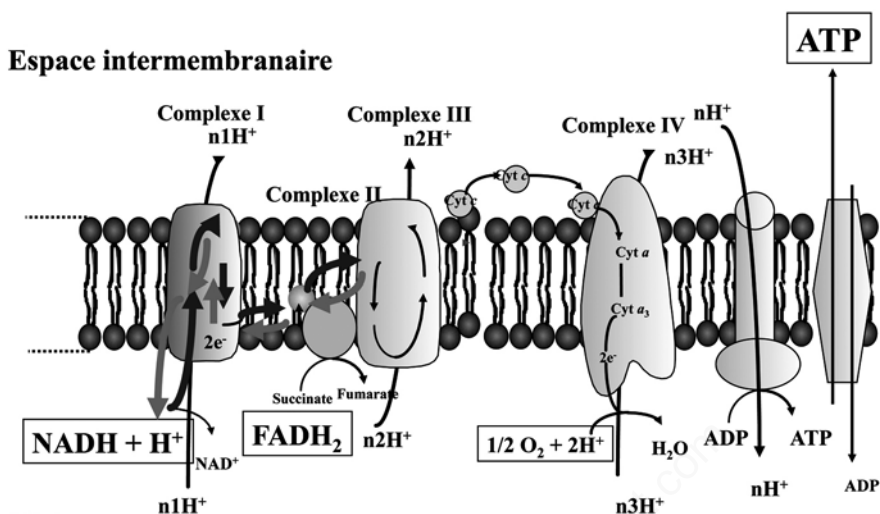


**Fig. 3** – Synthèse d'ATP et utilisation d'oxygène par la mitochondrie. **A.** Structure d'une mitochondrie en microscopie électronique. La mitochondrie possède une double membrane externe et interne de grande surface. Cette membrane externe est imperméable aux protons et requiert des systèmes de navettes pour être traversée. **B.** Les équivalents réduits (NADH représenté sur le schéma) traverse la membrane interne et pénètre dans la matrice mitochondriale grâce à un système de navette. Ils représentent le substrat de la chaîne respiratoire qui fonctionne en présence d'oxygène pour produire un gradient de proton. La réentrée de protons va libérer l'énergie contenue nécessaire à la synthèse d'ATP par l'ATP synthase. L'ATP sort alors de la mitochondrie grâce à un transporteur qui est la translocase.

des protons de la matrice vers le cytosol, conduisant à la création, de part et d'autre de la membrane, d'un gradient de concentration en protons. De même que l'eau contenue dans un barrage constitue une forme d'énergie pouvant être transformée en électricité, ce gradient de concentration est une force (un potentiel) poussant les protons à réentrer dans la mitochondrie. Comme la membrane est grandement imperméable aux protons, ils empruntent le canal à protons de l'ATP synthase et l'énergie qu'ils libèrent alors est utilisée pour la synthèse d'ATP. Cette suite de réactions paraît complexe, mais il y a un intérêt et une conséquence de passer par l'intermédiaire d'un gradient de protons. L'intérêt est que le gradient de proton peut être utilisé pour d'autres réactions que celles catalysées par l'ATP synthase. La conséquence est que plus les autres réactions augmentent en proportion, plus le rendement de l'oxydation phosphorylante (le nombre de molécule d'ATP synthétisé par nombre de molécule d'oxygène consommé) diminue. Outre qu'une part variable du gradient est utilisée pour la synthèse d'ATP, la quantité de gradient fabriqué par oxygène consommé est, elle aussi, variable. Ceci est notamment dû au fait que le NADH et le FADH<sub>2</sub> ne sont pas identiques et n'entrent pas au même niveau dans la chaîne





### Matrice

**Fig. 4** – L'oxydation phosphorylante mitochondriale. L'oxydation phosphorylante fait intervenir deux complexes enzymatiques. Le premier constitue la chaîne respiratoire qui est constituée de quatre complexes. La fonction successive de chacun de ces complexes est d'engendrer un gradient de protons. Le complexe I utilise le NADH, alors que le  $FADH_2$  entre directement au niveau du complexe II. Le passage successif dans le complexe III et IV est commun aux deux équivalents réduits qu'ils proviennent du complexe I ou II. Le 2<sup>e</sup> complexe enzymatique est celui de l'ATP synthase dont l'énergie est fournie par la réentrée des protons dans la matrice pour synthétiser l'ATP, qui sortira finalement de la mitochondrie grâce à un transporteur.

*cyta*: cytochrome A; *cytc*: cytochrome C

respiratoire. Sans entrer dans les détails, il faut retenir que par unité d'oxygène consommé, le NADH fait plus de gradient que le  $FADH_2$ . Loin d'être anecdotique, ce phénomène explique la différence énergétique fondamentale qu'il y a entre les glucides et les lipides. En effet, le métabolisme complet des glucides (glycolyse plus cycle de Krebs) et des lipides (bêta-oxydation plus cycle de Krebs) libère proportionnellement plus de NADH pour les glucides que pour les lipides. Ceci explique pourquoi, par volume d'oxygène consommé, les glucides sont plus énergétiques que les lipides (tableau II). Autrement dit, si on peut dans une certaine mesure relier une consommation d'oxygène à une consommation de calories (en tenant compte de la proportion de lipides et de glucides consommés), on ne peut jamais relier une consommation d'oxygène à une production d'ATP.

En dehors de la production mitochondriale d'ATP, la production d'ATP extramitochondriale (environ 5 %) joue un rôle qualitatif important. En effet, au sein de la cellule, du fait des phénomènes de compartimentation et de retard à la diffusion certaines activités enzymatiques dépendent principalement de cet ATP. La formation extramitochondriale d'ATP est classiquement qualifiée d'anaérobie, et on distingue la production anaérobie lactique (glycolyse) et alactique (adénylate kinase et créatine kinase). La première voie métabolique

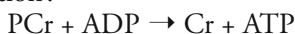
énergétique *anaérobie alactique* est la réaction :  $\text{ADP} + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ , qui est catalysée par l'adénylate kinase (myokinase dans le muscle). Cette réaction est sans doute de peu d'importance au plan quantitatif. En effet, si le renouvellement de l'ATP est très élevé (on estime qu'un homme consomme son propre poids d'ATP par jour), la masse totale de nucléotides est très faible (quelques centaines de grammes). Aussi, la production d'ATP par cette réaction ne peut pas avoir une grande ampleur. En situation de demande énergétique élevée, l'AMP ainsi formé active certaines voies métaboliques énergétiques comme la glycolyse (l'AMP active la phosphofructokinase).

**Tableau II** – Les différents rendements énergétiques obtenus avec les différents substrats.

L'organisme consomme en quantité (grammes) moins de lipides que de glucides, alors que la production énergétique en kcal est quantitativement plus importante avec les lipides. Quantitativement, le glucose a un rendement énergétique moindre que les lipides (3,87 *vs* 9,69 kcal/g). Néanmoins, du fait d'une production préférentielle de NADH (par rapport au  $\text{FADH}_2$ ), le rendement énergétique rapporté à la consommation en  $\text{O}_2$  est plus élevé avec le glucose qu'avec les lipides (5,19 *vs* 4,81 kcal/L). Ainsi, les lipides constituent une forme majeure de stockage, jouant un rôle majeur dans la production énergétique basale. En revanche, le glucose en quantité bien moindre constitue le substrat de choix dans les situations de dysoxie car plus rentable sur le plan du rapport production d'énergie/gramme d'oxygène consommé.

|                                     | Glucose                                   | Lipides (acide palmitique) | Protéines |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|-----------|
| Masse molaire (g)                   | 180                                       | 256                        | 2 257,4   |
| Consommation énergétique (Kcal/j)   | 700 (soit 175 g dont 80 % par le cerveau) | 860 (soit 100 g)           |           |
| $\text{O}_2$ consommé (L/g)         | 0,747                                     | 2,01                       | 1,05      |
| $\text{CO}_2$ consommé (L/g)        | 0,747                                     | 1,4                        | 0,86      |
| Quotient respiratoire               | 1                                         | 0,7                        | 0,83      |
| NADH produit (mole/mole)            | 10                                        | 30                         |           |
| $\text{FADH}_2$ produit (mole/mole) | 2                                         | 15                         |           |
| Quotient redox                      | 0,2                                       | 0,5                        |           |
| Potentiel énergétique (Kcal/g)      | 3,87                                      | 9,69                       | 4,70      |
| Potentiel énergétique (Kcal/mole)   | 456                                       | 1 548                      | 450       |
| Équivalent énergétique :            |                                           |                            |           |
| – de l' $\text{O}_2$ (Kcal/L)       | 5,19                                      | 4,81                       | 4,50      |
| – du $\text{CO}_2$ (Kcal/L)         | 5,19                                      | 6,92                       | 5,44      |

À l'exception du foie, la plupart des tissus possèdent un autre composé « riche en énergie » : la phosphocréatine (PCr). Il s'agit de la forme phosphorylée de la créatine (Cr) selon la réaction :



La PCr est une réserve d'énergie permettant de tamponner des variations importantes et brutales de la consommation d'ATP (par exemple au cours de l'initiation de l'effort), mais son rôle complet n'est pas encore élucidé. La masse de PCr est faible par rapport à la masse d'ATP qui peut être libérée à partir de

la glycolyse. On pense actuellement que le couple PCr/Cr sert en fait à canaliser la diffusion de l'énergie à l'intérieur de la cellule. En effet, la possibilité qu'a la liaison phosphate, riche en énergie, de passer de la PCr à l'ATP, puis de l'ATP à la PCr, et ceci avec peu de perte de chaleur, permet d'envisager que le couple PCr/Cr puisse guider les flux d'énergie dans la cellule entre sites de production et sites de consommation. Autrement dit, l'énergie serait transportée préférentiellement par un maillage enzymatique de créatine kinase qui, de fait, ne transporte pas directement de l'ATP mais une liaison riche en phosphate. Ce type de canalisation métabolique permettrait une diffusion plus rapide et plus orientée dans l'espace que la simple diffusion de l'ATP dans le cytosol.

*Le métabolisme énergétique anaérobie lactique* repose sur la glycolyse qui se déroule dans le cytosol et transforme une molécule de glucose (six atomes de carbone) en deux molécules de lactate (trois atomes de carbone). Elle libère seulement environ 7 % de l'énergie contenue dans la molécule de glucose en produisant, *in fine*, deux molécules d'ATP par molécule de glucose, et ceci sans utiliser d'oxygène. Cette source d'énergie est la seule possible pour les hématies, qui sont dépourvues de mitochondries. D'un point de vue quantitatif, ce métabolisme n'est pas négligeable à l'échelle de l'organisme dans son ensemble, si l'on considère que les hématies représentent un « organe » anaérobie de 2,5 kg environ. Certaines cellules de l'œil, qui doivent être transparentes, sont également dépourvues de mitochondries et possèdent aussi un métabolisme strictement anaérobie. Enfin, certaines cellules de la médulla rénale ont également un métabolisme énergétique principalement anaérobie. Dans d'autres situations et d'autres tissus, la glycolyse intervient comme source complémentaire d'ATP. C'est le cas, par exemple, du tissu musculaire à la phase initiale du mouvement et au cours des exercices intenses. De plus, différents résultats expérimentaux incitent à penser que, du fait de la compartimentation cellulaire, l'ATP fourni par la glycolyse (extramitochondrial) et celui fourni par l'oxydation phosphorylante (mitochondrial) pourraient jouer des rôles distincts. Ainsi, dans le myocarde par exemple, il semble que l'énergie nécessaire à la contraction est préférentiellement fournie par l'ATP d'origine mitochondriale, alors que l'énergie nécessaire à l'entretien du potentiel de membrane est préférentiellement fournie par l'ATP d'origine glycolytique. Au cours de situations pathologiques particulières telles que hypoxie chronique, défaillance circulatoire, modifications métaboliques liées à la croissance tumorale ou aux agressions diverses (infectieuses, traumatiques, inflammatoires, etc.), la proportion entre production glycolytique et mitochondriale d'ATP peut être modifiée. Dans le cas particulier de l'exercice intense et de courte durée, la consommation de glucose-6-phosphate par la glycolyse (qui peut dépasser 500 mmol/min) excède largement la vitesse d'entrée du glucose dans la cellule (environ 5 mmol/min). Le substrat de la glycolyse provient alors de façon quasi exclusive des réserves de glycogène de la cellule musculaire. Parallèlement à la synthèse d'ATP, la transformation de glucose (ou de glycogène) en pyruvate libère 4 atomes d'hydrogène. Ceux-ci sont récupérés par deux molécules de NAD<sup>+</sup>, ce qui aboutit à la formation de 2 NADH. La formation de lactate n'est

pas directement liée à la production d'énergie. Elle est cependant indispensable pour que la glycolyse se poursuive, puisque la réduction du pyruvate en lactate permet de régénérer du  $\text{NAD}^+$ , dont le pool est limité. Il devient de nouveau disponible pour accepter d'autres atomes d'hydrogène et donc pour poursuivre la production d'ATP par cette voie.

Dans la glycolyse en condition anaérobie, le pyruvate est l'accepteur final d'hydrogène (en se réduisant en lactate), alors qu'en condition aérobie les hydrogènes du NADH sont transférés à la chaîne respiratoire de la mitochondrie, et se combinent à l'oxygène pour former de l'eau. Dans le métabolisme oxydatif aérobie, le lactate ne s'accumule pas, l'accepteur final d'hydrogène étant l'oxygène. Un déficit de la phosphorylation oxydative (hypoxie ou ischémie) a ainsi pour conséquence non seulement une diminution de la production d'ATP mais aussi une accumulation d'hydrogène (soit sous forme de NADH, soit sous forme de lactate). Dans les organismes aérobies, comme l'homme, le lactate n'est pas excrété comme un déchet (si l'on excepte les faibles pertes urinaires ou sudorales), mais est utilisé comme un métabolite soit dans la gluconéogenèse, soit dans le cycle de Krebs. L'oxydation mitochondriale nécessite évidemment de l'oxygène. Quant à la gluconéogenèse, elle consomme 6 ATP par mole de glucose synthétisé, lesquels proviennent de l'oxydation phosphorylante. Par conséquent, si au sein d'une cellule donnée, un ATP peut être synthétisé de manière anaérobie, dans l'organisme entier aucun ATP n'est produit sans que de l'oxygène ne soit consommé, immédiatement ou de manière différée. Soulignons aussi, sur le plan pratique, qu'il n'y a pas de relation entre la concentration de lactate et son métabolisme (flux de lactate). Autrement dit, dans l'organisme entier, en dehors d'une situation d'accumulation de lactate, qui est transitoire et réversible, le métabolisme est, en dernière analyse, strictement aérobie. Lorsque la concentration de lactate est stable, quel qu'en soit le niveau, la production d'ATP anaérobie est nulle.

## Contrôle réciproque de la synthèse et de l'utilisation de l'ATP

Classiquement, on considère que la production d'ATP est sous la dépendance de son utilisation. La grande disproportion entre les réserves et la vitesse de renouvellement impose en effet une parfaite adéquation entre utilisation et synthèse, faute de quoi un déficit de synthèse, même modeste, peut être rapidement responsable d'un effondrement de l'ATP tissulaire. Dans cette conception, la consommation d'ATP se traduit par une réduction du potentiel phosphate, responsable d'une stimulation de la synthèse mitochondriale d'ATP. Celle-ci consomme le gradient de protons, qui est maintenu par une augmentation de la consommation d'oxygène. Ainsi, c'est la diminution de la concentration d'ATP qui stimulerait la respiration. Cette conception classique ne reflète pas toute la réalité. Il est des situations inverses où l'utilisation de l'ATP est influencée par sa synthèse. Ainsi, au cours de l'anoxie, la chute de la

concentration d'ATP est beaucoup moins marquée que l'on aurait pu le prévoir en tenant compte du pool et du renouvellement de l'ATP. Ceci indique qu'il existe une adaptation de l'utilisation de l'ATP aux capacités de production. De manière similaire, comme le suggèrent certains travaux récents, un « excès » d'ATP pourrait conduire à une augmentation de son utilisation en stimulant certaines voies métaboliques. Cette hypothèse a été proposée pour expliquer, en partie, la stimulation de la respiration cellulaire après addition d'acides gras. Ces deux conceptions sont complémentaires et expliquent la parfaite adéquation entre la production et la consommation d'ATP. La production augmente en fonction des besoins et en fonction de la disponibilité en substrats. La consommation d'ATP augmente avec sa disponibilité et inversement des « arbitrages métaboliques » (des économies) sont réalisés lorsque la disponibilité en ATP diminue.

## Utilisation de l'ATP : différents postes de dépense

À l'échelon cellulaire, il existe trois grands postes de dépense énergétique : les transports actifs, les phénomènes de synthèse et la contraction des fibres musculaires. On peut considérer que la vie, sous sa plus simple expression, commence avec la constitution d'une membrane limitant un milieu intérieur différent du milieu extérieur. Cette différence nécessite une activité de transport permettant de maintenir, en échange d'une consommation d'énergie, un gradient de concentration. Chez l'Homme, au repos, l'ensemble des phénomènes de transport utilisent, semble-t-il, 30 à 40 % de l'énergie produite. Ces chiffres soulignent l'importance de ces phénomènes de transport ioniques, ATP dépendants, qui sont responsables :

- du transport net de différentes molécules (par exemple cotransport des acides aminés) ;
- du maintien d'un potentiel de membrane responsable des phénomènes d'excitation (potentiel d'action) ;
- de la régulation de l'osmolarité et donc du volume et de l'intégrité cellulaire ;
- et enfin de signaux intracellulaires (variations rapides de la concentration intracellulaire de calcium par exemple).

La synthèse des différentes molécules utilisées par les cellules représente également un coût énergétique important. La consommation théorique d'ATP au cours de ces synthèses est connue : 6 ATP sont nécessaires pour une molécule de glucose synthétisée à partir de lactate, 4 ATP pour une molécule d'urée formée à partir d'ammoniaque et d'aspartate, 4 ATP par acide aminé incorporé dans une protéine, 1 ATP par élongation de deux carbones au cours de la lipogenèse, etc. En revanche, il est beaucoup plus difficile de connaître le coût réel en ATP de ces synthèses *in vivo*. Par exemple, la formation d'urée consomme l'équivalent de 4 ATP, mais fournit aussi 1 NADH (régénération de l'aspartate) utilisable pour la synthèse d'ATP. Inversement, le coût réel de la synthèse des protéines est supérieur aux 4 ATP par acide aminé incorporé, énoncés plus haut, car il faut prendre en compte le coût énergétique de toutes

les étapes en amont, telles que la synthèse des ARN. Enfin, la dégradation de certains constituants intracellulaires est un mécanisme coûteux. L'exemple le plus connu est celui des protéines dont la dégradation est ATP-dépendante. Cette consommation d'ATP s'effectue lors du marquage des protéines à dégrader (ubiquitine), ou de la confection des membranes des vacuoles (autophagie), du maintien de l'acidité des lysosomes et, plus généralement, des phénomènes de dégradation des constituants intravacuolaires. Le dernier poste de dépense d'ATP est représenté par la contraction des myofibrilles et ne s'observe que dans les cellules musculaires.

## Coût en ATP

Si le coût énergétique d'un ATP varie (voir plus haut), le coût en ATP pour une activité donnée peut lui aussi varier. C'est notamment le cas dans ce que l'on appelle communément les cycles futiles. Dans la néoglucogenèse à partir du lactate, l'équivalent de 2 ATP est consommé lors de la conversion du pyruvate en phosphoenolpyruvate (PEP). À partir du PEP, la néoglucogenèse peut se poursuivre jusqu'au glucose, mais il est aussi possible de revenir au pyruvate. Toutefois, cette réaction, catalysée par la pyruvate kinase, ne régénère que 1 ATP. Le cycle pyruvate-PEP-pyruvate est un cycle futile qui consomme 1 ATP à chaque tour. Plus ce cycle est actif, plus la fabrication de glucose est coûteuse en ATP. Cependant, le coût en ATP de ce cycle futile est le prix à payer pour une régulation rapide de la néoglucogenèse. En effet, il suffit d'interrompre le cycle en inhibant la pyruvate kinase pour augmenter immédiatement la production de glucose et ceci sans besoin supplémentaire en ATP. De fait, le glucagon, qui inhibe la pyruvate kinase, augmente fortement la néoglucogenèse avec une très faible augmentation de la respiration cellulaire. Cet exemple illustre le rôle essentiel joué par les cycles futiles dans l'ajustement fin et rapide de l'activité de nombreuses voies métaboliques. Les cycles futiles représentent une dépense énergétique indiscutable, mais que l'on ne sait pas encore évaluer de façon précise. Selon les situations et/ou les individus, cette dépense pourrait varier, ce qui aurait des conséquences sur la dépense énergétique et possiblement sur l'équilibre pondéral.

Dans le même ordre d'idée, le cycle de Cori (formation de lactate à partir du glucose dans les tissus périphériques – resynthèse de glucose à partir du lactate dans le foie) est coûteux en énergie, mais présente des avantages métaboliques. Un glucose conduit à la formation de 2 ATP en même temps que de deux molécules de lactate, la synthèse d'un glucose à partir de deux molécules de lactate coûte 6 ATP. Ainsi, pour délivrer 2 ATP à la périphérie, il en coûte 6 au niveau du foie. En revanche, si l'on considère maintenant les aspects qualitatifs et non seulement quantitatifs, la situation est tout autre : l'ATP produit à la périphérie est d'origine glycolytique, tandis que l'énergie utilisée par le foie pour son métabolisme provient très majoritairement de l'oxydation des acides gras. Ainsi, le cycle de Cori permet de fournir, *in fine*, de l'énergie provenant

des lipides à des tissus incapables de les métaboliser directement (hématies par exemple).

## Conclusion

Le métabolisme énergétique global de l'organisme est la résultante du métabolisme de base, de la thermorégulation et de l'exercice musculaire. Celui-ci est variable en fonction de l'âge, du sexe, de l'alimentation et de l'activité physique. Il est également rapidement et extrêmement modifié chez les patients en situation d'agression aiguë. Les aliments, en devenant des nutriments, représentent les éléments nécessaires à la fourniture cellulaire d'énergie sous forme d'ATP. Qu'ils soient d'origine glucidique, lipidique ou protéique, ils vont finalement aboutir à un métabolite commun qui est l'acétylCoA, substrat qui va intégrer le cycle de Krebs intramitochondrial. Ce cycle de Krebs va fournir les équivalents réduits nécessaires à l'oxydation phosphorylante qui ne peut fonctionner qu'en présence d'oxygène (métabolisme aérobie). Celle-ci débute par la création d'un gradient de protons engendré par les quatre complexes de la chaîne respiratoire. La réentrée des protons permet l'étape ultime de synthèse d'ATP par l'ATP synthase. L'ATP peut également être fournie (en quantité bien moindre) en métabolisme anaérobie extramitochondriale. L'ATP est l'énergie nécessaire à de nombreuses fonctions cellulaires et des différents organes.

## Références

1. Brown G (1992) Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *Biochem J* 284: 1-3
2. La Noue K, Schoolwerth A (1979) Metabolite transport in mitochondria. *Annu Rev Biochem* 48: 871-922
3. Lee Y, Lardy H (1965) Influence of thyroid hormones on L- $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenases and other dehydrogenases in various organs of the rat. *J Biol Chem* 240: 1427-36
4. Saks V, Favier R, Guzun R, Schlattner U, Wallimann T (2006) Molecular system bioenergetics: regulation of substrate supply in response to heart energy demands. *J Physiol* 577 (Pt3): 769-77
5. Leverve X, Fontaine E, Peronnet F. Métabolisme énergétique. *Encycl Méd Chir (Elsevier Paris). Endocrinologie-Nutrition*. 10-371-A-10, 1996, 12 p

## Remerciements

Nous tenons à remercier Xavier Leverve qui est à l'origine de ce texte et qui a inspiré toutes les figures.



# Ischémie-reperfusion, notions de préconditionnement et de post-conditionnement du myocarde

P. Chiari et V. Piriou

## Ischémie-reperfusion du myocarde

Le myocarde est un organe qui requiert un apport énergétique important pour assurer sa fonction contractile. Ses réserves énergétiques étant faibles, il est dépendant des apports sanguins. L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde.

### Facteurs déterminants de l'ischémie

L'ischémie est un processus dynamique qui dépend de la durée de l'ischémie, de la taille de la zone à risque et du degré de réduction du débit sanguin myocardique.

La *durée de l'ischémie* est un déterminant majeur. On distingue classiquement une première phase d'ischémie réversible débutant dans les secondes qui suivent le début du processus. Le myocarde, qui classiquement s'épaissit et se raccourcit lors de la systole, subit un amincissement et une dilatation passive. Il y a diminution des amas de glycogène intracellulaires et développement d'un œdème cellulaire. En cas de reperfusion précoce, les cellules retrouvent alors un métabolisme et une fonction normale dans les heures ou les jours qui suivent. Si l'ischémie perdure, des lésions irréversibles apparaissent. Le sous-endocarde, qui est la région la plus sensible et reçoit le moins de perfusion collatérale, est le premier à souffrir. La nécrose s'étend progressivement de l'endocarde vers l'épicarde selon un phénomène dit de « wavefront ».



La *taille de la zone à risque*, qui correspond au territoire dont la vascularisation dépend de l'artère coronaire occluse, est un autre paramètre fondamental. Plus cette zone est large, c'est-à-dire plus l'occlusion coronaire est proximale, plus les lésions sont étendues.

Le *débit collatéral* est le débit sanguin qui persiste dans la zone ischémique après occlusion coronaire. Les zones voisines épargnées par l'ischémie, et donc perfusées, alimentent en sang la zone à risque moyennant des connexions artériolaires essentiellement épicardiques. Chez l'homme, la quantification de ce paramètre, qui varie selon l'âge et la pathologie, fait appel à la tomographie par émission de positons.

## Reperfusion

La reperfusion coronaire permet de réduire la taille de la lésion ischémique, à condition d'intervenir suffisamment tôt. Compte tenu de la dynamique d'installation de la nécrose, qui suit une courbe sigmoïde, il existe une période de temps critique pour sauver les cardiomyocytes. Chez l'homme, c'est classiquement au-delà de la 6<sup>e</sup> heure que le tissu myocardique ischémié est reconnu comme définitivement perdu.

Cette reperfusion est néanmoins une « épée à double tranchant » puisque des lésions apparaissent spécifiquement lors de cette phase (1). La reperfusion s'accompagne d'une accélération du processus nécrotique commencé lors de l'ischémie. Expérimentalement, sur un modèle de cœur de rat isolé-perfusé, la réoxygénation du myocarde s'accompagne de dommages cellulaires beaucoup plus importants que si l'ischémie avait été maintenue (2). Leurs mécanismes sont probablement multiples et comportent notamment un relargage massif de radicaux libres de l'oxygène (ROS), une surcharge calcique intracellulaire, des altérations du métabolisme myocardique et une dysfonction endothéliale. Il existe quatre formes de lésions de reperfusion : les arythmies, la sidération (*stunning*), les dommages vasculaires ou « no-reflow » enfin la nécrose de reperfusion.

## Conséquences de l'ischémie-reperfusion

### ***Sur le métabolisme énergétique du myocarde***

*En condition de normoxie*

Dans le cœur normal en aérobie, la source principale d'ATP provient de la bêta-oxydation des acides gras qui représentent jusqu'à 60 % de la consommation d'oxygène du myocarde. Dans certaines conditions, telles qu'un apport important en glucide, l'utilisation du glucose augmente, moyennant une mobilisation des transporteurs GLUT-1 et GLUT-4 du glucose. Il existe

en fait une compétition entre les différents substrats (acides gras, glucose et lactate) puisque l'oxydation des acides gras, produisant du citrate, bloque la glycolyse. Au total, en condition de normoxie, la glycolyse est inhibée par les taux élevés de citrate et d'ATP. Les substrats qui produisent de l'énergie uniquement par le métabolisme mitochondrial, tels que le lactate et les acides gras, sont donc préférés au glucose, qui peut produire de l'oxygène aussi par la glycolyse anaérobie.

#### *Lors d'une ischémie modérée*

L'oxydation du pyruvate et la bêta-oxydation des acides gras décroissent, tandis que la contribution de la glycolyse anaérobie à la production d'ATP s'accroît. Cette levée de l'inhibition de l'utilisation du glucose provient de la stimulation de la phosphofructokinase (PFK), enzyme clé de la glycolyse, qui est stimulée par la chute de l'ATP (effet Pasteur). Le glucose métabolisé pendant la glycolyse provient à la fois de la dégradation des réserves en glycogène du myocarde (glycogénolyse) et de la captation du glucose à partir du sang. L'ischémie entraîne une forte augmentation de la captation du glucose sanguin, ce qui reflète une meilleure capacité de transport du glucose à travers la membrane du sarcolemme. Ainsi, la baisse d'apport de glucose engendrée par l'ischémie est en partie compensée par une meilleure conductance membranaire, du fait d'une multiplication du nombre de transporteurs GLUT-1 et GLUT-4. Dans ces conditions, la production de lactate augmente, ce qui entraîne une augmentation de la quantité de lactate intramyocardique.

#### *En cas d'ischémie sévère*

L'oxydation du glucose et la bêta-oxydation des acides gras cessent pratiquement. En effet, l'apport de glucose sanguin s'effondre du fait de la chute du débit coronaire. Le glycogène intracellulaire devient alors la source principale de production d'ATP. L'oxydation du pyruvate, qui est classiquement transformé en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase (PDH), cesse, ce qui aboutit donc à l'accumulation de 2 protons  $H^+$  pour chaque molécule de pyruvate formé (découplage entre la glycolyse anaérobie et l'oxydation du pyruvate). La baisse du débit sanguin empêche de plus l'élimination des produits de la glycolyse anaérobie, le lactate et les protons s'accumulent et entraînent une acidose intracellulaire.

#### *Lors de la reperfusion*

Le cœur est exposé à une augmentation importante du taux sanguin d'acides gras dont l'oxydation devient la source principale de production d'ATP, apportant 80 à 90 % des besoins énergétiques du myocarde (3). L'utilisation préférentielle de ce substrat contribue à diminuer l'efficacité myocardique puisque la production d'ATP à partir des acides gras est plus coûteuse en oxygène qu'à partir du glucose

(il faut environ 11 % d'oxygène en plus pour produire la même quantité d'ATP à partir des acides gras qu'à partir du glucose). Si l'oxydation du glucose est stimulée durant la reperfusion, l'efficacité myocardique est significativement accrue et la fonction cardiaque est améliorée (4).

### **Altérations ioniques cellulaires**

Dans les conditions d'oxygénation normale, les protons  $H^+$  produits par hydrolyse de l'ATP sont utilisés pour sa resynthèse, le pH intracellulaire reste donc stable. En revanche, lorsque l'ATP est formé au cours de la glycolyse anaérobie, les ions  $H^+$  produits ne sont plus consommés et se trouvent donc en excès. La persistance, par ailleurs, d'une respiration mitochondriale résiduelle, l'hydrolyse des triglycérides et la dégradation des nucléotides adényliques contribuent aussi à l'acidification cellulaire. L'organisme va alors s'employer à rétablir l'équilibre du pH intracellulaire au plus vite. Parmi les mécanismes de régulation du pH, la stimulation de l'échangeur sodium – proton ( $Na^+/H^+$ ) au moment de la reperfusion contribue de façon majeure à la sortie des ions  $H^+$  de la cellule, mais au prix d'un flux entrant d'ions  $Na^+$ . Cette accumulation d'ions  $Na^+$  entraîne à son tour un ralentissement du fonctionnement de l'échangeur  $Na^+/Ca^{++}$ , voire une inversion de l'échange, aboutissant donc à une entrée d'ions  $Ca^{++}$  dans la cellule.

## **Préconditionnement et post-conditionnement du myocarde**

L'approche traditionnelle de l'ischémie du myocarde vise à rétablir un équilibre dans la balance entre les besoins et les apports en oxygène du myocarde. Sur le plan pharmacologique, une abondante littérature a notamment discuté l'intérêt des bêtabloquants durant la phase périopératoire. Une autre façon d'aborder cette problématique consiste à analyser les désordres mécaniques, métaboliques et électrophysiologiques induits par l'ischémie-reperfusion, et à tenter d'enrayer ces phénomènes par l'application de techniques de cardioprotection agissant sur les mécanismes intimes de l'ischémie reperfusion (5).

### **Préconditionnement précoce (fig. 1 à 3)**

On sait, depuis 1986, que la réalisation de brèves séquences d'ischémie-reperfusion (trop courtes pour induire une nécrose myocytaire) appliquées juste avant une ischémie prolongée (de durée suffisante pour provoquer un infarctus myocardique) réduit de façon très importante (50 à 75 %) la taille finale de l'infarctus (6). Ce phénomène, qui résulte du déclenchement d'une protection

endogène intratissulaire, est nommé preconditionnement (PréC) ischémique du myocarde. Ce concept a depuis lors été confirmé dans de nombreuses espèces animales ainsi que chez l'homme. Cette découverte expérimentale est d'ailleurs superposable à une réalité clinique, à savoir qu'un certain nombre de patients présentent des épisodes itératifs d'angor ou d'ischémie silencieuse dans les heures ou les jours précédant un infarctus du myocarde. On sait depuis que les infarctus survenant chez des patients atteints préalablement d'une angine de poitrine sont moins étendus que lorsqu'ils surviennent de façon inaugurale (7). D'autres tissus sont par ailleurs capables de mieux résister à l'ischémie suite à un PréC, tels que le rein, le foie, l'intestin, le cerveau, le muscle squelettique entre autres. Le PréC est capable de protéger à distance puisque cette protection est transmissible d'un organe à un autre (8). Il s'agit donc d'un phénomène protecteur ubiquitaire contre l'ischémie tissulaire (9).

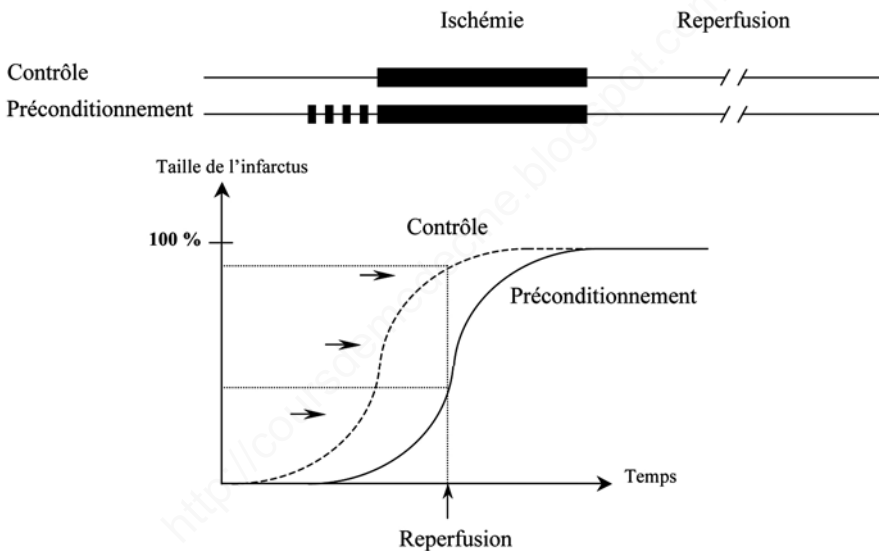


**Fig. 1** – Preconditionnement ischémique. Le preconditionnement consiste en l'application de brèves séquences d'ischémie-reperfusion avant une occlusion coronaire prolongée suivie d'une reperfusion. Il retarde la survenue de l'infarctus en décalant vers la droite la courbe de la cinétique d'apparition de la nécrose.

## Preconditionnement tardif (fig. 2 à 3)

Lorsque le délai séparant le signal inducteur (les brèves séquences d'ischémie-reperfusion) de l'ischémie délétère augmente au-delà de 2 à 3 heures, le phénomène protecteur disparaît, définissant une première « fenêtre » de protection appelée PréC précoce. Il s'ensuit une période de vulnérabilité pendant quelques heures avant la réapparition de la cardioprotection vers la 12<sup>e</sup> heure, ce second phénomène perdurant jusqu'au 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> jour et définissant le PréC tardif ou seconde « fenêtre » du PréC. Ces deux modes de PréC sont liés, le second

découlant du premier suite à la mise en jeu de néosynthèses protéiques telles que les *heat shock* protéines (HSP), les monoxydes d'azote synthases (NOS) ou la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) entre autres (10).

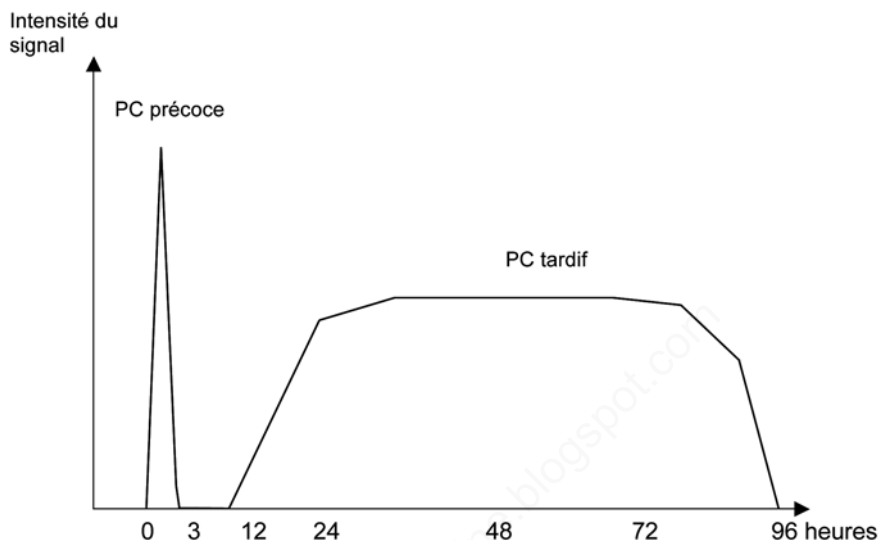


**Fig. 2** – Préconditionnement précoce et tardif. Deux fenêtres de preconditionnement (PC) ont été décrites : une fenêtre précoce qui dure de 1 à 2 heures, et une fenêtre tardive qui dure entre 24 et 72 heures. La fenêtre définit l'espace de temps entre le signal déclenchant et l'ischémie longue.

## Post-conditionnement (fig. 3)

Plus récemment, l'équipe de Vinten-Johansen a démontré que l'application de brèves séquences d'ischémie-reperfusion, non pas avant l'ischémie létale comme dans le PréC, mais dès les premiers instants de la reperfusion, induisait aussi une cardioprotection, phénomène qu'ils ont par analogie nommé post-conditionnement (PostC) (11).

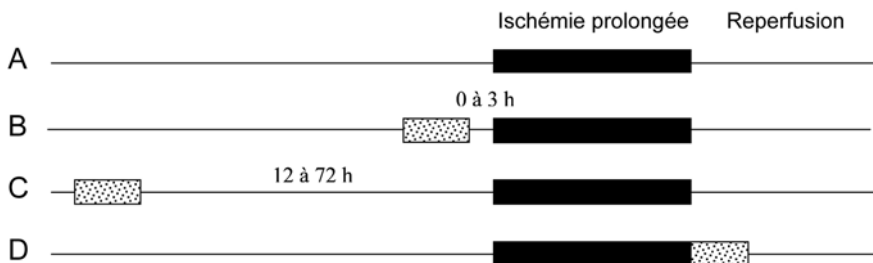


**Fig. 3** – Préconditionnement et post-conditionnement myocardiennes. Par rapport à une situation ischémique (A), le preconditionnement précoce (B) consiste à déclencher, juste avant l'ischémie, un signal qui augmente la tolérance du myocarde à l'ischémie délétère. Le preconditionnement tardif (C) consiste à appliquer ce signal à distance (12 à 72 heures) avant le processus ischémique. Le post-conditionnement (D) entraîne une protection du même ordre en appliquant le signal protecteur dès les premiers instants de la reperfusion.

## Nature du signal protecteur

Cette protection endogène du myocarde, classiquement déclenchée par une ischémie courte sublétales, peut aussi être induite par une grande variété de stimuli non pharmacologiques tels que l'hypoxie, le stress thermique, l'électrostimulation (*pacing*) rapide ou la distension volémique du myocarde mettant en jeu des mécano-récepteurs (*stretch*). Plusieurs manipulations pharmacologiques peuvent aussi déclencher le signal protecteur telles que l'administration d'adénosine (implication des récepteurs A1 et A3), d'acétylcholine (M2), de bradykinine (B2), d'endothéline (ET1), d'acétylcholine (M2), d'angiotensine (AT1), ou des agonistes des récepteurs adrénergiques ( $\alpha_1$ ). Les activateurs des canaux potassiques ATP dépendants ( $K_{ATP}$ ) ont un effet similaire. Sur le plan anesthésique, deux agents sont connus pour être inducteurs du signal protecteur, les opioïdes (récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$ ) et les agents anesthésiques halogénés (9, 12).

## Approche mécanistique

La littérature qui aborde les mécanismes de ces phénomènes cardioprotecteurs est toute à la fois abondante et complexe. L'enjeu de ces travaux est de décrypter le phénomène, afin de le comprendre et de pouvoir, *in fine*, le reproduire et l'amplifier par la pharmacologie. Selon la nature (ischémie brève, manipulation pharmacologique ou autre), l'intensité et la durée du stimulus initial, l'espèce étudiée, des différences peuvent apparaître dans cette chaîne de signalisation protectrice. La signalisation du PréC ischémique et celle du PréC anesthésique impliquent très certainement des éléments communs, mais aussi des différences qui ont été suggérées par des études génomiques (13, 14).

Le cœur étant situé dans un environnement sanguin, celui-ci participe vraisemblablement au phénomène protecteur. La séquence d'ischémie-reperfusion génère un recrutement leucocytaire délétère à travers notamment une dysfonction endothéliale, une production de ROS et une activation des phénomènes thrombotiques. Le PréC protège à ce niveau par le biais d'une diminution de l'adhésion des neutrophiles et de la production de ROS (15). Cependant, le tissu myocardique lui-même, comme le montrent les études effectuées sur cœur isolé-perfusé (modèle de Langendorff), est le siège d'une cascade d'événements intracellulaires complexes (fig. 4). Des récepteurs de surface, couplés à une protéine G inhibitrice, vont transmettre le signal à l'intérieur du cardiomyocyte *via* les phospholipases C et D. La protéine kinase C est sans doute l'une des plaques tournantes de cette cascade. Une autre voie de signalisation, probablement parallèle et intriquée à la précédente, est la voie des RISK (*reperfusion injury salvage kinase*) qui met en jeu la protéine kinase B (Akt) et/ou ERK1/2 (16). L'ensemble de cette signalisation aboutit à des effecteurs terminaux qui ont en charge de réaliser la protection proprement dite. Les canaux  $K_{ATP}$  ont été identifiés comme des acteurs de cette protection depuis

plusieurs années (17). Ils sont présents au niveau sarcolemmal où leur ouverture induit une sortie de potassium vers le milieu extracellulaire, diminuant ainsi le potentiel d'action et préservant le pool d'ATP intracellulaire. Ces canaux seraient aussi présents sur la membrane interne mitochondriale mais leur mode d'action à ce niveau est plus hypothétique. La mitochondrie fait depuis plusieurs années l'objet d'une attention particulière de la part des équipes de recherche en cardioprotection.

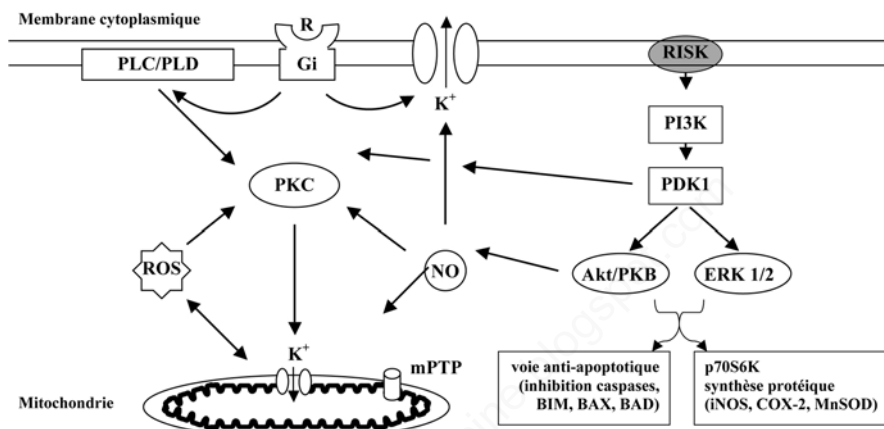


**Fig. 4** – Voies de signalisation.

R: récepteur de surface; Gi: protéine G inhibitrice; PLC/PLD: phospholipases C et D; PKC: protéine kinase C; ROS: radicaux libres de l'oxygène; NO: monoxyde d'azote; K<sup>+</sup>: potassium (canaux potassiques ATP-dépendants); mPTP: pore de transition de perméabilité mitochondriale; RISK: *reperfusion injury salvage kinase*; PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase; PDK1: *phosphoinositide-dependent kinase 1*; Akt/PKB: protéine kinase B; ERK 1/2: p42/p44 *extra-cellular signal-regulated kinase*.

## Transition de perméabilité mitochondriale

Les mitochondries, chargées d'emmagasiner sous forme d'ATP l'énergie fournie par la dégradation des combustibles cellulaires, peuvent, suite à une agression telle que l'ischémie-reperfusion, orienter la cellule vers des processus de nécrose et/ou d'apoptose par l'intermédiaire de la transition de perméabilité. Ces organites sont constitués de deux membranes: la membrane externe, relativement classique et la membrane interne, repliée en de nombreuses invaginations et caractérisée par son imperméabilité aux ions et molécules. Ces deux membranes délimitent deux compartiments: l'espace intermembranaire dont la composition chimique est relativement proche du cytosol, et la matrice mitochondriale qui contient le génome mitochondrial qui code pour la synthèse des enzymes du métabolisme énergétique (cycle de Krebs, bêta-oxydation des acides gras, etc.).

La transition de perméabilité caractérise la perte de l'imperméabilité constitutionnelle de la membrane mitochondriale interne, réalisant donc une communication libre entre la matrice et le cytosol (18). Elle provoque

un gonflement caractéristique de la matrice et un effondrement du potentiel de la membrane mitochondriale ( $\Delta\psi_m$ ). Il y a arrêt de la synthèse d'ATP et même hydrolyse de l'ATP puisque l'ATP synthase mitochondriale se met à fonctionner en sens inverse et dégrade l'ATP de la cellule. Le gonflement de la matrice conduit à une rupture de la membrane externe, plus fragile, à l'origine d'une fuite dans le cytoplasme de molécules dont le cytochrome c. Celui-ci est un agent pro-apoptotique qui active des caspases chargées d'exécuter la voie finale de l'apoptose.

Cette perméabilisation de la membrane interne est la conséquence de l'ouverture irréversible d'un mégacanal non sélectif appelé mPTP. Il s'agit d'un assemblage multiprotéique dans lequel interviennent l'ANT (transporteur des nucléotides adénilyques), la cyclophiline D, la porine (*voltage-dependent anion channel* ou VDAC), la créatine kinase (CK), l'hexokinase, le récepteur des benzodiazépines, ainsi que des protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 telles que BAX. Le mPTP existe sous deux configurations : l'une fermée et l'autre ouverte faisant communiquer la matrice avec le cytosol (19).

## Modulation de la transition de perméabilité

De nombreux composés sont capables d'influencer l'ouverture du mPTP, soit dans le sens d'une diminution de la probabilité d'ouverture, soit dans le sens d'une activation. L'ion  $\text{Ca}^{++}$  est l'inducteur principal de la transition de perméabilité. La surcharge calcique d'une préparation mitochondriale induit l'ouverture du mPTP, alors que l'utilisation d'un chélateur du calcium tel que l'EGTA l'inhibe. Le pH matriciel est aussi un élément important de cette régulation puisqu'une acidification de ce milieu diminue la probabilité d'ouverture du mPTP. Les ROS sont également de puissants activateurs de la transition de perméabilité mitochondriale. La ciclosporine A (CsA), en se fixant à la cyclophiline D, empêche la fixation de celle-ci à l'ANT et inhibe donc l'ouverture du mPTP (18).

## Ouverture du mPTP au cours de l'ischémie-reperfusion

L'ischémie s'accompagne d'une importante acidose qui maintient le mPTP fermé. Ce n'est réellement qu'au cours de la reperfusion que l'ensemble des conditions propices à l'ouverture du mPTP est réuni. Les échangeurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  et  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  corrigent rapidement l'acidose au prix d'une surcharge calcique importante de la matrice mitochondriale. Il se surajoute un « burst » de ROS du fait du réapprovisionnement en oxygène de la chaîne respiratoire. La reperfusion, en réunissant les conditions optimales d'ouverture du mPTP, est donc une étape décisive dans la génération des dégâts cellulaires de l'ischémie-reperfusion.



## Cardioprotection périopératoire, préconditionnement anesthésique

Les complications cardiovasculaires de l'ischémie myocardique périopératoire représentent une cause importante de morbi-mortalité, que ce soit en chirurgie cardiaque ou non cardiaque. Le clampage de l'aorte, nécessaire à la réalisation du geste chirurgical cardiaque, induit une séquence d'ischémie-reperfusion du myocarde. Une étude a récemment montré qu'une élévation postopératoire de troponine I est un facteur pronostique indépendant de mortalité jusqu'à 36 mois après l'acte opératoire cardiaque (20). Une chirurgie non cardiaque majeure, notamment vasculaire artérielle, effectuée chez un coronarien peut se compliquer d'un infarctus périopératoire dont le pronostic reste redoutable (mortalité voisine de 40 %) (21). Toute une littérature s'est ainsi développée dans ce contexte périopératoire afin de tenter d'enrayer ce processus. Des stratégies de protection pharmacologique par les bêtabloquants et les statines notamment ont ainsi été développées. La problématique de la cardioprotection périopératoire a cependant été nettement marquée par la découverte en 1997 de l'effet préconditionnant des agents anesthésiques halogénés (5).

Sur un modèle animal *in vivo*, l'administration d'isoflurane préalablement à une séquence d'ischémie reperfusion réduit la taille de l'infarctus du myocarde de 50 % (22). Cet effet est inhibé par un sulfamide hypoglycémiant, le glibenclamide, attestant par là du rôle des canaux  $K_{ATP}$ . Ces premiers travaux ont été confirmés par une multitude d'études portant sur différents modèles animaux (*in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*), ainsi que sur du tissu d'oreillettes humaines prélevées au cours de chirurgie cardiaque (12). Tous les halogénés sont cardioprotecteurs, à des degrés variables selon notamment les conditions expérimentales, il s'agit donc d'un effet de classe. Il y a, tout comme dans le cadre du préC ischémique, une dose dépendance du préC anesthésique. Il n'est cependant pas utile d'administrer une posologie supérieure à 1 MAC (concentration alvéolaire minimale) pour déclencher un signal protecteur. L'âge module le préC puisque le myocarde sénescence devient moins sensible à l'effet protecteur d'un agent halogéné. Les estrogènes ont un effet protecteur (NO-dépendant). Le diabète et l'hyperglycémie abolissent le préC, probablement par le biais d'une surproduction radicalaire.

Par ailleurs, ces agents anesthésiques sont capables d'induire un préC tardif, puisque l'administration de ces agents rend le myocarde plus résistant à l'ischémie durant les jours qui suivent son application (23). Enfin, un effet protecteur a été retrouvé lorsqu'un halogéné est administré dès les premiers instants de la reperfusion, rendant compte d'un effet post-conditionnant (24). La signalisation intracellulaire de cette cardioprotection anesthésique est probablement assez similaire à celle induite par de brèves séquences d'ischémie-reperfusion, bien que des différences entre les deux types de cardioprotection aient été suggérées par des études génomiques (12, 14). L'effet sur les canaux  $K_{ATP}$  sur le mPTP ou l'activation de voies de signalisation protectrices telles que la voie des RISK ont, entre autres, été décrites (22, 25, 26).

Sur le plan clinique, l'effet cardioprotecteur des halogénés a jusqu'à présent été essentiellement testé dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Malgré des premiers travaux prometteurs en termes de réduction des taux postopératoires de troponine I, d'autres études sont venues tempérer cet enthousiasme en ne révélant qu'un gain en termes d'indices dérivés tels que le BNP ou l'index cardiaque (27-29). La discordance entre les études expérimentales, toutes clairement en faveur des halogénés, et les études cliniques, peut il est vrai s'expliquer par la complexité toujours inhérente aux travaux cliniques. Ces études mêlent nécessairement une population d'âge et de sexe variables, soumis à des conditions opératoires plus ou moins diverses (type de chirurgie, opérateur différent, étude multicentrique, anatomie coronaire hétérogène, etc.), présentant des pathologies associées diverses (diabète, hyperglycémie peropératoire) ainsi que des traitements associés variables (effets anti-protecteurs de la théophylline, des sulfamides hypoglycémiantes ou des anti-COX-2, effets protecteurs du nicorandil, de l'insuline, des dérivés nitrés ou du sildénafil par exemple). L'anesthésie générale de ces patients mêle des agents anti-protecteurs tels que le midazolam et des agents protecteurs avérés comme les morphiniques. La kétamine a, selon les études, des effets positifs ou négatifs vis à vis du PréC. On perçoit donc aisément les difficultés soulevées par de tels travaux. Seules de grandes études multicentriques intégrant un nombre suffisant de patients permettront *in fine* de déterminer si l'effet cardioprotecteur des halogénés, clairement décelable en condition expérimentale, est ou non cliniquement significatif. Des études en chirurgie non cardiaque sont aussi attendues.

## Références

1. Yellon DM, Hausenloy DJ (2007) Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 357: 1121-35
2. Hearse DJ (1977) Reperfusion of the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 9: 605-16
3. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG (1997) Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 33: 243-57
4. Lopaschuk GD, Stanley WC (1997) Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 95: 313-5
5. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR (2000) Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 92: 253-9
6. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74: 1124-36
7. Ishihara M, Sato H, Tateishi H *et al.* (1997) Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 30: 970-5
8. Walsh SR, Tang T, Sadat U, Dutka DP, Gaunt ME (2007) Cardioprotection by remote ischaemic preconditioning. *Br J Anaesth* 99: 611-6
9. Yellon DM, Downey JM (2003) Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83: 1113-51
10. Bolli R (2000) The late phase of preconditioning. *Circ Res* 87: 972-83

11. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME *et al.* (2003) Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: 579-88
12. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Wartier DC (2004) Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 100: 707-21
13. Hausenloy DJ, Yellon DM (2007) Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther* 116: 173-91
14. Sergeev P, da Silva R, Lucchinetti E *et al.* (2004) Trigger-dependent gene expression profiles in cardiac preconditioning. Evidence for distinct genetic programs in ischemic and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 100: 474-88
15. Biao Z, Zhanggang X, Hao J, Changhong M, Jing C (2005) The in vitro effect of desflurane preconditioning on endothelial adhesion molecules and mRNA expression. *Anesth Analg* 100: 1007-13
16. Hausenloy DJ, Yellon DM (2004) New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res* 61: 448-60
17. Gross GJ, Fryer RM (1999) Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels and myocardial preconditioning. *Circ Res* 84: 973-9
18. Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA (2004) Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 61: 372-85
19. Juhaszova M, Wang S, Zorov DB *et al.* (2008) The identity and regulation of the mitochondrial permeability transition pore: where the known meets the unknown. *Ann NY Acad Sci* 1123: 197-212
20. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH *et al.* (2006) Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 114: 1468-75
21. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ *et al.* (1999) The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 341: 1789-94
22. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Wartier DC (1997) Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 87: 361-70
23. Tanaka K, Ludwig LM, Krolikowski JG *et al.* (2004) Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia and reperfusion injury. *Anesthesiology* 100: 525-31
24. Preckel B, Schlack W, Comfere T, Obal D, Barthel H, Thamer V (1998) Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 81: 905-12
25. Piriou V, Chiari P, Gateau-Roesch O *et al.* (2004) Desflurane-induced preconditioning alters calcium-induced mitochondrial permeability transition. *Anesthesiology* 100: 581-8
26. Chiari PC, Bienengraeber MW, Pagel PS, Krolikowski JG, Kersten JR, Wartier DC (2005) Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 102: 102-9
27. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S *et al.* (2004) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101: 299-310

28. Julier K, da Silva R, Garcia C *et al.* (2003) Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 98: 1315-27
29. Piriou V, Mantz J, Goldfarb G *et al.* (2007) Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth* 99: 624-31

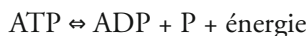
<http://coursmedecine.blogspot.com>

# Régulation thermique : implications cliniques et thérapeutiques

H. Quintard, J.-F. Soubirou et A. Cariou

## Principes de la thermogenèse

Le métabolisme humain, cellulaire ou tissulaire, repose sur un échange régulier entre production et consommation d'énergie. Le complexe ADP/ATP représente la « pierre angulaire » de cet échange qui est régi par la formule suivante :



L'équilibre n'est cependant pas total, conduisant à l'élimination d'une partie de l'énergie sous forme calorique. Ce « gaspillage » énergétique n'est qu'apparent car il est transmis à l'organisme afin de maintenir une température globale fixe à 37 °C. Le principal acteur est le tissu musculaire qui, même au repos et par simple tonus passif, est responsable de 30 % de la production globale thermique. Cette production peut monter jusqu'à 80 % lorsque le sujet produit un effort physique.

La thermogenèse est un mécanisme de défense de l'organisme face à des conditions d'hypothermie. La régulation thermique de notre organisme est gérée par la commande hypothalamique qui reçoit des informations en continu de récepteurs périphériques localisés au niveau de la peau. Les conséquences sont alors une intégration de l'information conduisant à une modification du comportement (ouverture de fenêtre, habillage, etc.) mais également un ensemble de modifications autonomiques apparaissent que nous détaillerons par la suite. Les seuils de déclenchement de ces réponses sont différents au cours de la journée mais également selon le sexe, puisqu'ils sont majorés chez

la femme. Nous détaillerons dans ce chapitre les implications cliniques et thérapeutiques induites par les variations thermiques.

## Implications cliniques

La température corporelle constitue l'un des paramètres physiologiques les plus finement régulés, ce qui reflète son importance majeure.

### Implications cliniques face à l'hypothermie

L'hypothermie peut apparaître dans des conditions accidentelles (18 % des patients polytraumatisés sont hypothermes) (1) ou induites. Avant de poser un diagnostic d'hypothermie, il est essentiel de disposer d'un matériel de mesure adapté à la situation. En effet, les techniques classiques de mesure, type tympanique, n'ont jamais été testées en condition d'hypothermie profonde rendant leur utilisation obsolète, avec une limite de détection décrite à 34 °C (8). Il est essentielle de disposer de thermomètres adaptés aux conditions et permettant de mesurer une température centrale (type, œsophage, rectale, et urinaire). Les seuils d'hypothermie, définissant sa gravité, sont variables dans la littérature. En effet, une hypothermie sévère est définie pour une température centrale  $\leq 28\text{ °C}$  dans des conditions d'hypothermie accidentelle (9), alors qu'elle est définie par une température centrale  $\leq 32\text{ °C}$  en cas de traumatisme (10). On parle d'hypothermie moyenne lorsque la température est comprise entre 34 et 36 °C et d'hypothermie modérée lorsqu'elle est comprise entre 32 et 34 °C.

La mortalité liée à l'hypothermie est directement proportionnelle au degré d'hypothermie, elle s'élève à 23 % pour une température à 32 °C et passe à 100 % pour une température inférieure ou égale à 32 °C.

Les principaux facteurs de risque d'hypothermie sont résumés sur le tableau I.

**Tableau I** – Causes principales d'hypothermie.

|                                   |                                                    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Pertes thermiques cutanées</b> | Brûlures, psoriasis sévère, dermatites             |
| <b>Induite par traitement</b>     | Éthanol, phénothiazines, hypnotiques               |
| <b>Causes environnementales</b>   | Immersion, âges extrêmes                           |
| <b>Iatrogénique</b>               | Remplissage massif                                 |
| <b>Métabolique</b>                | Hypoadrénalisme, hypopituitarisme, hypothyroïdisme |
| <b>Neurologique</b>               | Atteinte médullaire, trauma crânien, AVC           |
| <b>Sepsis</b>                     |                                                    |

Les mécanismes de la perte thermique sont divers :

- *pertes par radiation* : la perte calorique se fait par radiation cutanée essentiellement localisée aux zones découvertes. Elle peut être responsable de 50 % de la perte thermique ;
- *pertes par conduction* : présentes essentiellement lors d'accident d'immersion par conductivité dans les fluides ;
- *pertes par convection* : les pertes thermiques sont majorées par les mouvements des gaz ou fluides ;
- pertes par évaporation.

La conservation de la température interne repose alors sur une gestion hypothalamique. Celui-ci est informé par des thermorécepteurs centraux ou périphériques de la variation de température et commande en réponse la vasomotricité périphérique afin de maintenir la température centrale fixe. L'hypothalamus commande en parallèle le déclenchement de frissons. Ceux-ci peuvent augmenter le métabolisme de base jusqu'à cinq fois. L'hypothalamus va également entraîner une augmentation de la sécrétion d'hormone thyroïdienne (thyroxine), d'épinéphrine et favorise la voie de la glycogénolyse. Ce mécanisme de compensation se verra limité par l'épuisement musculaire et des réserves en glycogène qu'il aura engendré. Chez les personnes âgées, la réponse vasoconstrictrice (2) et la sensibilité à la détection de variation thermique sont diminuées (3). La malnutrition (4), la démence (5), l'hypothyroïdisme, le sepsis (6), les brûlures et certains toxiques (7) sont également des conditions favorisant le dépassement de ces systèmes compensatoires.

L'hypothermie peut revêtir des aspects trompeurs ; il faudra savoir évoquer le diagnostic :

- en cas de circonstances favorisantes qui peuvent être très variées, notamment en cas de polytraumatisme, d'accident de la voie publique, d'alcoolisation aiguë, d'intoxication médicamenteuse volontaire avec des psychotropes, de prise de stupéfiants, d'hypothyroïdie, de sepsis ;
- chez la personne âgée, plus fragile surtout si s'associe à l'âge une dénutrition ou une maladie neurologique dégénérative ;
- devant un état de mort apparente ; en effet, la littérature est riche de publications faisant état de patients hypothermes ayant survécu après une prise en charge énergique, vérifiant ainsi l'adage « no one is dead until warm and dead ». Des taux de survie de 50 % à un an sont rapportés et de nombreuses publications font état de récupérations neurologiques complètes chez des patients retrouvés en hypothermie profonde et en arrêt circulatoire. La difficulté tient ici à l'identification des facteurs prédictifs de décès chez ces patients afin de limiter une dépense inutile d'énergie et de moyens dans la réanimation d'un patient « cold and dead ». Il peut s'agir de critères cliniques (rigidité, yeux gelés, température rectale inférieure à la température ambiante) ou biologiques (acidémie avec pH inférieur à 6,5 mmol/L, kaliémie supérieure à 10 mmol/L à la prise en charge) (70). La non-mise en œuvre ou l'arrêt des mesures de réanimation repose finalement sur le sens clinique du médecin qui doit également intégrer à la fois les

circonstances de survenue (asphyxie précédant l'hypothermie au cours d'une noyade, rhabdomyolyse, etc.), l'existence de lésions létales associées (traumatisés), les comorbidités de la victime (âge physiologique, insuffisance d'organe chronique).

### ***Complications induites par l'hypothermie d'ordre hémodynamique et cardiovasculaire***

L'hypothermie exerce une action complexe au niveau de la contractilité myocardique, entraînant notamment des troubles de la contractilité sévère lors d'hypothermie profonde. Celle-ci s'associe à une hypovolémie secondaire à une hyperdiurèse, une sécrétion du facteur atrial natriurétique, et une diminution du taux d'ADH (11). On assiste à une augmentation du retour veineux par vasoconstriction périphérique secondaire à une augmentation du taux plasmatique de norépinéphrine et effet sympathique. L'hypothermie diminue les seuils de dépolarisation, prolonge le potentiel d'action et diminue la conduction des cellules myocardiques. L'ensemble de ces modifications conduit à un allongement du PR, du QRS et du QT. L'onde J d'Osborn est présente chez 80 % des patients hypothermes (12) (fig. 1). La taille de cette onde J est directement proportionnelle à l'importance de l'hypothermie (13). La fibrillation auriculaire représente le principal trouble du rythme induit par l'hypothermie (14). La fibrillation ventriculaire décrite dans les hypothermies sévères est souvent due à un facteur métabolique associé (alcalose, acidose, hypocapnie, ou hyperkaliémie).



**Fig. 1** – Onde J d'Osborn.

Au niveau périphérique, l'hypothermie majore la dysfonction microcirculatoire induite par une agression systémique et empêche sa résolution au-delà de la 8<sup>e</sup> heure (15).

### ***Complications induites par l'hypothermie d'ordre hématologique***

Il est clairement démontré maintenant que l'hypothermie augmente le risque de saignement. Elle est associée à une augmentation de la quantité de produits sanguins transfusés dans une population de polytraumatisés nécessitant



une chirurgie rapide (1). Cette hypocoagulabilité est secondaire à un défaut d'adhésion plaquettaire pour des températures comprises entre 33 et 37 °C, à laquelle s'ajoute une diminution de l'activité enzymatique procoagulante en-deçà de 33 °C (fig. 2) (16, 17).

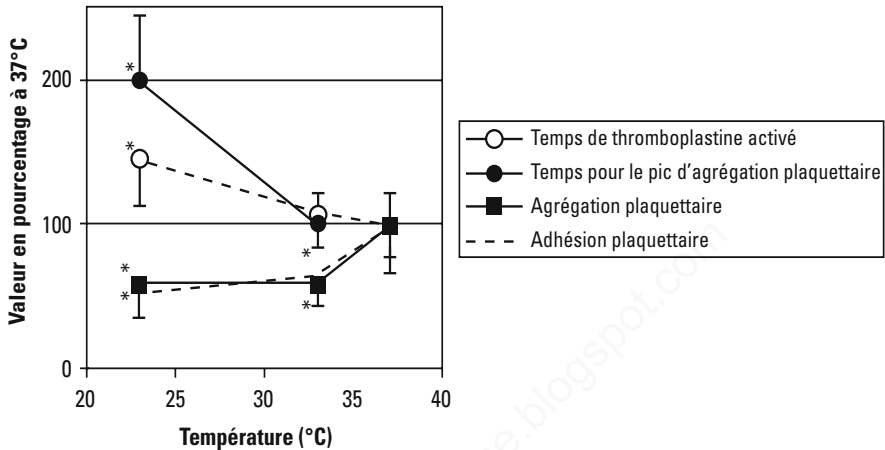


Fig. 2 – Comparaison des effets de la variation de température sur le temps de thromboplastine activé (aPTT) et sur l'agrégation plaquettaire, d'après Wolberg *et al.* (17).

### **Complications induites par l'hypothermie d'ordre rénal, hépatique et digestif**

L'augmentation du métabolisme par frissons conduit à une lyse cellulaire avec relargage de myosine dans le plasma. Cette rhabdomyolyse peut être responsable d'une nécrose tubulaire aiguë. On note une altération de la fonction rénale chez 40 % des patients hypothermes (18). La fonction hépatique est également perturbée du fait d'une mauvaise perfusion ainsi que d'une diminution de la clairance hépatique lactique. Les fonctions de détoxification et de conjugaison hépatiques sont directement altérées par l'hypothermie. On assiste également à un ralentissement du transit avec retard à la vidange gastrique.

### **Complications induites par l'hypothermie d'ordre métabolique**

L'équilibre acido-basique du plasma est perturbé par l'hypothermie, on décrit une alcalose mixte initiale qui laisse progressivement place à une acidose métabolique. Celle-ci peut être expliquée par l'augmentation du taux de glycérol, de lactate et de corps cétoniques plasmatiques. Le pH intracellulaire est, quant à lui, augmenté.

- L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypophosphorémie sont prépondérantes mais l'évolution vers la rhabdomyolyse et l'insuffisance rénale conduit rapidement au développement d'une hyperkaliémie si l'hypothermie persiste.
- La consommation d'oxygène et la production de  $\text{CO}_2$  sont également diminuées, conduisant à une augmentation du taux d'oxygène sanguin.
- On observe une diminution de la sécrétion d'insuline, parfois même une insulino-résistance qui se développe conduisant à une hyperglycémie.
- Le métabolisme cérébral décroît de 6-10 % pour chaque degré de température centrale perdu. On décrit également une diminution du risque convulsif en situation d'hypothermie (22).
- Au niveau cellulaire, l'hypothermie induit une cascade de modifications enzymatiques conduisant à un blocage de l'initiation apoptotique : inhibition de l'enzyme d'activation de la caspase (19), prévention de la dysfonction mitochondriale, modification de la concentration en ions intracellulaire en particulier calcium (20), blocage de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (21), diminution de la production de NO (20), altération de l'activité des neutrophiles et macrophages.

## Implications cliniques face à l'hyperthermie

Une augmentation de la température centrale de plus de 38 °C est appelée hyperthermie. Le seuil de 38,3 °C a été accepté comme seuil pour parler de fièvre en réanimation (23). Celle-ci peut être secondaire à différentes causes (tableau II). On distingue l'hyperthermie et la fièvre. En effet, ces deux mécanismes sont distincts sur plusieurs points. La fièvre est un mécanisme secondaire à une modification du « thermostat » hypothalamique avec élévation du seuil de réponse de celui-ci. Les mécanismes thermorégulateurs restent contrôlés. À l'opposé, l'hyperthermie n'est pas contrôlée par l'hypothalamus, l'organisme est soumis à une « surcharge thermique » avec des mécanismes de pertes caloriques dépassés. Les mécanismes autonomiques de défense de notre organisme sont la perte de chaleur par évaporation (sueur) ainsi que la vasodilatation capillaire permettant un échange thermique avec l'environnement. La fièvre est un mécanisme fréquent (24) dont les conséquences dépendent de son intensité. En effet, les fièvres sévères (> 40-41 °C) augmentent le risque de dommage cérébral et d'initiation de défaillance multiviscérale (25). Elle est associée à une augmentation du taux de mortalité en réanimation (35 % *vs* 10 %) (26). À côté de cela, la fièvre est un mécanisme inné d'adaptation en réponse à une infection entraînant par elle-même une diminution de la croissance des micro-organismes, favorisant l'action des agents antibactériens et la réponse immunitaire (27). Le traitement systématique de celle-ci est donc controversé.

**Tableau II** – Causes principales d'hyperthermie.

|                                       |                                                                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Environnementales</b>              | « Coup de chaleur »                                                                   |
| <b>Induite par traitement</b>         | Neuroleptiques, syndrome sérotoninergique, hypersensibilité au traitement             |
| <b>Métaboliques et endocriniennes</b> | Thyrotoxicose, phéochromocytome                                                       |
| <b>Infectieuse</b>                    |                                                                                       |
| <b>Hématologique</b>                  | Réaction transfusionnelle, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus |
| <b>Abdominale</b>                     | Pancréatite, rejet transplant                                                         |
| <b>Maladies systémiques</b>           | Lupus, vascularites...                                                                |
| <b>Néoplasique</b>                    | Lymphome hodgkinien et non hodgkinien, leucémie, myélome, etc.                        |

## Conséquences thérapeutiques

Sur le plan thérapeutique, les deux domaines d'application de ces connaissances concernent d'une part le recours à des méthodes luttant contre la thermogenèse naturelle (refroidissement ou hypothermie induite thérapeutique) et, d'autre part, l'emploi de traitements visant à pallier une insuffisance temporaire de la thermogenèse (réchauffement en cas d'hypothermie accidentelle).

### Hypothermie thérapeutique

La principale implication thérapeutique de nos connaissances sur la thermogenèse concerne le recours à l'hypothermie induite dans des situations cliniques au cours desquelles ce traitement a pour objectif de limiter la progression et l'aggravation de lésions tissulaires. Actuellement, l'application d'une hypothermie modérée (ou le maintien de la normothermie) est devenue usuelle en réanimation pour tenter de prévenir ou limiter l'apparition de lésions neurologiques supplémentaires au décours d'une agression cérébrale. Nous nous limiterons ici à développer les mécanismes d'action, les indications potentielles, la mise en pratique et les effets indésirables de l'hypothermie thérapeutique dans le contexte de son utilisation actuelle en réanimation. Les aspects relatifs à son emploi en période périopératoire ne seront par conséquent pas abordés.

### Domaines d'utilisation de l'hypothermie induite

L'hypothermie thérapeutique est actuellement utilisée dans de nombreuses situations de réanimation (28). Seules les indications validées et/ou faisant l'objet d'une évaluation clinique en cours seront abordées dans ce chapitre.

### *Anoxie post-arrêt cardiaque*

Chez les victimes d'arrêt cardiaque pour lesquelles une reprise d'activité circulatoire spontanée a pu être obtenue grâce à la réanimation initiale, les décès observés au cours de la phase post-arrêt cardiaque sont essentiellement en rapport avec deux phénomènes consécutifs (29). Le syndrome post-arrêt cardiaque, qui correspond à un choc mixte cardiogénique et vasoplégique, survient dans les heures qui suivent l'arrêt cardiaque et peut entraîner un décès précoce par défaillance multiviscérale (30). Au-delà de cette première phase, les lésions neurologiques anoxo-ischémiques entraînent la majorité des décès tardifs. En dépit de nombreuses tentatives (31, 32), aucun traitement médicamenteux administré à la phase aiguë de la réanimation n'a fait la preuve définitive de sa capacité à diminuer les conséquences de l'ischémie cérébrale globale induite par l'arrêt cardiorespiratoire. Actuellement, l'hypothermie modérée (32 à 34 °C), entretenue pendant 12 à 24 heures à la phase précoce de l'arrêt cardiaque, constitue le seul traitement efficace sur les lésions neurologiques. En 2002, deux études randomisées, l'une européenne et l'autre australienne (33, 34), ont confirmé le bénéfice de l'hypothermie thérapeutique au décours d'un arrêt cardiaque. Au cours de ces deux études, plus de 200 patients ont été inclus au décours immédiat d'un arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire. Les résultats de ces deux études convergeaient pour montrer une amélioration significative de la survie et une diminution des séquelles neurologiques chez les patients traités par hypothermie. D'après ces études, le nombre de patients à traiter par hypothermie pour sauver un patient avec état neurologique satisfaisant à distance serait de 6 (intervalle de confiance 95 % 4-13). Actuellement, les recommandations internationales de prise en charge de l'arrêt cardiaque chez l'adulte comprennent une hypothermie maintenue pendant 12 à 24 heures au décours d'un arrêt cardiaque extrahospitalier, particulièrement lorsqu'il est lié à une fibrillation ventriculaire (35). De plus, pour la plupart des experts, la réalisation d'une hypothermie thérapeutique doit être discutée pour toutes les victimes d'arrêt cardiaque, quels que soient le lieu de survenue ou le rythme cardiaque initial (36). Certains travaux expérimentaux ont montré qu'une hypothermie profonde (4 °C), induite d'emblée pendant la phase d'arrêt cardiaque et associée à un « rinçage » de la circulation artérielle par du sérum froid, permettait d'obtenir une neuroprotection suffisante sur des délais atteignant 60 minutes, temps nécessaire à la mise en place d'une circulation extracorporelle d'assistance. Ces travaux, à l'origine du concept de « suspended animation », offrent des perspectives de recherche clinique supplémentaire (37).

### *Traumatisme cranio-cérébral*

Après un traumatisme cranio-cérébral (TCC) expérimental (responsable des dommages dits « primaires »), des lésions secondaires, potentiellement réversibles, sont fréquemment observées et sont essentiellement en rapport avec l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne. Ces dommages secondaires

sont favorisés par la survenue d'un phénomène d'ischémie-reperfusion au niveau des zones traumatisées. Au regard de ses effets cellulaires et tissulaires, l'hypothermie modérée limite l'importance de ces lésions secondaires. De nombreuses évaluations cliniques portant sur la neuroprotection conférée par l'hypothermie ont été réalisées dans le domaine du TCC. Les principales études cliniques ont cependant montré des résultats divergents sur le pronostic neurologique lorsqu'une hypothermie modérée était induite chez des patients présentant un coma d'origine traumatique (38-40). Ainsi, s'il est bien établi que l'hypothermie pouvait permettre de réduire la pression intracrânienne (PIC) lorsque celle-ci était anormalement élevée après un TCC, l'effet en termes d'amélioration du pronostic demeure plus controversé. L'étude de Marion *et al.* publiée en 1997 a comparé 40 patients traités par hypothermie modérée (32-33 °C) avec 42 patients traités par normothermie. Cette étude a permis de montrer un bénéfice sur le pronostic neurologique chez les patients traités par hypothermie (62 % d'évolution neurologique favorable *vs* 38 % dans le groupe contrôle,  $p = 0,05$ ), sans augmentation du taux de complications (40). En revanche, en 2001, une large étude multicentrique randomisée portant sur 392 patients ne montrait pas d'impact de l'hypothermie sur le pronostic neurologique, malgré une diminution de la PIC dans le groupe des patients traités par hypothermie (38). Néanmoins, cette dernière étude a fait l'objet de nombreuses critiques méthodologiques, portant en particulier sur les délais d'institution de l'hypothermie (8<sup>e</sup> heure en moyenne) et sur le caractère systématique du réchauffement induit à la 48<sup>e</sup> heure quel que soit le niveau de PIC. Enfin, l'analyse détaillée des résultats montrait qu'il existait des disparités importantes entre les centres investigateurs en termes de remplissage vasculaire, faisant soupçonner une inhomogénéité des thérapeutiques. Les deux méta-analyses publiées par la suite n'ont pas permis de résoudre la controverse. En 2002, la méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane ne montrait pas de bénéfice en faveur de la réalisation d'une hypothermie thérapeutique après un TCC (41). En 2003, la méta-analyse réalisée par le groupe canadien collaboratif, regroupant 12 études dont les caractéristiques d'hypothermie (rapidité d'obtention, durée et délais de réchauffement) étaient différentes, permettait au contraire de conclure à un bénéfice de l'hypothermie prolongée dans cette indication (42). Dans le groupe « hypothermie pendant plus de 48 heures », le risque relatif d'évolution défavorable par rapport à la normothermie était de 0,65 (0,48-0,89). Même si son emploi systématique ne peut être recommandé en routine mais doit rester l'apanage de centres expérimentés, l'hypothermie conserve une place indiscutable dans la stratégie thérapeutique au cours de la réanimation du TCC, sous contrôle de la PIC et de l'hémodynamique cérébrale. Il demeure cependant difficile de conclure quant à sa profondeur et sa durée optimales. Son emploi systématique n'est donc pas recommandé. Enfin, il a également été montré que le réchauffement devait être progressif pour éviter le rebond d'hypertension intracrânienne (43).

### *Souffrance cérébrale néonatale*

Chez le nouveau-né ayant présenté une anoxo-ischémie néonatale, plusieurs études cliniques récentes ont relancé l'intérêt pour cette méthode de traitement. Ces études multicentriques randomisées ont souligné l'intérêt de l'hypothermie modérée induite immédiatement au décours de l'anoxie post-natale. Dans le premier essai, 208 enfants présentant une encéphalopathie modérée à sévère ont été inclus et traités soit en hypothermie à 33,5 °C pendant 72 heures, soit en normothermie (44). Les résultats ont montré une diminution significative de la mortalité et/ou des séquelles neurologiques majeures, plus particulièrement chez les enfants ayant une encéphalopathie modérée. Dans le deuxième essai, 234 enfants présentant des anomalies électro-encéphalographiques (EEG) post-natales à la suite d'un phénomène anoxo-ischémique ont été inclus (45). Les résultats ont montré qu'une hypothermie modérée permettait de diminuer significativement l'importance des séquelles neurologiques observées avec un recul de 18 mois dans le sous-groupe des encéphalopathies les moins sévères à l'EEG. Des études supplémentaires sont en cours afin de préciser les champs d'application de ce traitement dans ce contexte, et pourraient aboutir à une modification des recommandations pratiques dans un avenir proche.

### *Accident vasculaire cérébral ischémique*

Expérimentalement, l'hypothermie modérée (33 °C) diminue la taille de l'infarctus cérébral et améliore le pronostic neurologique (46). Une hypothermie plus profonde ne semble pas plus efficace (47). D'après ces études expérimentales, l'hypothermie doit être réalisée rapidement car les lésions potentiellement réversibles, situées autour de la zone d'infarctissement (zone de pénombre), évoluent en quelques heures vers des lésions définitives. Les données cliniques, non contrôlées et à faible effectif, sont peu nombreuses. Ainsi, le contrôle de l'hyperthermie au décours d'un AVC est un facteur associé à une évolution favorable (48, 49). Les études pilotes, portant sur le refroidissement externe par couverture ou casque réfrigérant, ont montré la faisabilité de l'hypothermie (avec un objectif de 35 °C) chez des patients conscients (50, 51). Les études comparant des patients traités par hypothermie modérée à 35 °C (soit par refroidissement externe, soit par casque réfrigérant) montrent une diminution de la mortalité sans diminution des séquelles (50, 52). Cependant, il s'agit d'études de faibles effectifs ne permettant pas de porter des conclusions définitives. En attendant les résultats des travaux de recherche clinique en cours dans ce domaine, aucune étude n'a donc permis d'établir un réel intérêt thérapeutique. Actuellement les recommandations préconisent d'éviter l'hyperthermie mais ne comportent pas l'utilisation de l'hypothermie dans cette situation (53).

*Contrôle de la fièvre en neuro-réanimation*

Indépendamment de ses mécanismes et de son origine, la fièvre est très fréquemment associée aux affections neurologiques observées en neuro-réanimation (hémorragie méningée, AVC, traumatisme crânien) et elle semble exercer une influence négative sur l'évolution de ces patients (54, 55). Au-delà des effets bénéfiques potentiels de l'hypothermie dans les situations précédemment décrites, le contrôle de l'hyperthermie nécessite parfois de mettre en œuvre des moyens thérapeutiques similaires, avec un objectif ciblé cette fois sur l'obtention et le maintien d'une normothermie. Cela est particulièrement vrai lorsque les moyens médicamenteux usuels (paracétamol ou autre antipyrétique) ne sont pas efficaces. Dans ces situations, la principale difficulté réside dans le niveau d'éveil des patients concernés. En effet, l'emploi des procédés physiques de refroidissement entraîne inmanquablement un inconfort important chez tout patient conscient, majoré par les frissons.

*Autres indications potentielles*

Il s'agit d'indications non validées, mais qui ont fait l'objet de travaux expérimentaux encourageants leur évaluation thérapeutique.

*Hémorragie méningée*

Des études animales et quelques observations cliniques isolées suggèrent que l'hypothermie, utilisée notamment à la phase aiguë, pourrait réduire le risque de survenue et l'intensité du vasospasme observé au décours de l'hémorragie méningée (56-60). Une revue récente, qui regroupe l'ensemble des observations concernant l'hypothermie utilisée dans ce contexte, souligne l'intérêt éventuel de ce traitement pour diminuer les séquelles neurologiques (58). Cependant, il n'existe actuellement aucune étude randomisée permettant de recommander formellement l'hypothermie dans cette indication.

*Méningites*

Les études animales ont montré que l'hypothermie pratiquée sur un modèle de méningite à streptocoque diminuait l'inflammation locale et la pression intracrânienne (61). L'existence d'un effet thérapeutique bénéfique, reposant sur une amélioration des performances cérébrales, n'est cependant pas démontrée. Sur la base de ces études animales, des investigations cliniques sont actuellement envisagées afin de tester l'intérêt éventuel de l'hypothermie thérapeutique au cours des méningites compliquées de coma.

*Choc hémorragique*

Au cours du choc hémorragique expérimental, quelques études animales ont montré une amélioration du pronostic neurologique dans le groupe traité par hypothermie (62,63). Il n'existe cependant pas d'étude clinique permettant de recommander son emploi.

## Sepsis

La réduction de la demande métabolique engendrée par l'hypothermie, et les effets anti-inflammatoires biologiques constatés chez l'animal constituent des arguments expérimentaux encourageants concernant l'emploi de l'hypothermie au cours du sepsis (64). En revanche, des effets négatifs de l'hypothermie ont également été décrits chez l'animal lorsqu'elle est utilisée en prétraitement (65). Ainsi, à ce jour, il n'existe pas de données cliniques suffisantes et des investigations supplémentaires sont requises pour appuyer l'hypothèse d'un apport thérapeutique de l'hypothermie induite dans cette situation.

## Infarctus du myocarde en phase aiguë

Expérimentalement, l'hypothermie semble réduire la taille de l'infarctus du myocarde (66). Chez l'homme, les études préliminaires, peu nombreuses et visant essentiellement à asseoir la faisabilité de l'hypothermie dans ce contexte, ont rapporté des résultats contradictoires en terme d'effet bénéfique potentiel (67, 68). Les résultats préliminaires d'études multicentriques récentes (COOL-MI et ICE-IT1) semblent suggérer une diminution de la taille de l'infarctus lorsqu'il est antérieur et que la température corporelle est inférieure à 35 °C lors de la reperfusion. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la place de l'hypothermie dans cette indication.

## Principes du refroidissement

Quatre principes physiques peuvent être utilisés pour accélérer les échanges de chaleur : la radiation (transfert de chaleur entre deux surfaces sans contact, par radiation électromagnétique), la conduction (transfert direct de chaleur par contact entre deux surfaces), la convection (transfert de chaleur avec l'air environnant), et l'évaporation (perte de chaleur liée à l'évaporation de l'eau contenue dans la sueur et les voies respiratoires). Plusieurs techniques combinant ces principes entre eux peuvent être utilisées conjointement pour diminuer le délai d'obtention de la température cible.

Il existe de nombreuses méthodes de refroidissement utilisant ou combinant les principes physiques énoncés plus haut. Les plus fréquemment employées apparaissent dans le tableau I. Ces méthodes peuvent être combinées entre elles et être associées à l'usage de traitements médicamenteux antipyrétiques, en particulier lorsque la température-cible est difficile à atteindre.

Quelle que soit la méthode utilisée, il est nécessaire de combattre les frissons qui d'une part empêchent d'atteindre l'objectif thermique, et d'autre part entraînent une augmentation du métabolisme, néfaste en cas de lésion neurologique. Le frisson est une réaction physiologique qui apparaît chez l'être humain au seuil approximatif de 36 °C (mais avec une grande variation interindividuelle). Lorsqu'il survient, le frisson augmente la consommation globale en oxygène et constitue une gêne majeure à la réalisation et au maintien de l'hypothermie. Sa survenue peut être empêchée à l'aide de différents agents pharmacologiques,



tels que les morphiniques, la clonidine, la kétansérine, la buspirone ou la néostigmine. Parmi les morphiniques, la péthidine (ou mépéridine) semble particulièrement efficace en raison de sa plus grande affinité pour les récepteurs kappa. Cependant, le plus souvent, il demeure nécessaire de recourir à une sédation-analgésie qui permet l'emploi associé d'une curarisation. Ainsi, la triple association benzodiazépine-morphinique-curare a été employée chez les patients inclus dans les deux études princeps qui ont montré l'efficacité de l'hypothermie thérapeutique dans le contexte de l'arrêt cardiaque (33, 34). La curarisation, associée à une sédation-analgésie, est donc le moyen le plus efficace pour parvenir à supprimer le frisson, mais elle doit être employée avec les précautions habituelles, notamment en terme de surveillance.

**Tableau III** – Principales méthodes de refroidissement.

| Méthodes                      | Vitesse (°C/h) | Maintien de l'hypothermie | Utilisable pour réchauffement |
|-------------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------------|
| Couverture à air froid        | Lent           | +/-                       | +++                           |
| Packs de glace                | Lent           | ++                        | 0                             |
| Tunnel glacé                  | 1,1            | ++                        | 0                             |
| Casque réfrigérant            | 1,5            | +                         | 0                             |
| Lit à liquide froid circulant | 1,5-3          | +++                       | +++                           |
| Bain froid                    | 9,3            | +++                       | 0                             |
| Lit à air refroidissant       | -              | ++                        | +++                           |
| Perfusion de sérum froid      | 0,6-2,5        | 0                         | 0                             |
| Cathéters endovasculaires     | 2              | +++                       | +++                           |
| Circuits extracorporels       | > 4            | +++                       | +++                           |

Impossible (0), peu efficace (+/-), efficace (+ à +++ en fonction de l'efficacité); le réchauffement est exprimé en : impossible (0) ou possible (+++).

## Objectifs de température

L'objectif thérapeutique du traitement par hypothermie induite correspond à l'obtention de la température souhaitée et au maintien stable de ce niveau de température pendant toute la durée de traitement. Le niveau de température-cible et la durée d'hypothermie sont cependant variables en fonction des situations.

- Au décours d'un arrêt cardiaque, la température-cible recommandée est comprise entre 32 et 34 °C pour une durée de 12 à 24 heures (35). Ces recommandations correspondent aux objectifs testés dans les principales études cliniques (33, 34). Une température inférieure peut être responsable de complications, notamment à type de troubles du rythme cardiaque. Concernant la durée idéale de l'hypothermie thérapeutique dans cette

indication, des données cliniques supplémentaires sont nécessaires avant d'envisager une modification des recommandations actuelles.

- Au cours du coma post-traumatique, la plupart des études cliniques ont testé une hypothermie à 33 °C (43). Cependant, l'étude de la PO<sub>2</sub>, de la PCO<sub>2</sub> et du pH tissulaire à différents niveaux de température chez 30 patients a montré que la PO<sub>2</sub> tissulaire s'effondrait en dessous de 35 °C, entraînant une ischémie cérébrale (69). Pour ces raisons, certaines équipes préconisent une température-cible comprise entre 35 et 36 °C.
- Après un AVC ischémique, l'hypothermie, lorsqu'elle est employée, est alors réalisée chez des patients conscients, non ventilés. Dans ces conditions, l'inconfort et les frissons sont des phénomènes fréquents qui limitent la profondeur de l'hypothermie. La température-cible habituellement employée est alors habituellement de l'ordre de 35 à 36 °C. Cependant, les données cliniques dans ce domaine sont peu nombreuses et il faut attendre les résultats des investigations qui sont en cours, notamment dans le domaine des AVC dits « graves », s'accompagnant d'un coma justifiant le recours à la ventilation mécanique.

## Réchauffement en cas d'hypothermie

Une fois le diagnostic posé, la prise en charge de l'hypothermie accidentelle pose essentiellement le problème de son retentissement cardio-vasculaire et de la stratégie de réchauffement à employer en fonction des circonstances de survenue (immersion prolongée, polytraumatisé, etc.). L'absence d'études contrôlées en dehors du périopératoire ne permet pas d'évaluer précisément ni de comparer entre elles les méthodes de réchauffement proposées.

### ***Risque d'« after drop »***

Le réchauffement constitue, avec les mesures habituelles de réanimation, la base du traitement de l'hypothermie. Il devrait être adapté à la situation clinique afin de garantir son innocuité et son efficacité. En effet, la correction de l'hypothermie comporte des risques cardio-vasculaires qui sont d'autant plus importants que l'hypothermie initiale est profonde, que le réchauffement est rapide et qu'il est appliqué en périphérie de l'organisme.

Le phénomène d'« after drop », qui correspond à la baisse supplémentaire de température centrale observée lors de la prise en charge initiale du patient, rend compte de la plupart de ces risques cardio-vasculaires. Son mécanisme physiopathologique tient au gradient de température créé entre la périphérie et le centre de l'organisme lors de l'extraction du corps de la victime de l'environnement froid. La levée brutale de la vasoconstriction périphérique provoquée par un réchauffement externe rapide entraîne la mise en circulation de sang froid, ce qui refroidit davantage encore le cœur, tout en majorant l'hypovolémie par vasodilatation du territoire cutané. Ce phénomène peut ainsi déstabiliser une situation hémodynamique précaire. L'inadéquation entre

la majoration rapide de la demande métabolique et les apports insuffisamment assurés par un myocarde encore froid peut également aggraver une acidose métabolique et déclencher une arythmie cardiaque au cours du réchauffement. Ce concept est à la base du paradigme selon lequel le réchauffement actif externe doit être entrepris prudemment, sous monitoring des fonctions vitales et de l'électrocardiogramme, dans une structure disposant du matériel de réanimation approprié. Il doit être progressif et s'appliquer préférentiellement au tronc plutôt qu'aux membres. La littérature plus récente semble néanmoins pondérer l'importance clinique de ce phénomène, le réchauffement devant être mené de concert avec la réanimation hydroélectrolytique. Les méthodes de réchauffement interne n'exposent théoriquement pas à ce risque, mais leur mise en œuvre ne doit cependant pas être systématique.

### **Méthodes de réchauffement**

On distingue classiquement les méthodes passives des méthodes actives, selon qu'elles mettent en jeu ou non sur les capacités de thermogenèse intrinsèque du patient (71). Parmi les méthodes actives, il est également habituel de différencier les méthodes externes et internes, selon qu'elles s'appliquent sur la périphérie de l'organisme ou sur des structures internes via des dispositifs invasifs.

#### *Méthodes passives*

Leur objectif est de limiter la déperdition thermique. L'extraction de l'environnement froid et de l'humidité, l'augmentation de la température de l'environnement et la mise en place d'une couverture de survie doublée de couvertures sont des moyens simples à mettre en œuvre. Leur efficacité est relative et dépend des capacités de thermogenèse spontanée de la victime qui ne peuvent cependant excéder 1 °C par heure. Elles sont donc insuffisantes en cas d'hypothermie sévère (température centrale inférieure à 32 °C) ou d'inefficacité circulatoire.

#### *Méthodes actives externes*

- L'immersion dans un bain chaud est associée à des risques de noyade ; par ailleurs, les difficultés de monitoring et de poursuite de la réanimation en font une méthode historique.
- Les couvertures chauffantes électriques ont également été abandonnées après la description de plusieurs cas de brûlures cutanées chez des patients inconscients.
- Les dispositifs à air pulsé, largement étudiés en situation per- et postopératoire, représentent la méthode de choix en cas d'hypothermie sévère (température centrale entre 28 et 32 °C) sans instabilité hémodynamique ; ils permettent un réchauffement cutané progressif par convection de l'ordre de 1 °C par heure sans entraîner d'événements indésirables cardio-vasculaires.

- D'autres méthodes sont plus marginales et moins diffusées : réchauffeurs à pression négative, réchauffement par fibres de carbone munies de résistance électriques.

### *Méthodes actives internes*

Elles ont l'avantage d'être plus efficaces et de réchauffer le compartiment sanguin central avant la périphérie.

- Réchauffement des gaz inspirés : souvent insuffisante lorsqu'elle est utilisée seule (réchauffement d'1 à 2 °C par heure), l'inhalation d'air ou d'oxygène réchauffé entre 40 et 45 °C et humidifié au travers d'un masque ou d'une sonde d'intubation trachéale est une méthode relativement facile à mettre en œuvre.
- Réchauffement des solutés de perfusion : les solutés administrés au moyen d'un réchauffeur de perfusion ne constituent un réel moyen de réchauffement qu'au-delà d'un certain volume de remplissage. L'hypovolémie efficace et le collapsus étant fréquents en cas d'hypothermie profonde, leur utilité ne doit cependant pas être négligée.
- Irrigation de cavités internes naturelles : de bons résultats peuvent être obtenus par l'irrigation à l'aide de solutés chauds de la vessie, de l'estomac ou de l'œsophage. La faible surface d'échange limite leur efficacité ; de plus, l'irrigation œsophagienne serait susceptible de déclencher des troubles du rythme cardiaque. La méthode la plus efficace est le lavage péritonéal (40 à 45 °C, 10 à 20 mL/kg) qui permet d'assurer un réchauffement de l'ordre de 2 à 4 °C par heure. L'irrigation pleurale est réalisée au moyen de deux drains thoraciques de gros calibre ; en fonction des équipes la température de la solution saline varie entre 39 et 40 °C et la méthode d'irrigation varie d'un débit continue à des instillations successives de chaque plevre.
- Circuit extracorporel : il s'agit de la technique la plus efficace en terme de réchauffement. L'assistance circulatoire a été particulièrement étudiée, notamment en cas d'inefficacité circulatoire. Sa principale limite d'emploi réside dans sa disponibilité qui est réservée à des centres sélectionnés pouvant mettre en œuvre la technique et mobiliser du personnel qualifié en urgence (72). Le développement de systèmes portables et périphériques, avec abord fémoro-fémoral de type ECMO et muni d'un thermostat, pourrait faciliter l'emploi de ces systèmes en situation d'urgence. Cette technique permet d'assurer en outre la perfusion et l'oxygénation des organes dans l'attente d'une reprise d'activité circulatoire spontanée. Le réchauffement est rapide de l'ordre de 1 à 2 °C/5 minutes avec un débit de 4 litres/minute. Les inconvénients liés à l'anticoagulation sont partiellement résolus par l'emploi de circuit préhéparinés, diminuant le risque d'hémorragie, notamment en cas de polytraumatisme ou de traumatisme crânien associé. Les taux de survie observés au sein d'une équipe entraînée et d'une population sélectionnée atteignent 50 % à un an avec un pronostic neurologique excellent. Les autres types de circuits extracorporels concernent essentiellement la dialyse

et l'hémofiltration veino-veineuse, procédés plus répandus et qui ont l'avantage de corriger les troubles métaboliques et d'épurer des substances dialysables en cas d'intoxication associée. L'efficacité est cependant moins importante en terme de rapidité, le débit sanguin étant généralement limité entre 250 et 500 mL par minute.

### Stratégie de prise en charge

L'attitude pratique proposée est résumée dans la figure 3. Il convient de souligner trois points importants.

- L'attitude initiale doit toujours comporter une évaluation des grandes fonctions vitales et en un bilan lésionnel succinct.
- Les recommandations internationales concernant la réanimation cardio-pulmonaire d'un arrêt cardiaque en hypothermie insistent sur la nécessité de la poursuite des manœuvres de réanimation tant que la température reste inférieure à 30 °C, lorsque le clinicien juge raisonnable la poursuite des soins, et sur le fait que le cœur froid présente une insensibilité relative au choc électrique externe et aux drogues vasoactives (73).
- Le risque est réel d'accumulation des drogues en hypothermie avec un relargage à des doses toxiques au cours du réchauffement.

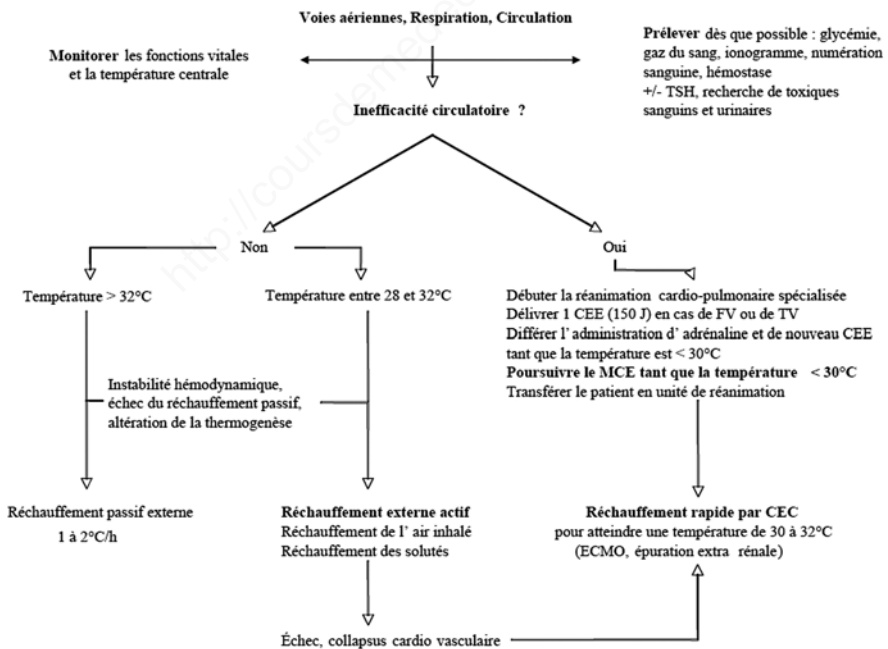


Fig. 3 – Stratégie de prise en charge d'une hypothermie sévère.

## Conclusion

La régulation thermique, mécanisme complexe, constitue un élément essentiel des phénomènes contribuant à l'homéostasie. La compréhension de ses effets, de ses mécanismes et le développement de nouveaux matériels permettant de moduler et de contrôler celle-ci, a ouvert une nouvelle voie de recherche dans les thérapeutiques que nous pouvons proposer à nos patients de réanimation.

## Références

1. Arthurs Z, Cuadrado D, Beekley A *et al.* (2006) The impact of hypothermia on trauma care at the 31st combat support hospital. *Am J Surg* 191: 610-4
2. Collins KJ, Dore C, Exton-Smith AN, Fox RH, MacDonald IC, Woodward PM (1977) Accidental hypothermia and impaired temperature homeostasis in the elderly. *Br Med J* 1: 353-6
3. Collins KJ, Exton-Smith AN, Doré C (1981) Urban hypothermia: preferred temperature and thermal perception in old age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 282: 175-7
4. Bastow MD, Rawlings J, Allison SP (1983) Undernutrition, hypothermia, and injury in elderly women with fractured femur: an injury response to altered metabolism? *Lancet* 1: 143-6
5. Kibayashi K, Shoji H (2003) Accidental fatal hypothermia in elderly people with Alzheimer's disease. *Med Sci Law* 43: 127-31
6. Lewin S, Brettman LR, Holzman RS (1981) Infections in hypothermic patients. *Arch Intern Med* 141: 920-5
7. Leblanc J (1958) Chlorpromazine hypothermia in rats. *J Appl Physiol* 13: 237-8
8. Aslam AF, Aslam AK, Vasavada BC, Khan IA (2006) Hypothermia: evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *Am J Med* 119: 297-301
9. Moss J (1986) Accidental severe hypothermia. *Surg Gynecol Obstet* 162: 501-13
10. Gentilello LM (1995) Advances in the management of hypothermia. *Surg Clin North Am* 75: 243-56
11. Morgan ML, Anderson RJ, Ellis MA, Berl T (1983) Mechanism of cold diuresis in the rat. *Am J Physiol* 244: F210-6
12. Mustafa S, Shaikh N, Gowda RM, Khan IA (2005) Electrocardiographic features of hypothermia. *Cardiology* 103: 118-9
13. Maruyama M, Atarashi H, Ino T, Kishida H (2002) Osborn waves associated with ventricular fibrillation in a patient with vasospastic angina. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13: 486-9
14. Okada M (1984) The cardiac rhythm in accidental hypothermia. *J Electrocardiol* 17: 123-8
15. Knappe T, Mittlmeier T, Eipel C, Amon M, Menger MD, Vollmar B (2005) Effect of systemic hypothermia on local soft tissue trauma-induced microcirculatory and cellular dysfunction in mice. *Crit Care Med* 33: 1805-13
16. Avalos JL, Boeke JD, Wolberger C (2004) Structural basis for the mechanism and regulation of Sir2 enzymes. *Mol Cell* 13: 639-48
17. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, Hoffman M (2004) A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 56: 1221-8
18. Mallet ML (2002) Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM* 95: 775-85
19. Liou AK, Clark RS, Henshall DC, Yin XM, Chen J (2003) To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol* 69: 103-42

20. Siesjö BK, Agardh CD, Bengtsson F, Smith ML (1989) Arachidonic acid metabolism in seizures. *Ann NY Acad Sci* 559: 323-39
21. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K (2002) Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 30: 1499-502
22. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringner MN (2008) Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 9: 189-97
23. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG *et al.*; American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America (2008) Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36: 1330-49
24. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT (2008) Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med* 36: 1531-5
25. Cremer OL, Kalkman CJ (2007) Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog Brain Res* 162: 153-69
26. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL (2004) Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 30: 811-6
27. Mackowiak PA, Marling-Cason M, Cohen RL (1982) Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J Infect Dis* 145: 550-3
28. Polderman KH (2004) Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 30: 556-75
29. Laver S, Farrow C, Turner D *et al.* (2004) Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 30: 2126-8
30. Laurent I, Monchi M, Chiche JD *et al.* (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 40: 2110-6
31. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group (1986) Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 314: 397-403
32. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group (1991) A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 324: 1225-31
33. Bernard SA, Gray TW, Buist MD *et al.* (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346: 557-63
34. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346: 549-56
35. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL *et al.* (2003) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 57: 231-5
36. Ewy GA (2005) Cardiocerebral resuscitation: the new cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 111: 2134-42
37. Sterz F, Behringer W, Holzer M (2006) Global hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest. *Acute Card Care* 8: 25-30
38. Clifton GL, Miller ER, Choi SC *et al.* (2001) Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344: 556-63
39. Clifton GL, Allen S, Barrsdale P *et al.* (1993) A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 10: 263-71
40. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF *et al.* (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336: 540-6
41. Gadkary CS, Alderson P, Signorini DF (2002) Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD001048



42. Mc Intyre LA, Fergusson LA, Hebert PC *et al.* (2003) Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury. *JAMA* 289: 2992-9
43. Vigué B, Geeraerts T, Le Guen N *et al.* (2006) therapeutic hypothermia. *Ann Fr Anesth Réanim* 25: 838-44
44. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA *et al.* (2005) Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353: 1574-84
45. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D *et al.* (2005) Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365: 663-70
46. Maier CM, Sun GH, Kunis D *et al.* (2001) Delayed induction and long-term effects of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: neurological outcome and infarct size. *J Neurosurg* 94: 90-6
47. Maier CM, Ahern K, Cheng ML *et al.* (1998) Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. *Stroke* 29: 2171-80
48. Hajat C, Hajat S, Sharma P (2000) Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 31: 410-4
49. Wang Y, Lim LL, Levi C *et al.* (2000) Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 31: 404-9
50. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS *et al.* (2000) Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 31: 2251-6
51. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A *et al.* (2001) Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 32: 1847-54
52. Wang H, Olivero W, Lanzino G *et al.* (2004) Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg* 100: 272-7
53. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ *et al.* (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*; 38: 1655-711
54. Ginsberg MD, Busto R (1998) Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 29: 529-34
55. Baena RC, Busto R, Dietrich WD *et al.* (1997) Hyperthermia delayed by 24 hours aggravates neuronal damage in rat hippocampus following global ischemia. *Neurology* 48: 768-73
56. Keller E, Fortunati M, Muroi C *et al.* (2003) Hypothermia in the treatment of patients with intractable cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Proc 3rd international symposium on therapeutic hypothermia*. P84
57. Thome C, Schubert GA, Piepgras A *et al.* (2001) Hypothermia reduces acute vasospasm following SAH in rats. *Acta Neurochir* 77 (Suppl): 255-8
58. Thome C, Schubert GA, Schilling L (2005) Hypothermia as a neuroprotective strategy in subarachnoid hemorrhage: a pathophysiological review focusing on the acute phase. *Neurol Res* 27: 229-37
59. Piepgras A, Elste V, Frietsch T *et al.* (2001) Effect of moderate hypothermia on experimental severe subarachnoid hemorrhage, as evaluated by apparent diffusion coefficient changes. *Neurosurgery* 48: 1128-35
60. Nagao S, Irie K, Kawai N *et al.* (2000) Protective effect of mild hypothermia on symptomatic vasospasm: a preliminary report. *Acta Neurochir* 76 (Suppl): 547-50



61. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Zingarelli B *et al.* (2002) Modulation of nuclear factor-kappaB activation and decreased markers of neurological injury associated with hypothermic therapy in experimental bacterial meningitis. *Crit Care Med* 30: 2553-9
62. Hachimi-Idrissi S, Yang X, Nguyen DN *et al.* (2004) Combination of therapeutic mild hypothermia and delayed fluid resuscitation improved survival after uncontrolled hemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. *Resuscitation* 62: 303-10
63. Wu X, Kochanek PM, Cochran K *et al.* (2005) Mild hypothermia improves survival after prolonged, traumatic hemorrhagic shock in pigs. *J Trauma* 59: 291-99; discussion 299-301
64. L'Her E, Amerand A, Vettier A *et al.* (2006) Effects of mild induced hypothermia during experimental sepsis. *Crit Care Med* 34: 2621-3
65. Torossian A, Ruehlmann S, Middeke M *et al.* (2004) Mild preseptic hypothermia is detrimental in rats. *Crit Care Med* 32: 1899-903
66. Kloner RA, Rezkalla SH (2004) Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol* 44: 276-86
67. Ly HQ, Denault A, Dupuis J *et al.* (2005) A pilot study: the Noninvasive Surface Cooling Thermoregulatory System for Mild Hypothermia Induction in Acute Myocardial Infarction (the NICAMI Study). *Am Heart J* 150: 933
68. Kandzari DE, Chu A, Brodie BR *et al.* (2004) Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study). *Am J Cardiol* 93: 636-9
69. Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ (2002) Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 88: 188-92
70. Mair P, Kornberger E, Furtwaengler W, Balogh D, Antretter H (1994) Prognostic markers in patients with severe accidental hypothermia and cardiocirculatory arrest. *Resuscitation* 27: 47-54
71. Danzl DF, Pozos RS (1994) Accidental Hypothermia. *N Engl J Med* 331: 1756-60
72. Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle HP *et al.* (1997) Outcome of Survivors of Accidental Deep Hypothermia and Circulatory Arrest Treated with Extracorporeal Blood Warming. *N Engl J Med* 337: 1500-5
73. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (2005) *Circulation* 112: IV-1-IV-5

# Dysfonctions métaboliques et sepsis

R. Favory et D. De Backer

Malgré les progrès récents réalisés dans le domaine et la campagne de survie pour le sepsis, le choc septique reste grevé d'une mortalité élevée. Le choc septique est un choc dit « distributif », qui, comme tous les autres types d'états de choc, s'accompagne d'une dysfonction métabolique. Néanmoins, et ce contrairement aux autres types d'état de choc, le débit cardiaque est habituellement élevé (état hyperkinétique) mais la répartition du débit sanguin entre les différents tissus (altérations des circulations régionales) et au sein même de ceux-ci (dysfonction microcirculatoire) rend parfois la perfusion de certaines unités métaboliques insuffisante pour assurer leur besoins de base. De plus, la fonction cellulaire peut également être altérée même lorsque la perfusion est adéquate. Ceci résulte en une dysfonction métabolique généralisée mais d'incidence et de sévérité variables, qui participe à la dysfonction organique, multiorganique et, partant, au décès du patient.

## Dysfonction macrocirculatoire

### Hypovolémie et vasoplégie

L'état de choc septique, après réplétion volémique, se caractérise par un état hyperkinétique avec une vasoplégie intense. Celle-ci se caractérise par une hyporéactivité vasculaire tant aux substances vasoconstrictrices et vasodilatatrices endogènes (catécholamines, angiotensine, etc.) qu'aux médicaments vasoactifs utilisés pour traiter l'état de choc. Cette hypovolémie est à la fois absolue par des phénomènes de fuite capillaire et relative à cause de la vasodilatation intense des grandes veines de capacitance. Cette hypovolémie et l'hypotension

artérielle variable résultantes peuvent entraîner une diminution de la perfusion des organes. Cependant le niveau de pression artérielle à maintenir en clinique pour maintenir une pression de perfusion tissulaire suffisante est controversé. Généralement une pression artérielle moyenne de 60-65 mmHg semble suffisante chez la plupart des patients (1, 2), il existe une variabilité individuelle assez marquée et certains patients semblent pouvoir bénéficier d'une pression artérielle plus élevée (3, 4) (tableau I).

**Tableau I** – Mécanismes et conséquences des altérations cardiovasculaires et mitochondriales lors du sepsis.

| Cible                   | Mécanismes                                                                                                                                             | Conséquences                                                                                                 |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Myocarde                | Cytokines<br>NO<br>Sensibilité des fibres au calcium<br>Voies de l'apoptose                                                                            | Dysfonction diastole/systole<br>Dysfonction ventriculaire gauche et/ou droite<br>Débit cardiaque insuffisant |
| Macrocirculation        | Cytokines<br>NO<br>Canaux $K_{ATP}$                                                                                                                    | Vasoplégie                                                                                                   |
| Circulations régionales | Cytokines<br>NO<br>Canaux $K_{ATP}$                                                                                                                    | Perfusion insuffisante par rapport besoins métaboliques                                                      |
| Microcirculation        | Inflammation/coagulation<br>Dégradation de l'endothélium/<br>glycocalyx<br>Dysfonction endothéliale<br>Interaction cellules circulantes et endothélium | Shunt microcirculatoire<br>Fuite capillaire<br>Activation coagulation et inflammation                        |
| Mitochondrie            | Anomalies de la chaîne respiratoire (NO, radicaux libres)<br>Cytokines<br>Pore de transition de perméabilité (voies de l'apoptose)                     | Baisse de la formation d'ATP<br>Diminution de la biogenèse<br>Diminution métabolisme                         |

## Dysfonction myocardique

À cette dysfonction vasculaire s'ajoute de façon plus fréquente qu'initialement suspectée (5) une dysfonction cardiaque gauche ou biventriculaire. Cette dysfonction peut être diastolique et/ou systolique. Même si le débit cardiaque est augmenté, grâce à une augmentation de la fréquence cardiaque et à une diminution de post-charge, la fraction d'éjection peut être diminuée. Une des difficultés de l'évaluation de cette dysfonction myocardique réside dans le fait que les modifications de charge liées à la vasoplégie et à l'hypovolémie vraie rendent difficile l'interprétation des indices de fonction ventriculaire utilisables au lit du patient. De ce fait, elle n'est parfois démasquée que lorsque la pression artérielle est corrigée (5). La sévérité de cette dysfonction myocardique est variable et reliée

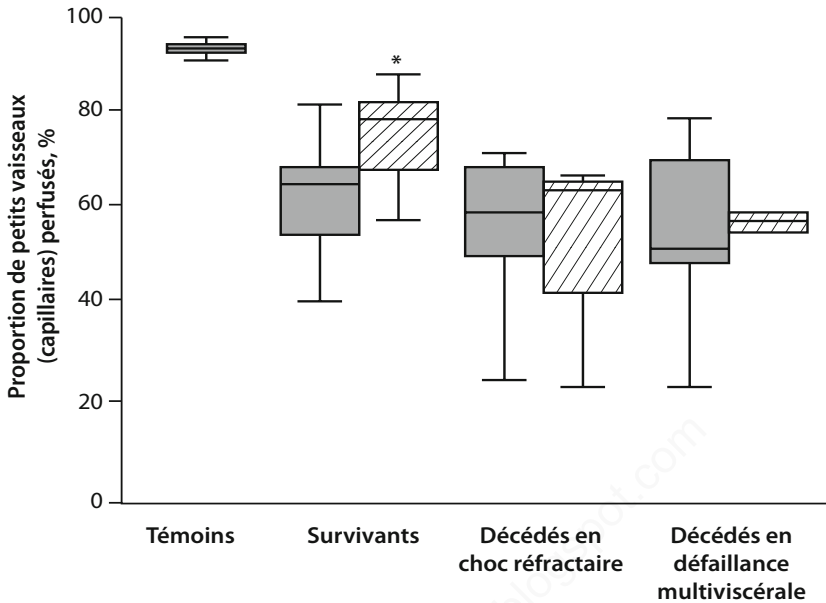


**Fig. 1** – Relation entre l'évolution de la perfusion microcirculatoire et l'outcome : évolution entre le temps de base et le dernier jour du choc septique de la proportion de petits vaisseaux perfusés (PPV) chez des patients en état de choc septique survivants, décédant des suites de défaillances multiviscérales, décédant en état de choc réfractaire. À gauche, la PPV normale, obtenue chez des volontaires sains, est montrée. L'évolution de cette PPV est statistiquement différente dans le temps (analyse de variance). Seuls les survivants améliorent leur microcirculation. D'après Sakr *et al.* (36).

au pronostic des patients. Dans les cas favorables, la dysfonction myocardique dure 5 à 7 jours, avec une récupération *ad integrum* de la fonction myocardique. La physiopathologie de cette atteinte myocardique fait schématiquement appel à une conjonction de différents phénomènes supracellulaires (atteinte microcirculatoire) et cellulaires (altérations métaboliques) impliquant de substances cardiodépresseurs comme le TNF- $\alpha$  ou les interleukines 1 et 6, des radicaux libres de l'oxygène, les voies du monoxyde d'azote (NO), une diminution de la sensibilité des fibres au calcium, une down-régulation des récepteurs aux catécholamines. Enfin, l'association d'une activation des voies de l'apoptose dans certains modèles (6) à cette dysfonction myocardique pourrait être un facteur explicatif supplémentaire.

Faut-il traiter cette dysfonction myocardique? La plupart des auteurs s'accordent à penser qu'il ne faut pas traiter la dysfonction myocardique en soi, mais plutôt d'en limiter les conséquences, c'est-à-dire principalement la diminution de perfusion tissulaire. D'après les résultats de l'étude de Rivers (7), environ 15 % des patients nécessitaient un traitement par dobutamine parce qu'ils avaient concomitamment une baisse de la saturation veineuse centrale en O<sub>2</sub> persistant après correction de l'hypovolémie. Le choix de la thérapeutique à utiliser pour améliorer la contractilité est également débattu. Effectivement, la sensibilité des récepteurs aux catécholamines est diminuée, et les agents bêta-1

peuvent augmenter la consommation myocardique en  $O_2$ . Une alternative est d'administrer une molécule augmentant non pas le transitoire calcique mais la sensibilité des fibres au calcium comme le levosimendan. Cette molécule a déjà été testée et pourrait peut-être montrer un avantage par rapport à la dobutamine (8) mais nécessite probablement davantage de données avant d'être utilisée en pratique clinique courante.

## Altération des perfusions régionales

La vasodilatation intense provoquée par le choc septique est cependant très variable d'une circulation régionale à une autre, compliquant l'analyse globale de la situation, et menant à une altération de la répartition des flux régionaux. La réponse physiologique à un choc « classique », tel qu'un choc hémorragique, est de préserver les circulations myocardiques et cérébrales, avec vasoconstriction des circulations cutanées, splanchniques et rénales. Cette autorégulation est perdue dans le sepsis.

Si la circulation coronaire est globalement préservée chez le patient en choc septique (9, 10), il n'est pas impossible qu'il puisse exister une altération de la perfusion au niveau de certaines zones. Dans un modèle de choc endotoxinique canin (11), la perfusion coronaire est hétérogène et spatialement redistribuée pour un niveau de perfusion globale et à un niveau de travail donnés, suggérant une augmentation de la perfusion dans certains territoires et diminution dans d'autres. Les effets des catécholamines sont modifiés : les effets  $\alpha$ -1 et  $\beta$ -2 semblent diminués, alors que l'effet  $\alpha$ -2 semble augmenté dans le lit coronaire (12). La vasodilatation endothélium-dépendante coronaire est souvent diminuée (production de NO par la eNOS), que ce soit *in vivo* ou *in vitro*. Des réponses en vasoconstriction peuvent se voir également, médiées par le thromboxane A2 ou l'endothéline (13), qui sont moindres si le substrat des NOS, la L-arginine, est apportée de façon exogène (14). Finalement, il se peut que le NO dérivé de l'iNOS et produit en grande quantité sans régulation désensibilise la guanylate cyclase aux donneurs de NO et contribue à une tendance à la vasoconstriction malgré l'induction de l'iNOS (15).

La circulation splanchnique est particulièrement complexe. Il y a d'une part la circulation mésentérique et d'autre part la circulation hépatique. Cette dernière résulte de la confluence de la circulation veineuse mésentérique (et donc à basse pression et bas contenu en oxygène) et du débit sanguin de l'artère hépatique (haute pression et haut contenu en oxygène). Tant le sepsis que nos interventions thérapeutiques (agents vasoactifs et vasopressine en particulier) peuvent affecter différemment les différents composants de la circulation splanchnique.

La circulation mésentérique est altérée quel que soit le type de modèle de choc septique hypo- ou hyperkinétique, suite à l'augmentation du tonus sympathique et l'activation du système rénine-angiotensine, et dans une moindre mesure, à l'augmentation des taux circulants d'endothéline. Là aussi, la voie du NO

peut être impliquée : une exposition suffisamment longue à l'endotoxine sous-régule l'eNOS alors qu'elle sur-régule l'iNOS (16), pouvant ainsi diminuer la réponse en vasodilatation endothélium-dépendante. Néanmoins, l'inhibition de la synthèse de NO peut avoir des effets inverses suivant les études et les espèces animales étudiées. Par ailleurs, une étude de microscopie intravitale chez la souris a montré que l'application systémique ou topique d'endotoxine entraînait une vasodilatation NO-dépendante associée à une diminution de perméabilité intestinale (17). L'administration d'agents bêta-adrénérgiques à faibles doses permet d'améliorer la perfusion mésentérique tant dans des modèles expérimentaux de sepsis (18, 19) que chez des patients en choc septique (20). Le débit sanguin hépatique total est relativement bien préservé voire augmenté dans certains modèles animaux, mais diminué dans d'autres, ceci étant en partie lié à l'espèce animale, au niveau de réanimation liquidienne ou au type d'anesthésie. Les résistances au flux au niveau de l'artère hépatique et du tronc porte semblent être dues essentiellement au NO et à l'endothéline. Le NO peut inhiber les interactions leucocyte/endothélium au niveau hépatique, et donc peut-être avoir des conséquences bénéfiques, mais, d'un autre côté, altérer la fonction hépatocellulaire à cause des médiateurs pro-inflammatoires produits par les cellules de Kupffer.

Chez l'homme, le flux splanchnique augmente en général en parallèle avec le débit cardiaque ; cependant, on observe une diminution concomitante de la saturation veineuse hépatique en  $O_2$  (20, 21). Il est probable que ceci traduise le fait que le débit irriguant le foie puisse être insuffisant en regard des besoins métaboliques. En effet, nous (20) avons observé lors d'une manipulation du débit hépatique que la  $VO_2$  hépatique augmentait uniquement chez les patients ayant une  $ShO_2$  diminuée. Notons cependant que le foie ne produit pas habituellement de lactate dans les conditions septiques (22, 23), sauf lorsque le débit hépatique est fortement compromis (23), ce qui suggère une modulation des diverses voies métaboliques.

La circulation rénale : le débit sanguin rénal est généralement augmenté dans les modèles hyperkinétiques et diminué dans des modèles normo- ou hypodynamiques. Cependant, il faut être particulièrement prudent dans l'interprétation de ces données. En effet, le sepsis modifie la répartition du débit sanguin entre la médullaire et la corticale aux dépens de cette dernière (qui est déjà plus sensible à une diminution de perfusion). Cet effet semble médié par le NO. Chez le rat, l'endotoxine provoque une diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante et une production de NO après seulement 2 heures, donc sans passer par la synthèse de NO par l'iNOS (24). Après une longue exposition à l'endotoxine, la vasodilatation endothélium-dépendante est diminuée sans altérer la réponse vasoconstrictrice (25).

La réponse de la circulation rénale aux agents vasoactifs semble plus que mitigée. Si la restauration d'une pression artérielle aux alentours de 60 mmHg est associée à une augmentation de perfusion et fonction rénale (26), l'augmentation plus avant de la pression artérielle est sans effet systématique (3), bien qu'une variation individuelle importante ait été observée (4). Le choix

de l'agent vasopresseur peut également avoir une importance : en comparaison avec la norépinéphrine, la vasopressine, titrée pour obtenir le même niveau de pression artérielle, était associée à une augmentation de la diurèse et de la clairance de créatinine (27). Une analyse *post-hoc* de l'étude VASST a même montré une diminution du risque de développer une insuffisance rénale pour les patients traités par vasopressine (28).

La circulation cérébrale : dans les modèles expérimentaux, le débit sanguin cérébral est habituellement maintenu, y compris dans les modèles hypokinétiques. Cependant, des études autopsiques ont permis de déceler la présence de lésions hypoxiques (29).

## Dysfonction microcirculatoire

### Shunt microcirculatoire dans le sepsis sévère

Il est en partie anatomique et en partie fonctionnel. Les anomalies de la coagulation avec des interactions avec l'inflammation peuvent contribuer au développement de microthromboses intravasculaires, bien que celles-ci semblent peu fréquentes, et surtout une augmentation de l'adhésion et du « rolling » des cellules circulantes (globules blancs et plaquettes principalement) pouvant expliquer à leur tour les phénomènes de flux absents ou intermittents lors du choc septique. Mais de façon probablement beaucoup plus importante, les modifications du tonus vasculaire de vasoconstriction et vasodilatation (30) peuvent aussi expliquer des phénomènes de « vols vasculaires ». Le messager (catécholamines, cytokines, monoxyde d'azote, hormones, hyperglycémie de stress) mais aussi l'intégrateur, la cellule endothéliale, et l'effecteur, la cellule musculaire lisse sont altérés lors du choc septique. De plus, il existe une perte de la coordination neuronale entre les différents segments (capillaires et précapillaires), de sorte que l'adaptation du flux aux besoins métaboliques est perdue. Par ailleurs, l'œdème interstitiel observé lors de l'augmentation de perméabilité peut aussi aggraver le phénomène de shunt microcirculatoire. Enfin, le sepsis altère la glycocalyx (31), « manteau » endothélial, et une dégradation enzymatique de cette substance reproduit à « l'identique » les anomalies retrouvées lors du sepsis au niveau microcirculatoire (32).

Chez l'animal, la survenue de ces altérations microcirculatoires a été montrée dans tous les organes investigués et dans différents modèles de sepsis (endotoxine, bactéries vivantes, péritonite, etc.). Chez l'homme, cette démonstration a été plus tardive, car elle a requis l'avènement de techniques de visualisation directe de la microcirculation (comme l'OPS, pour *Orthogonal Polarization Spectral imaging*, ou SDF, pour *Sidestream DarkField imaging*). Grâce à ces techniques, nous avons montré la survenue d'altérations

microcirculatoire chez l'homme (33), et ces données ont été confirmées par de très nombreuses équipes (34, 35).

## Capillaires au flux stoppé ou intermittent

Contrairement à la circulation systémique, qui est de type hyperdynamique, la microcirculation montre des phénomènes de stase capillaire avec présence de capillaires non perfusés ou perfusés seulement de manière intermittente. Cette altération microcirculatoire représente un facteur pronostic fort. De nombreuses études associent la présence et encore mieux la persistance (36) des anomalies microcirculatoires et le pronostic des patients septiques. Il existe en parallèle une corrélation avec la dysfonction d'organes (35-37). Ces altérations de la microcirculation sont au moins partiellement réversibles. La vasodilatation microcirculatoire endothélium-dépendante est recrutée par une application topique d'acétylcholine sur une compresse pour la langue (33) ou lors de iontophorèse au niveau du territoire cutané (38). De même, des donneurs du NO testant la vasodilatation endothélium-indépendante microcirculatoire peuvent au moins en partie réverser les anomalies (34, 38). D'autres thérapeutiques peuvent améliorer la microcirculation septique, comme la dobutamine (39), la protéine C activée (40), l'hémisuccinate d'hydrocortisone (41), ou de façon plus globale « l'early goal directed therapy » (37).

La présence d'anomalies microcirculatoires sans anomalie mitochondriale dans certains modèles fait pencher la balance vers une responsabilité initiale de la microcirculation, avec secondairement atteinte mitochondriale.

## Notion d'unités microcirculatoires « fragiles »

Quelle qu'en soit la cause, ce phénomène de stase microcirculatoire diminue la délivrance en  $O_2$  tissulaire à certaines zones de tissus tout en préservant ou augmentant la  $Sv\bar{O}_2$  (ou la  $PO_2$  tissulaire lorsque mesurée par les techniques classiques) (42). Des unités microcirculatoires, représentées par des capillaires, proches des veinules plus que des artérioles (43), peuvent être plus sensibles à l'hypoxie. Ces unités microcirculatoires fragiles peuvent exister au niveau de tous les organes et s'exprimer lors du choc septique. Ceci a été observé au niveau du myocarde (44), de l'intestin (45), au niveau rénal (46) et du foie. Très récemment, des altérations identiques ont été observées au niveau de la microcirculation cérébrale (47). L'existence d'unités microcirculatoires fragiles implique directement la présence de shunts microcirculatoires et devrait impliquer des valeurs de  $PO_2$  microcirculatoire plus basses que les valeurs de  $PO_2$  veineuse, ce qui est dénommé «  $PO_2$  gap ». Dans un modèle mathématique, Goldman *et al.* (48) ont montré comment ce shunt microcirculatoire est un déterminant principal de la diminution de l'extraction tissulaire en  $O_2$  et donc de la survenue d'un phénomène de  $VO_2/DO_2$  dépendance malgré préservation de la  $DO_2$ . Ainsi, cette  $DO_2/VO_2$  dépendance a été démontrée de manière répétée dans divers



modèles animaux (49, 50). La diminution de la densité capillaire fonctionnelle retrouvée chez l'homme plaide en faveur de l'existence de ce phénomène chez l'homme (51) également (même si des contraintes méthodologiques, tel le couplage mathématique, rendent difficile sa démonstration formelle).

## **Dysfonction microcirculatoire et facteurs hémodynamiques globaux**

Les anomalies microcirculatoires ne sont pas corrélées aux données hémodynamiques générales comme la pression artérielle et le débit cardiaque (39). Cela implique que la restauration des paramètres hémodynamiques globaux est parfois insuffisante et qu'il peut persister ce qu'on nomme le « choc cryptique ». Ces anomalies microcirculatoires peuvent exister lors des autres types de choc comme le choc hémorragique (52) et le choc cardiogénique (53), mais dans ces cas-là l'atteinte microcirculatoire est corrélée aux paramètres hémodynamiques généraux, et donc elles n'apparaissent qu'après la survenue d'une hypotension artérielle, et leur degré d'altérations est moindre. Néanmoins, la persistance de ces altérations, même après correction des anomalies circulatoires systémiques, est associée à la dysfonction d'organe et au décès (54).

## **Autres conséquences de ces anomalies microcirculatoires**

Citons, entre autres, une augmentation de la perméabilité vasculaire avec une fuite capillaire, aggravant sur le plan global l'hypovolémie et sur le plan local aggravant l'oxygénation en générant des œdèmes, ce qui augmente la distance intercapillaire.

## **Dysfonction mitochondriale**

Des altérations du métabolisme cellulaire lors du sepsis peuvent également coexister, menant à une difficulté intrinsèque de la cellule à utiliser l'O<sub>2</sub> disponible. Le potentiel redox du complexe IV de la chaîne respiratoire est diminué chez le babouin après injection d'*Escherichia coli* (55). Ce phénomène d'altération de la chaîne respiratoire et de déplétion en ATP corrélée à la mortalité a été trouvé chez l'homme au niveau musculaire (56).

## Mécanismes d'altérations de la mitochondrie

### *Inhibition de la chaîne respiratoire*

Plusieurs voies peuvent mener à la dysfonction mitochondriale :

- Monoxyde d'azote (NO) : le NO inhibe de façon compétitive et réversible le complexe IV de la chaîne respiratoire, surtout en situation d'hypoxie locale (57). Or, les taux de NO sont augmentés de façon majeure lors du sepsis, notamment à cause de l'activation de la NO-synthase inducible iNOS.
- Le peroxy-nitrite,  $\text{ONOO}^-$ , un dérivé pro-oxydant non radicalaire provenant de l'association de  $\text{O}_2^{\circ-}$  et du  $\text{NO}^\circ$  : dans le sepsis, la formation de peroxy-nitrite est augmentée. D'une part, la mitochondrie génère en permanence un fond continu d' $\text{O}_2^{\circ-}$  par le biais des boucles enzymatiques impliquant le coenzyme Q10 ; d'autre part, la disponibilité du NO est augmentée y compris au niveau de la mitochondrie elle-même qui peut en synthétiser *via* une NO-synthase mitochondriale. Le peroxy-nitrite inhibe de façon irréversible la respiration mitochondriale en inhibant la F0F1ATPase qui phosphoryle l'ADP en ATP, le complexe I, le complexe II (58). De plus, il peut inhiber l'aconitase, enzyme du cycle des acides tricarboxyliques qui convertit le citrate en isocitrate.
- L'hypothèse de la poly(ADP-ribose) polymérase : la PARP-1, enzyme nucléaire qui participe à la réparation et à la réplication de l'ADN, est activée par les cassures de brins d'ADN provoquées par le stress oxydatif. Cette activation diminue le contenu cellulaire en  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ . *In vitro*, l'incubation d'un mélange de  $\text{TNF-}\alpha$ , d'IL1 $\beta$  et d'IFN- $\gamma$  sur des entérocytes humains diminue réversiblement la consommation d'oxygène de plus de 50 % et de façon significative les taux de  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ . L'inactivation de la PARP-1 dans des modèles de choc endotoxinique permet de prévenir la dysfonction contractile vasculaire (59).

### *Stress oxydatif*

Lors du sepsis, il y a une altération de la phosphorylation oxydative liée à des dégâts structuraux membranaires (60), une altération du fonctionnement des cytochromes (61) et une induction de la transition de perméabilité. Simultanément, les mécanismes de défense antioxydants sont affaiblis, notamment l'activité de la catalase est diminuée (62). Ainsi, les radicaux libres vont être présents en plus grande quantité.

## **Modifications endocriniennes**

Les hormones de stress sont sécrétées lors de la phase aiguë: cortisol, catécholamines, vasopressine, glucagon, hormone de croissance (63). Ces hormones provoquent une augmentation des substrats énergétiques sous forme de glucose, acides gras et acides aminés qui proviennent des stocks de l'organisme, tout spécialement le foie et le muscle et elles augmentent la synthèse de l'ATP mitochondrial et non mitochondrial. Il existe une insulino-résistance dans laquelle le NO *via* l'activation de l'iNOS, les cytokines et les hormones de stress ont été impliqués. De façon opposée, dans la phase plus tardive, le profil hormonal se modifie substantiellement avec une diminution importante des taux de vasopressine, une diminution de la réponse à l'ACTH malgré une cortisolémie normale, un syndrome d'euthyroïdie clinique.

La mitochondrie possède des récepteurs aux glucocorticoïdes et aux hormones thyroïdiennes. Le statut thyroïdien est corrélé à la consommation d'oxygène, à la production maximale d'ATP, et à la fois la quantité et l'activité des enzymes respiratoires. Un excès d'hormones thyroïdiennes augmente le taux de synthèse maximale d'ATP mais en réduit son efficacité. L'impact des corticoïdes semble dépendre de la durée d'exposition aux stéroïdes: un stress aigu augmente l'activité du complexe IV tandis qu'un stress chronique ou répété diminue la fonction mitochondriale.

## **Activation des voies de l'apoptose**

Les deux voies cellulaires de l'apoptose (la mort cellulaire programmée) cytoplasmique et mitochondriale sont « activées » lors du sepsis. La voie mitochondriale fait intervenir la transition de perméabilité du « pore » de la mitochondrie avec schématiquement éviction dans le cytoplasme du cytochrome c et l'activation des enzymes effectrices de l'apoptose (caspases). Le TNF- $\alpha$ , *via* son récepteur TNF-R1, active la voie des sphingolipides. Ceux-ci peuvent activer les caspases, enzymes responsables de l'apoptose cellulaire (mort cellulaire programmée). Différents modèles septiques montrent que l'inhibition de la transition de perméabilité de la mitochondrie peut améliorer le fonctionnement de la chaîne respiratoire et la fonction d'organes (64).

## **Diminution de la biogenèse des mitochondries**

Le TNF-alpha, *via* l'induction de la voie des céramides, provoque la transition du pore de transition de perméabilité qui promeut l'autophagie des mitochondries, ce d'autant que les mitochondries plus âgées. Les hormones thyroïdiennes et sexuelles, l'insuline et les glucocorticoïdes peuvent moduler la

biogenèse des mitochondries. Après 6 à 24 heures après injection de LPS, on observe une diminution d'expression des complexes I et IV et du nombre de copies d'ADN mitochondrial (65). Dans un modèle de sepsis par péritonite, la biogenèse mitochondriale permet d'améliorer la capacité métabolique mitochondriale et serait un élément de bon pronostic (66). Enfin, le monoxyde de carbone augmente la biogenèse mitochondriale et diminue la mortalité dans un modèle de choc septique (67).

## $VO_2/DO_2$ -dépendance

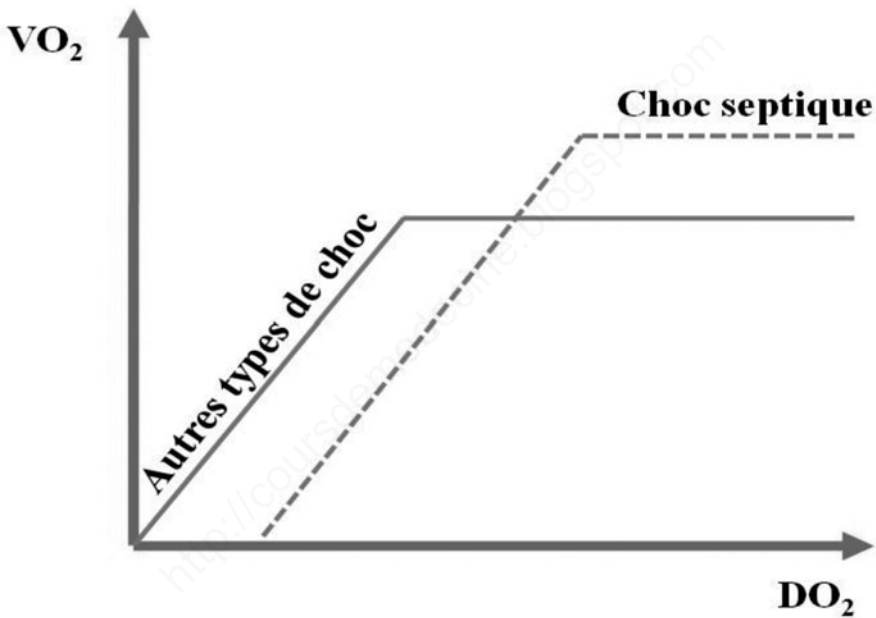


**Fig. 2** – Relation  $DO_2/VO_2$  suivant le type d'état de choc. Lors de l'état de choc septique, malgré une  $DO_2$  augmentée, le point critique de  $DO_2/VO_2$  peut être déplacé vers la gauche suite à une altération des capacités d'extraction en oxygène des tissus.

Si l'apport en  $O_2$  aux tissus diminue en dessous d'une valeur critique ( $DO_{2crit}$ ), la consommation en  $O_2$  peut devenir dépendante des apports en  $O_2$ , avec arrêt des fonctions cellulaires facultatives et dysfonction organique. Lors du choc distributif, puisque les capacités d'extraction sont altérées, cette valeur de  $DO_{2crit}$  est augmentée, expliquant une  $VO_2/DO_2$ -dépendance malgré une valeur de  $DO_2$  normale ou augmentée (état hyperkinétique) (fig. 2). De nombreux arguments expérimentaux plaident en faveur d'une  $VO_2/DO_2$ -dépendance lors du sepsis (49, 50), même si elle reste encore controversée chez l'homme (51). Les raisons de cette controverse concernent le problème du couplage mathématique du rapport  $DO_2/VO_2$  puisque le numérateur et

le dénominateur du ratio incluent des éléments identiques (notons cependant que ce phénomène a probablement été surévalué, car il nécessite une erreur systématique sur le débit cardiaque – sous-estimation de la valeur la plus basse et surestimation de la valeur la plus élevée – et on comprend mal la survenue de ce phénomène dans un sous-groupe spécifique, par exemple sepsis ou lactate élevé, alors que les modifications de  $\text{DO}_2$  sont identiques dans les deux groupes). Puisque la délivrance en  $\text{O}_2$  est normale voire haute, il faut supposer soit des anomalies de l'extraction de l'oxygène, soit des anomalies de la distribution régionale ou microcirculatoire. Or, nous avons vu que ces trois phénomènes étaient présents pour des parts variables dans la physiopathologie du choc septique. Néanmoins, même si la mitochondrie semble jouer un rôle, au moins tardivement, dans la physiopathologie des dysfonctions organiques retrouvées lors du sepsis, son rôle initial semble mineur. Ceci pour au moins deux arguments : d'une part, des éléments expérimentaux montrent que l'extraction en  $\text{O}_2$  est préservée dans la phase précoce du sepsis (68) ; d'autre part, l'optimisation précoce de l'hémodynamique globale et de l'oxygénation dans l'étude de Rivers a montré une diminution des taux de médiateurs de l'inflammation, des enzymes de l'apoptose (caspase-3) (69), c'est-à-dire qu'en agissant en amont de la mitochondrie, alors qu'il y a une dysoxie tissulaire (la  $\text{SvcO}_2$  étant basse), on peut prévenir au moins en partie l'atteinte mitochondriale. Cette dernière étude souligne l'intrication des mécanismes avec modulation de l'inflammation et apoptose par hypoxie, et développement d'un cercle vicieux.

## Conclusions

Suite à l'activation d'un ensemble de systèmes (comme inflammation, coagulation, modulation système adrénergique, relargage de molécules vasoactives, etc.), le choc septique peut intéresser, la circulation (par le biais d'une vasoplégie, une altération de la distribution du débit sanguin entre les différents organes et une fuite capillaire), la pompe cardiaque (qui peut être altérée en diastole comme en systole, au niveau du ventricule droit comme du gauche), la microcirculation (shunt microcirculatoire avec capillaires non ou mal perfusés) et la mitochondrie (baisse de la production d'ATP, diminution de la biogenèse mitochondriale, activation des voies de l'apoptose).

L'impact de ces altérations peut être extrêmement variable en fonction de l'organe, voire d'une zone d'un organe, et de l'activité métabolique de cet organe.

## Références

1. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM *et al.* (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28: 2729-32
2. Bourgoin, A, Leone, M, Delmas, A *et al.* (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 33: 780-6

3. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX *et al.* (2007). Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 33: 1557-62
4. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA *et al.* (2009). Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 13: R92
5. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C *et al.* (2008). Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 36: 1701-6
6. Lancel S, Joulin O, Favory R *et al.* (2005) Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation* 111: 2596-604
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al.* (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-77
8. Morelli A, De Castro S, Teboul JL *et al.* (2005) Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 31: 638-44
9. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM *et al.* (1986) The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 73: 637-44
10. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF *et al.* (1987) Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 75: 533-41
11. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC *et al.* (1991) Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 25: 80-8
12. Wang SY, Cameron EM, Fink MP *et al.* (1997) Chronic septicemia alters alpha-adrenergic mechanisms in the coronary circulation. *J Surg Res* 69: 61-6
13. Hohlfeld T, Klemm P, Thiemeermann C *et al.* (1995) The contribution of tumour necrosis factor-alpha and endothelin-1 to the increase of coronary resistance in hearts from rats treated with endotoxin. *Br J Pharmacol* 116: 3309-15
14. Mitchell JA, Gray P, Anning PD *et al.* (2000) Effects of nitric oxide-modulating amino acids on coronary vessels: relevance to sepsis. *Eur J Pharmacol* 389: 209-15
15. Bogle RG, McLean PG, Ahluwalia A *et al.* (2000) Impaired vascular sensitivity to nitric oxide in the coronary microvasculature after endotoxaemia. *Br J Pharmacol* 130: 118-24
16. Piepot HA, Boer C, Groeneveld AB *et al.* (2000) Lipopolysaccharide impairs endothelial nitric oxide synthesis in rat renal arteries. *Kidney Int* 57: 2502-10
17. Suzuki Y, Deitch EA, Mishima S *et al.* (2000) Endotoxin-induced mesenteric microvascular changes involve iNOS-derived nitric oxide: results from a study using iNOS knock out mice. *Shock* 13: 397-403
18. De Backer D, Zhang H, Manikis P *et al.* (1996) Regional effects of dobutamine in endotoxic shock. *J Surg Res* 65: 93-100
19. De Backer D, Zhang H, Cherkhaoui S *et al.* (2001) Effects of dobutamine on hepato-splanchnic hemodynamics in an experimental model of hyperdynamic endotoxic shock. *Shock* 15: 208-14
20. De Backer D, Creteur J, Noordally O *et al.* (1998) Does hepato-splanchnic VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> dependency exist in critically ill septic patients? *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1219-25
21. Meier-Hellmann A, Hannemann L, Specht M, Schaffartzik W, Spies C, Reinhart K (1994) The relationship between mixed venous and hepatic venous O<sub>2</sub> saturation in patients with septic shock. *Adv Exp Med Biol* 345: 701-7
22. De Backer D, Creteur J, Silva E *et al.* (2001) The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 29: 256-61
23. Creteur J, De Backer D, Sun Q, Vincent JL (2004) The hepatosplanchnic contribution to hyperlactatemia in endotoxic shock: effects of tissue ischemia. *Shock* 21 :438-43

24. Schwartz D, Mendonca M, Schwartz I *et al.* (1997) Inhibition of constitutive nitric oxide synthase (NOS) by nitric oxide generated by inducible NOS after lipopolysaccharide administration provokes renal dysfunction in rats. *J Clin Invest* 100: 439-48
25. Pastor CM (1999) Vascular hyporesponsiveness of the renal circulation during endotoxemia in anesthetized pigs. *Crit Care Med* 27: 2735-40
26. Albanese J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C (2004) Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 126: 534-9
27. Esteban A, Anzueto A, Frutos F *et al.* (2002) Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 287: 345-55
28. Gordon AC, Russell JA, Walley KR *et al.* (2010) The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 36: 83-91
29. Sharshar T, Gray F, Lorin DLG *et al.* (2003) Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 362: 1799-805
30. Tzelepis G, Kadas V, Michalopoulos A, Geroulanos S (1996) Comparison of gastric air tonometry with standard saline tonometry. *Intensive Care Med* 22: 1239-43
31. Marechal X, Favory R, Joulin O *et al.* (2008) Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock* 29: 572-6
32. Cabrales P, Vazquez BY, Tsai AG, Intaglietta M (2007) Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation. *J Appl Physiol* 102: 2251-9
33. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 98-104
34. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF (2002) Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 360: 1395-6
35. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE *et al.* (2007) Early Microcirculatory Perfusion Derangements in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: Relationship to Hemodynamics, Oxygen Transport, and Survival. *Ann Emerg Med* 49: 88-98
36. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL (2004) Persistent microvascular alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 1825-31
37. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip DR *et al.* (2008) Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 34: 2210-7
38. Kubli S, Boegli Y, Ave AD *et al.* (2003) Endothelium-dependent vasodilation in the skin microcirculation of patients with septic shock. *Shock* 19: 274-80
39. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ *et al.* (2006) The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34: 403-8
40. De Backer D, Verdant C, Chierago M, Koch M, Gullo A, Vincent JL (2006) Effects of Drotrecogin Alfa Activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 34: 1918-24
41. Buchele GL, Silva E, Ospina-Tascon G, Vincent JL, De Backer D (2009) Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. *Crit Care Med* 37: 1341-7
42. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL (2010) Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 36: 1813-25



43. Vetterlein F, Prange M, Lubrich D, Pedina J, Neckel M, Schmidt G (1995) Capillary perfusion pattern and microvascular geometry in heterogeneous hypoxic areas of hypoperfused rat myocardium. *Am J Physiol* 268: H2183-H2194
44. Ince C, Ashruf JF, Avontuur JA, Wieringa PA, Spaan JA, Bruining HA (1993) Heterogeneity of the hypoxic state in rat heart is determined at capillary level. *Am J Physiol* 264: H294-H301
45. Shepherd AP, Kiel JW (1992) A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus. *Am J Physiol* 262: H1136-H1142
46. Van Lambalgen AA, Van Kraats AA, Van den Bos GC *et al.* (1991) Renal function and metabolism during endotoxemia in rats: role of hypoperfusion. *Circ Shock* 35: 164-73
47. Taccone FS, Su F, Pierrakos C *et al.* (2010) Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care* 14: R140
48. Goldman D, Bateman RM, Ellis CG (2004) Effect of sepsis on skeletal muscle oxygen consumption and tissue oxygenation: interpreting capillary oxygen transport data using a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H2535-H2544
49. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT (1987) Pathological supply dependence of O<sub>2</sub> uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 63: 1487-92
50. Zhang H, Rogiers P, De Backer D *et al.* (1996) Regional arteriovenous differences in PCO<sub>2</sub> and pH can reflect critical organ oxygen delivery during endotoxemia. *Shock* 5: 349-56
51. Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ (1990) Oxygen Uptake/Supply dependency: Effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis* 142: 2-8
52. Fang X, Tang W, Sun S *et al.* (2006) Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 34: S447-S453
53. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL (2004) Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147: 91-9
54. Den Uil CA, Lagrand WK, van der EM *et al.* (2010) Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 31: 3032-9
55. Simonson SG, Welty-Wolf K, Huang YT *et al.* (1994) Altered mitochondrial redox responses in gram negative septic shock in primates. *Circ Shock* 43: 34-43
56. Brealey D, Brand M, Hargreaves I *et al.* (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360: 219-23
57. Torres J, Darley-USmar V, Wilson MT (1995) Inhibition of cytochrome c oxidase in turnover by nitric oxide: mechanism and implications for control of respiration. *Biochem J* 312: 169-73
58. Radi R, Rodriguez M, Castro L, Telleri R (1994) Inhibition of mitochondrial electron transport by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys* 308: 89-95
59. Szabo A, Salzman AL, Szabo C (1998) Poly (ADP-ribose) synthetase activation mediates pulmonary microvascular and intestinal mucosal dysfunction in endotoxin shock. *Life Sci* 63: 2133-9
60. Crouser ED, Julian MW, Huff JE *et al.* (2004) Abnormal permeability of inner and outer mitochondrial membranes contributes independently to mitochondrial dysfunction in the liver during acute endotoxemia. *Crit Care Med* 32: 478-88
61. Gellerich FN, Trumbeckaite S, Hertel K *et al.* (1999) Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of Complex I and Complex II of the mitochondrial respiratory chain. *Shock* 11: 336-41
62. Ritter C, Andrades M, Frota Junior ML *et al.* (2003) Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Intensive Care Med* 29: 1782-9
63. Mebis L, Debaveye Y, Ellger B *et al.* (2009) Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness. *Crit Care* 13: R147



64. Larche J, Lancel S, Hassoun SM *et al.* (2006) Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol* 48: 377-85
65. Suliman HB, Welty-Wolf KE, Carraway M, Tatro L, Piantadosi CA (2004) Lipopolysaccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and biogenesis. *Cardiovasc Res* 64: 279-88
66. Haden DW, Suliman HB, Carraway MS *et al.* (2007) Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 768-77
67. Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Motterlini R, Neviere R (2009) Carbon monoxide rescues mice from lethal sepsis by supporting mitochondrial energetic metabolism and activating mitochondrial biogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 329: 641-8
68. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R (2002) Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O<sub>2</sub> extraction in sepsis. *Am J Physiol* 282: H156-H164
69. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G *et al.* (2007) The influence of early hemodynamic optimization strategies on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 35: 2016-24

# Abréviations

acétylCoA : acétylcoenzymeA  
ACD : acidocétose diabétique  
ACM : artère cérébrale moyenne  
ADH : hormone antidiurétique  
ADHR : *autosomal dominant hypophosphatemia rickets*  
AGL : acides gras libres  
Alb : albuminate  
ANF : facteur atrial natriurétique  
AQP : aquaporines  
ARA : agression rénale aiguë  
Atot : masse totale des acides faibles plasmatiques  
BAV : bloc auriculoventriculaire  
BHE : barrière hémato-encéphalique  
BOLD (effet) : *blood oxygenation level dependent*  
CAT : catalase  
CAVH : *continuous arterio-venous hemofiltration*  
CK : créatine kinase  
CMRO<sub>2</sub> : consommation cérébrale en oxygène  
COX-2 : cyclo-oxygénase-2  
CSW : *cerebral salt wasting* ou syndrome de perte de sel  
CVVH : *continuous veno-venous hemofiltration*  
CVVHDF : *continuous veno-venous hemodiafiltration*  
DER : dépense énergétique de repos  
DFG : débit de filtration glomérulaire  
DMP-1 : *dentin matrix protein 1*  
DNI : déficit neurologique ischémique  
DSC : débit sanguin cérébral  
DSR : débit sanguin rénal  
DTC : doppler transcrânien  
EAH : *exercise-associated hyponatremia* ou exercice intense  
EDD : dialyse quotidienne prolongée (*Extended Daily Dialysis*)  
EGDT : *early goal directed therapy*  
ERO : espèces réactives oxygénées  
ESV : extrasystoles ventriculaires  
FGF-23 : *fibroblast growth factor 23*  
GAPDH : enzyme glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase  
GPx : glutathione peroxydase  
GR : globules rouges  
GSH : glutathion  
GTTK : gradient transtubulaire de potassium

Hb : hémoglobininémie  
HBPM : héparines de bas poids moléculaire  
HFC : hémofiltration continue  
HK : héxokinase  
HSP : *heat shock* protéines  
HTA : hypertension artérielle  
HTIC : hypertension intracrânienne  
ICC : insuffisance cardiaque congestive  
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion  
IRA : insuffisance rénale aigüe  
IRC : insuffisance rénale chronique  
Ke : potassium extracellulaire  
Ki : potassium intracellulaire  
MC : membrane cellulaire  
MCT : monocarboxylate *transporter*  
NHERF-1 : sodium-hydrogène échangeur 1  
NIRS : *near infrared spectroscopy*  
NMDA : N-méthyl-D-aspartate  
NOS : monoxyde d'azote synthase  
NPCI : néphropathie induite aux produits de contraste iodés  
NSA : nœud sinoauriculaire  
OPS : *orthogonal polarization spectral imaging*  
OsmP : osmolarité plasmatique  
PAM : pression artérielle moyenne  
PDH : pyruvate-déshydrogénase  
PEG : production endogène de glucose  
PFK : phosphofructokinase  
Ph : phosphates  
PHEX : *phosphate regulating gene with homology to endopeptidase on the X chromosome*  
PIC : pression intracrânienne  
PK : pyruvate kinase  
PRL : prolactine  
PPC : pression de perfusion cérébrale  
PTH : parathormone  
PtiO<sub>2</sub> : pression tissulaire interstitielle cérébrale en oxygène  
ROS : espèces réactives oxygénées  
RS : réticulum sarcoplasmique  
rt-PA : activateur tissulaire du plasminogène recombinant  
SaO<sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène  
SCD : dialyse lente continue (*slow continous dialysis*)  
SDF : *sidestream darkfield imaging*  
SDRA : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte  
SEC : secteur extracellulaire  
SHH : syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire

SIADH : sécrétion inappropriée d'ADH  
 SIC : secteur intracellulaire  
 SID : *strong ion difference*  
 SIDa : différence apparente en ions forts (*apparent strong ion difference*)  
 SIDe : différence effective en ions forts (*effective strong ion difference*)  
 SIG : *strong ion gap*  
 SLED : *sustained low-efficiency dialysis*  
 SOD : superoxyde dismutase  
 SPAD : dialyse par simple passage d'albumine  
 SvO<sub>2</sub> : saturation veineuse en oxygène  
 TA : trou anionique  
 TAB : troubles acidobasiques  
 TCC : traumatisme cranio-cérébral  
 TEMP : tomographie d'émission monophotonique  
 TEP : tomographie à émission de positons  
 TH : transplantation hépatique  
 TRH : *thyroid-releasing hormone*  
 TSH : *thyroid-stimulating hormone*  
 UF : ultrafiltrat  
 UNV : unités neurovasculaires  
 XA<sup>-</sup> : acides forts indosés  
 XLH : *X-linked-hypophosphatemia*