

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année: 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Effet d'une expansion volémique par le lactate de sodium hypertonique
au cours du choc endotoxinique porcin**

Présentée et soutenue publiquement le 25 avril 2014 à 18h
au Pôle Formation
Par Thibault Duburcq

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Mathieu Daniel

Assesseurs :

Madame le Professeur Jourdain Mercé

Monsieur le Professeur Favory Raphaël

Monsieur le Docteur Kipnis Eric

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Jourdain Mercé

Laboratoire de « Biothérapie du diabète » INSERM U859

Tables des matières

RESUME	10
ABSTRACT	11
I. INTRODUCTION	12
1. QUELS SOLUTES DE REMPLISSAGE UTILISER ?	12
a) <i>Cristalloïdes versus colloïdes de synthèse</i>	12
b) <i>Les risques liés au chlore et l'intérêt potentiel des solutions balancées</i>	13
c) <i>Quelle place pour l'albumine: Sérum Albumine Dilué (SAD) et Concentré (SAC) ?</i>	14
2. CONCEPT DE BALANCE HYDRIQUE ET PLACE DES SOLUTES HYPERTONIQUES	14
3. LE LACTATE DE SODIUM HYPERTONIQUE	16
a) <i>Un prérequis indispensable : l'innocuité de l'hyperlactatémie</i>	16
b) <i>Intérêt du lactate de sodium en tant que substrat énergétique</i>	16
c) <i>Le pouvoir expansif du lactate de sodium</i>	18
d) <i>Effets anti-oedémateux, chloridiurétique et alcalinisant du lactate de sodium</i>	18
II. MATERIELS ET METHODES	20
1. PREPARATION DES ANIMAUX.....	20
2. CONDUITE DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....	22
3. MESURE DES PARAMETRES HEMODYNAMIQUES ET D'OXYGENATION	24
4. MESURE DES PARAMETRES MICROCIRCULATOIRES.....	26
5. QUANTIFICATION DE LA DIURESE ET CALCUL DE LA BALANCE HYDRIQUE	28
6. PRELEVEMENTS SANGUINS ET URINAIRES	28
7. ANALYSES STATISTIQUES	29

III. RESULTATS	30
1. EVOLUTION DU TAUX DE LACTATE	30
2. EVOLUTION DES DONNEES MACROCIRCULATOIRES	30
3. EVOLUTION DES DONNEES MICROCIRCULATOIRES	35
4. BALANCE HYDRIQUE ET EVOLUTION DE L'OXYGENATION	37
5. EVOLUTION DES DONNEES BIOLOGIQUES	39
a) <i>Equilibre acido-basique, ionogrammes sanguin et urinaire</i>	39
b) <i>Evolution de la glycémie</i>	41
IV. DISCUSSION.....	43
1. DISCUSSION DES RESULTATS	44
2. LIMITES DE L'ETUDE.....	47
VI. CONCLUSION	49
VII. REFERENCES.....	50

Ce travail a fait l'objet d'un résumé présenté lors d'une session affiche au 43^e congrès de la "Society of Critical Care Medicine" (du 9 au 13 janvier 2014) à San Francisco et au 42^e congrès de la Société de Réanimation de Langue Française (du 15 au 17 janvier 2014) à Paris.

RESUME

Contexte : Une gestion appropriée des fluides est déterminante dans le devenir des patients septiques. Le but de notre étude était d'évaluer les effets d'un remplissage vasculaire par lactate de sodium hypertonique sur la balance hydrique (BH), la macro et la microcirculation.

Méthodes : Quinze porcs de race « Large White » recevaient une injection d'endotoxine d'*Escherichia coli* (5µg/kg/minute sur 30 minutes). Ils étaient ensuite randomisés en trois groupes (n=5) selon le soluté de remplissage perfusé : un groupe traitement recevait le lactate de sodium hypertonique AP-HP® à 11.2% (groupe LS) et deux groupes-contrôles recevaient du NaCl 0.9% (groupe NC) ou du bicarbonate de sodium hypertonique à 8.4% (groupe BS). Des paramètres hémodynamiques, d'oxygénation et de réactivité microvasculaire ainsi que la balance hydrique (BH) étaient mesurés à l'état de base puis à 30, 60, 90, 150 et 300 minutes.

Résultats : Tous les animaux développaient un état de choc hypokinétique. A 300 minutes, la pression artérielle moyenne était plus élevée dans le groupe LS (103 [81 – 120] mmHg) que dans les groupes NC (49 [41 – 62], p = 0.01) et BS (71 [60 – 78], p = 0.02). L'index cardiaque était supérieure dans le groupe LS (1.6 [1.2 – 1.8] L/min/m²) en comparaison aux groupes NC (0.9 [0.5 – 1.1], p = 0.01) et BS (1.3 [0.9 – 1.6], p = 0.53). Le rapport PaO₂/FiO₂ était plus élevé dans le groupe LS (366 [308 – 392] mmHg) que dans les groupes NC (166 [130 – 206], p = 0.01) et BS (277 [189 – 303], p = 0.03). La réactivité microvasculaire cutanée était améliorée dans le groupe LS avec un gradient veino-artériel en CO₂ plus bas (5.5 [4 – 10] mmHg) que dans les groupes NC (17 [14 – 25], p = 0.01) et BS (14 [12 – 15], p = 0.01). La BH totale était plus basse dans le groupe LS (-325 [-655; -150] mL) par rapport aux groupes NC (+560 [+230; +900] mL, p = 0.01) et BS (+185 [-110; +645] mL, p = 0.03).

Conclusion : Dans notre étude, la perfusion de lactate de sodium permettait une amélioration macro et microcirculatoire et ce, avec une BH négative et une meilleure oxygénation.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of hypertonic sodium lactate on hemodynamics, microcirculation and fluid balance in a porcine endotoxic shock.

Interventions: Prospective, randomized, controlled experimental study on fifteen female “Large White” pigs. Animals were submitted to a bolus infusion of *E. coli* endotoxin. Three groups of five animals were randomly assigned to receive 450 mL of different fluids: 0.9% NaCl (NC group); hypertonic sodium bicarbonate 8.4% (HSB group); hypertonic sodium lactate 11.2% (HSL group, same amount of osmoles and Na than HSB group).

Measurements and Main Results: Hemodynamic and oxygenation variables, urine output and fluid balance were measured at baseline and at 30, 60, 120, 210 and 300 min. Skin microvascular blood flow at rest and during reactive hyperemia was obtained using a laser Doppler flowmetry technique. Results were given as median with interquartile ranges. Endotoxin infusion resulted in hypodynamic shock. At 300 min, mean arterial pressure (103 [81 – 120] mmHg vs. 49 [41 – 62] in NC group vs. 71 [60 – 78] in HSB group), cardiac index (1.6 [1.2 – 1.8] L/min/m² vs. 0.9 [0.5 – 1.1] in NC group vs. 1.3 [0.9 – 1.6] in HSB group) and partial pressure of oxygen (366 [308 – 392] mmHg vs. 166 [130 – 206] in NC group vs. 277 [189 – 303] in HSB group) were significantly enhanced in HSL group. At the same time microvascular reactivity was significantly better in HSL group with a lower venoarterial CO₂ tension difference (5.5 [4 – 10] mmHg vs. 17 [14 – 25] in NC group vs. 14 [12 – 15] in HSB group). The cumulative fluid balance was significantly lower in HSL group (-325 [-655; -150] mL) compared to NC (+560 [+230; +900] mL) and HSB (+185 [-110; +645] mL) groups.

Conclusions: In our hypodynamic model of endotoxic shock, hypertonic sodium lactate improves hemodynamic and microvascular reactivity with a negative fluid balance and a better oxygenation.

I. INTRODUCTION

Le choc septique succède au sepsis et au sepsis sévère dans le cadre d'un continuum nosologique. Ces états septiques graves sont fréquemment rencontrés dans les services de réanimation et constituent un problème majeur de santé publique en raison d'une morbi-mortalité importante (1–3). Le remplissage vasculaire est la première étape de prise en charge hémodynamique en raison d'une constante hypovolémie (vasoplégie veineuse, fuite par hyperperméabilité capillaire, perte hydrosodée) (4,5).

1. Quels solutés de remplissage utiliser ?

Si la nécessité d'une expansion volémique précoce au cours des états septiques graves est admise par tous (6–8), le choix du soluté de remplissage reste l'objet de controverses. En effet, si les solutés utilisés à la phase aiguë du sepsis sévère et du choc septique permettent de restaurer l'hémodynamique systémique, ils ont tous des effets délétères.

a) Cristalloïdes versus colloïdes de synthèse

La Sepsis Surviving Campaign (SSC) de 2012 recommande l'utilisation des cristalloïdes en première intention dans les sepsis sévères et les états de choc septique (grade 1B). L'administration d'hydroxyéthylamidons (HEA) est déconseillée pour la réanimation volémique des états septiques graves (grade 1B) étant donné le surcoût engendré et l'absence de bénéfices observés par rapport aux cristalloïdes (4).

Ces recommandations reposent notamment sur deux essais randomisés, contrôlés, multicentriques récents ayant mis en évidence une surmortalité (9) et un recours plus fréquent à l'épuration extra-rénale (10) avec l'utilisation d'HEA de bas poids moléculaire. L'autre grande classe de colloïde de synthèse est représentée en France par les gélatines (Gélofusine® principalement et Plasmion®). Bien qu'exceptionnelle, l'existence d'accidents allergiques sévères ne doit pas être méconnue (11). Par ailleurs, bien que moindre par rapport aux HEA, certaines données suggèrent également un risque accru de défaillance rénale chez les patients septiques lors de l'utilisation de Gélofusine (12–14).

b) Les risques liés au chlore et l'intérêt potentiel des solutions balancées

La plupart des solutés de remplissage utilisés en réanimation contiennent des concentrations supra-physiologiques de chlore. Cette surcharge chlorée peut induire une hyperchlorémie et une acidose métabolique (15,16), provoquer une vasoconstriction rénale et une diminution de la filtration glomérulaire (17,18), retarder la reprise de diurèse chez des volontaires sains et altérer la perfusion corticale rénale (19,20). Ces effets du chlore sur la fonction rénale sont importants à prendre en considération car l'insuffisance rénale aiguë est associée à une surmortalité (21,22). L'utilisation de solutés de remplissage pauvre en chlore tels que les solutions balancées diminuerait la survenue d'insuffisance rénale aiguë et le recours à l'épuration extra-rénale (23).

Bien que les preuves d'effets bénéfiques cliniques de l'utilisation de solutés balancés restent limitées (24), il paraît licite de privilégier ces solutions lorsque les volumes d'expansion volémique sont importants. Ceci est d'autant plus raisonnable que toutes les données de la littérature rapportent que les solutés balancés sont sans danger et procurent une expansion volémique équivalente aux solutés non balancés (9).

c) Quelle place pour l'albumine: Sérum Albumine Dilué (SAD) et Concentré (SAC) ?

L'albumine, de par sa nature colloïde, possède une bonne capacité d'expansion volémique. Par ailleurs, il a été mis en évidence, au cours d'études expérimentales, des effets anti-inflammatoire, immuno-modulateur, antioxydant et de signalisation cellulaire (25,26). Le rôle physiologique important de l'albumine est supporté par le fait que l'hypoalbuminémie, fréquente chez les patients de réanimation, est associée à un mauvais pronostic (27,28). L'étude SAFE a montré que l'administration de SAD 4% était sans danger et équivalente au NaCl 0.9% en terme de mortalité (29). Des analyses post-hoc de sous groupes (patients septiques ou hypoalbuminémiques) et une méta-analyse ont suggéré une possible diminution de mortalité avec la perfusion d'albumine (30,31). Néanmoins, dans l'attente d'autres études randomisées bien menées, la SSC ne recommande l'utilisation d'albumine que chez les patients nécessitant de grands volumes de cristalloïdes (grade 2C). Les SAC 20%, pauvres en chlore, seraient probablement à privilégier. Néanmoins, leur utilisation pourrait être associée à la survenue de défaillance rénale chez les patients en état de choc (32).

2. Concept de balance hydrique et place des solutés hypertoniques

Les cristalloïdes et les colloïdes sont responsables d'oedèmes: pulmonaire, interstitiel, endothélial, ou encore digestif, dont beaucoup d'études soulignent les effets délétères notamment pour l'oxygénation tissulaire (33). Ceci s'observe particulièrement au cours du sepsis où les patients nécessitent un remplissage vasculaire abondant et présentent des troubles de la perméabilité endothéliale responsable d'une fuite capillaire. Bien que l'on puisse en discuter la relation de causalité, force est de constater que la surcharge hydrique est

associée à une augmentation de morbi-mortalité dans le choc septique de manière indépendante (34). L'association d'une expansion volémique précoce efficace (« Early goal directed therapy ») et d'une gestion restrictive du remplissage (balance hydrique négative au moins deux jours durant la première semaine du choc septique) améliore la mortalité (35). Le concept de balance hydrique est donc primordial, et ce d'autant plus en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (36,37) ou d'insuffisance rénale aiguë (38) associés au choc septique.

Avec de faibles volumes de remplissage, les solutés hypertoniques, principalement le NaCl hypertonique, permettent d'améliorer rapidement les conditions hémodynamiques des patients en état de choc tout en évitant la surcharge hydrique et ses conséquences (39,40) : c'est le concept de réanimation à bas volume. Les solutés hypertoniques peuvent permettre une amélioration de l'inotropisme et du tonus vasculaire par rapport aux solutés isotoniques et ce, indépendamment des modifications de précharge et de postcharge (41). Néanmoins, les effets favorables de la forte concentration en cation sodium des solutés de NaCl hypertonique sont atténués par la forte charge en anion chlorure non métabolisé.

Afin d'éviter les effets indésirables de l'anion chlorure non métabolisé, l'utilisation d'un anion métabolisé pourrait être pertinente. A ce titre, le lactate est une alternative séduisante car cet anion est bien métabolisé (42,43) et ce, même dans des conditions hémodynamiques délétères (44). En effet, son métabolisme ne nécessite pas d'étape d'activation (pas de consommation d'adénosine triphosphate [ATP]) et apparaît donc particulièrement adapté aux situations de crise énergétique comme l'ischémie-reperfusion ou les états septiques graves.

3. Le lactate de sodium hypertonique

a) Un prérequis indispensable : l'innocuité de l'hyperlactatémie

Affirmer que le lactate n'est pas toxique, ce n'est pas remettre en cause le facteur de mauvais pronostic que représente une hyperlactatémie chez un patient de réanimation. C'est la gravité de la maladie qui est responsable de l'hyperlactatémie et non l'hyperlactatémie qui est responsable de la gravité de la maladie (45). Pour preuve, il suffit de constater l'innocuité d'une hyperlactatémie provoquée par une perfusion de lactate de sodium, tant chez des volontaires sains que chez des patients (44,46). Dès lors que le lactate n'est pas toxique en soi, on peut envisager son utilisation.

b) Intérêt du lactate de sodium en tant que substrat énergétique

On peut définir un substrat énergétique comme toute molécule capable de rentrer dans la cellule dont le métabolisme permet la synthèse d'ATP (45). Une fois dans le sang, le lactate va pouvoir entrer dans les cellules via les MCT (transporteurs des monocarboxylates) puis être transformé en pyruvate qui pourra être dégradé dans le cycle de Krebs ou utilisé pour la synthèse de glucose via la néoglucogenèse.

Substrat énergétique en physiologie

En se comportant comme une navette carbone, le lactate est un réel substrat énergétique obligatoire ou préférentiel dans certaines situations. Le cycle lactate – glucose de

Cori en est la preuve la plus connue. Le lactate représente aussi une source d'hydrate de carbone, indispensable lors de l'exercice musculaire intense (47,48).

Substrat énergétique du myocarde

En situation basale, le cœur a un fonctionnement oxydatif qui repose pour 60 à 90% sur la β -oxydation des acides gras (49). Si le transport en O_2 diminue ou que la consommation en oxygène du myocarde augmente, le métabolisme myocardique est dévié vers l'oxydation des hydrates de carbone. Le lactate devient alors une source énergétique préférentielle (48,50). Expérimentalement, l'inhibition de production de lactate altère la contractilité myocardique dans des modèles de choc endotoxinique (51) ou hémorragique (52). En clinique, l'administration en postopératoire de chirurgie cardiaque de lactate de sodium hypertonique augmente significativement l'index cardiaque (53,54).

Substrat énergétique du cerveau

Le lactate est un substrat possible et parfois même obligatoire en situation de crise énergétique, jusqu'à 60 % du métabolisme énergétique cérébral peut provenir de son oxydation (55). Le lactate consommé par les neurones peut être soit produit localement par les astrocytes, concept du « couplage d'activité astrocytes-neurones » (56), soit provenir de la circulation sanguine. En comparaison au mannitol, le lactate de sodium est associé à une meilleure récupération neurologique à un an des patients traumatisés crâniens (57).

Le lactate est une vraie source d'énergie qui, couplé au pyruvate devient, grâce aux échanges intra et inter-organes, une véritable navette redox permettant une coopération énergétique entre les différents organes.

c) Le pouvoir expansif du lactate de sodium

Chez l'Homme, l'utilisation d'un soluté de lactate de sodium hypertonique induit le même effet expansif et tonocardiaque que l'utilisation d'un soluté de NaCl hypertonique (53). Dans plusieurs études cliniques, l'utilisation de Ringer lactate s'est accompagnée d'une rétention hydrosodée, alors que l'emploi de lactate de sodium hypertonique a permis une expansion volémique similaire pour une moindre rétention hydrique (54,58,59).

d) Effets anti-oedémateux, chloridiurétique et alcalinisant du lactate de sodium

Ces effets reposent à la fois sur le caractère facilement métabolisable du lactate et sur le respect de la loi de l'électroneutralité. Le soluté disponible en clinique est le lactate de sodium. Pour des raisons d'électroneutralité, chaque molécule de lactate (chargée négativement) est neutralisée par un ion sodium (chargé positivement). Une fois perfusé, le devenir du lactate diffère de celui du sodium. Le lactate est rapidement métabolisé alors que le sodium, non métabolisé, reste dans le secteur plasmatique et crée un déséquilibre entre charges positives et négatives.

Effet anti-oedémateux et chloridiurétique

Un flux d'anion issu du secteur intracellulaire doit donc compenser cet excès de charge positive afin de restaurer l'électroneutralité. Le chlore, qui participe à la régulation du volume intracellulaire via des co-transporteurs cation-chlorure (60–62), serait fortement impliqué dans cet efflux car il est le principal anion du secteur intracellulaire. Cet efflux de chlore associé à un efflux d'eau intracellulaire expliquerait l'effet antioedémateux du lactate de sodium. Cette donnée est renforcée par le fait que la perfusion de lactate de sodium chez le

traumatisé crânien est plus efficace que le mannitol à dose équi-osmotique pour traiter l'œdème cérébral (57). Une autre étude réalisée chez des patients avec traumatisme crânien grave suggère un effet chloridiurétique du lactate de sodium (63). Dans les milieux pauvres en protéines comme les urines, le sodium doit obligatoirement être neutralisé par des charges négatives. Ceci peut être obtenu par une augmentation de la chloriurèse (45).

Effet alcalinisant

Pour être métabolisé, le lactate doit capter un ion H^+ pour passer sous forme protonée (acide lactique). L'effet alcalinisant du lactate de sodium peut s'expliquer soit de manière « classique » par disparition de protons, soit par le modèle de Stewart et l'augmentation du « Strong Ion Difference » apparent (SID_a), liée à la persistance de l'ion sodium dans le secteur plasmatique. Cette alcalinisation par le lactate de sodium est facilement retrouvée en clinique.

Le lactate de sodium est donc un soluté cristalloïde hypertonique, alcalinisant, anti-oedémateux, dépourvu de chlore, avec un bon pouvoir d'expansion volémique et aux propriétés de substrat énergétique le rendant parfaitement adapté aux patients de réanimation en crise énergétique. L'inconvénient principal de son utilisation est de faire perdre temporairement la valeur pronostic de l'hyperlactatémie.

L'objectif de notre étude était d'évaluer les effets d'une expansion volémique par lactate de sodium 11,2% au cours d'un état de choc endotoxinique porcin en comparaison à l'effet du NaCl 0,9% (contrôle isotonique) ou du bicarbonate de sodium 8,4% (contrôle hypertonique contenant la même charge osmotique et sodée).

II. MATERIELS ET METHODES

Cette étude expérimentale, contrôlée, randomisée était réalisée en accord avec les normes de l'expérimentation animale et avait reçu l'accord du Comité régional d'Ethique en Expérimentation Animale (protocole CEEA n°132012). Elle était menée au sein de l'unité de « Biothérapies du diabète » du Professeur François Pattou [Inserm U859, F-59000 Lille, France ; European Genomic Institute for Diabetes (EGID), FR 3508, F-59000 Lille, France ; UNIV LILLE 2, F-59000 Lille, France]

1. Préparation des animaux

L'expérimentation était effectuée sur 15 porcs femelles de race « Large White » âgées de deux mois. Le jour où les animaux devaient être étudiés et afin de les maintenir dans un état calme, une prémédication par voie intramusculaire était réalisée. Les animaux recevaient systématiquement une injection de chlorhydrate de kétamine (Kétalar[®], Virbac, France) à la posologie de 2,5 mg/kg et de xylazine (Sédaxylan[®], CEVA Santé Animale, France) à raison de 2,5 mg/kg. Ils étaient ensuite positionnés en décubitus dorsal et anesthésiés par inhalation d'isoflurane (Aerrane[®], Baxter, France) afin de réaliser une intubation orotrachéale avec une sonde de diamètre interne 7,0 mm (Portex[®] Tracheal Tubes, Smith, USA). Ils étaient ensuite placés sous assistance respiratoire par l'intermédiaire d'un respirateur (Osiris 2[®], Taema, France). Les animaux étaient ventilés avec un volume courant de 12 mL/kg, une pression expiratoire positive de 3 cmH₂O, une FiO₂ de 0.6 et une fréquence respiratoire comprise entre 14 et 20 cycles/minute, ajustée afin d'obtenir une capnie entre 40 et 45 mmHg au début du protocole. Par la suite, les paramètres ventilatoires n'étaient plus modifiés. Par ailleurs, des

manœuvres de recrutement ne pouvaient être réalisées au cours de l'étude. L'analgésie était assurée par la réalisation d'une injection sous-cutanée de buprénorphine (Vetergesic[®], Sogeval, France) à la posologie de 0,1 mg/kg. La voie sous-cutanée induisait une analgésie de six à huit heures chez nos animaux. Ceci permettait donc une analgésie plus homogène que des administrations intraveineuses répétées. Une perfusion était ensuite posée sur la veine marginale de l'oreille afin de débiter une sédation par midazolam (Hypnovel[®], Roche, France) à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/h et une curarisation par bésilate de cisatracurium (Nimbex[®], Hospira, France) à la posologie de 1 à 2 mg/kg/h.

Après dissection et exposition des vaisseaux du cou, un cathéter de Swan-Ganz à débit cardiaque continu (110H 7.5 Fr, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) était positionné au niveau de l'artère pulmonaire à partir de la veine jugulaire externe droite. Ceci permettait les mesures de pression dans l'oreillette droite (POD), de pression artérielle pulmonaire (PAP), de pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), de saturation veineuse en oxygène (SvO₂), de débit cardiaque et la réalisation de prélèvements sanguins avec mesure des gaz du sang veineux-mêlés. Un cathéter veineux de gros calibre 16 F (SLX Cathéter - Medcomp, Germany) était placé au niveau de l'artère carotide interne droite afin de mesurer et de suivre la pression artérielle systémique en continu. Par cette voie étaient réalisés les prélèvements sanguins artériels tout au long de l'étude. La température était mesurée en continu par mise en place d'une sonde thermique endorectale et également par la sonde thermique du cathéter de Swan-Ganz. Afin de quantifier la diurèse durant l'expérimentation, un cathéter sus-pubien était mis en place par voie chirurgicale. Durant cette période de préparation, tous les animaux recevaient un remplissage vasculaire par 500 mL de NaCl 0.9% afin de les placer dans les mêmes conditions de volémie avant l'injection de l'endotoxine.

2. Conduite du protocole expérimental

La conduite du protocole est représentée sur la figure 1.

Une fois la préparation des animaux réalisée, un premier recueil des paramètres hémodynamiques (T) était effectué. Ensuite, une période de stabilisation de 30 minutes était allouée. A la fin de cette période, le recueil des paramètres cliniques et biologiques de départ (T0) était accompli. Le protocole débutait alors et se déroulait sur une période de cinq heures soit 300 minutes. Le recueil des paramètres hémodynamiques était alors effectué à 30 (T30), 60 (T60), 120 (T120), 210 (T210) et 300 (T300) minutes du T0.

Tous les animaux recevaient, en perfusion continue, une dose de 5µg/kg/minute d'endotoxine ou lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia Coli* (sérotypage O55:B5, Sigma, France) sur une durée de 30 minutes. Le LPS était dilué dans 50 mL de NaCl 0,9%.

De T30 à T300, les animaux bénéficiaient d'une expansion volémique avec un débit fixe de 100 mL/h, soit 450 mL au total, par l'un des trois solutés de remplissage étudiés. Si la PAm devenait inférieure à 50 mmHg, un bolus de 2,5 mL/kg de NaCl 0.9% leur était administré. Cette administration était renouvelable toutes les 15 minutes jusqu'à atteindre une PAm supérieure à 50 mmHg.

Au terme de la période de cinq heures de surveillance, les animaux, toujours endormis et analgésiés, étaient sacrifiés par injection intraveineuse de T61 (Intervet International GmbH, Germany) à la posologie de 0,3 mL/kg.

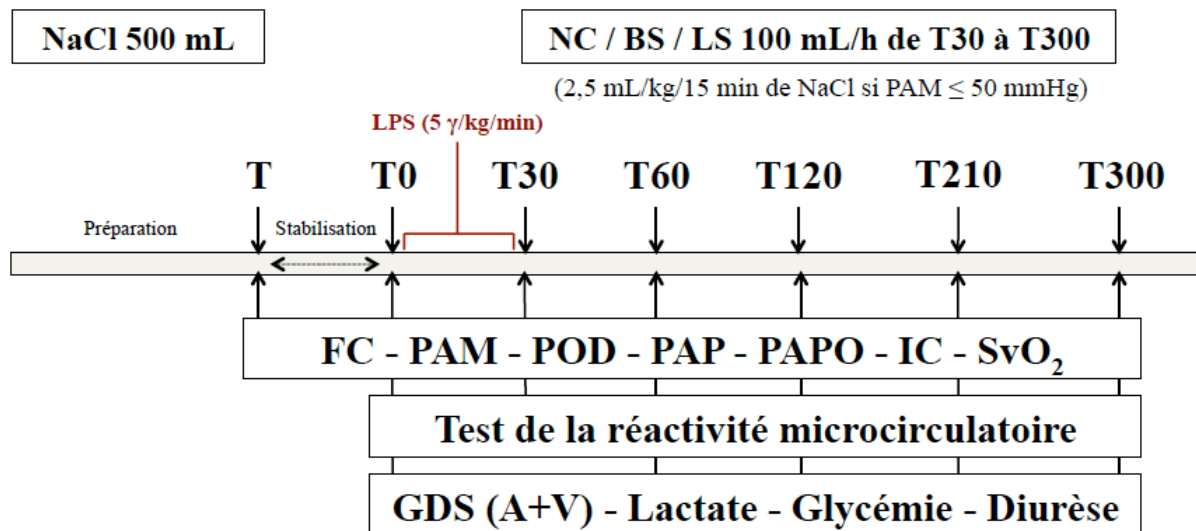


Figure 1. Protocole expérimental

NC : groupe NaCl 0.9%, **BS** : groupe bicarbonate de sodium hypertonique 8.4%,

LS : groupe lactate de sodium hypertonique 11.2%.

FC : fréquence cardiaque, PAM : pression artérielle moyenne, POD : pression de l'oreillette droite,

PAP : pression artérielle pulmonaire, PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion, IC : index cardiaque,

SvO₂ : saturation veineuse en oxygène, GDS (A+V) : gaz du sang artériel et veineux.

Trois groupes de cinq animaux (n = 5) ont été étudiés en fonction du soluté de remplissage utilisé de T30 à T300:

- Un groupe traitement qui recevait le lactate de sodium hypertonique AP-HP® 11,2% (AGEPS, Paris, France) contenant 90 g de lactate et 23g de sodium par litre.

- Deux groupes contrôles qui recevaient :

- Du NaCl 0.9% Viablo® (Baxter SAS, Maurepas, France), cristalloïde isotonique le plus communément employé en réanimation (64).
- Du bicarbonate de sodium hypertonique 8,4% (Renaudin, Ixassou, France), soluté hypertonique équivalent au lactate de sodium 11.2% en terme d'effet alcalinisant, de charges sodée (23g/L) et osmotique (2000 mosm/L).

3. Mesure des paramètres hémodynamiques et d'oxygénation

Un cardiotechymètre standard (90308 PC Express Portable Monitor, Spacelabs, USA) était utilisé afin de mesurer la fréquence cardiaque, la pression artérielle systémique (systolique, diastolique et moyenne), la pression artérielle pulmonaire (systolique, diastolique et moyenne), la pression auriculaire droite et la pression capillaire. Un moniteur de type Vigilance (Baxter Edwards, Irvine, USA) assurait la mesure et le monitoring en continu du débit cardiaque (DC) et de la SvcO₂.

La surface corporelle était calculée selon la formule de Kelley (65); Surface corporelle (m²) = 0,0734 * Poids (kg). L'index cardiaque (IC), exprimé en L/min/m², était calculé en divisant la valeur de débit cardiaque par la surface corporelle. Les résistances vasculaires systémiques (RVS) et pulmonaires (RVP), exprimées en dynes/sec⁻¹/cm⁻⁵, étaient calculées à partir des pressions moyennes et du débit cardiaque selon les formules usuelles.

La puissance cardiaque indexée, un indicateur du rendement cardiaque global (66), était calculée selon la formule : $PCI (W/m^2) = PAm \times IC \times 0,0022$.

Pour la mesure des gaz du sang (artériel et veineux mêlés), les prélèvements étaient effectués sur seringues héparinées (Pro-vent[®], Smith Medical, UK) aux temps T0, T60, T120, T210 et T300. Les prélèvements sanguins artériels et veineux-mêlés étaient réalisés de manière simultanée et analysés par un ABL-800 Flex[®] (Radiometer, Copenhague, Danemark). L'analyseur acide-base permettait de mesurer les pressions partielles en oxygène (PO₂) et en dioxyde de carbone (PCO₂), le pH, le taux de bicarbonate et la saturation en oxygène de l'hémoglobine (SO₂). Il mesurait également le taux d'hémoglobine et le lactate.

A partir de ces mesures, les concentrations artérielles et veineuses en oxygène (CaO₂ et CvO₂), la délivrance en oxygène (DO₂) et la consommation globale en oxygène (VO₂) étaient calculées selon les formules usuelles :

$$C(a,v)O_2 = (Hb(a,v) \times 1,34 \times S(a,v)O_2) + (P(a,v)O_2 \times 0,003)$$

$$DO_2 (ml/min) = CaO_2 * DC$$

$$VO_2 (ml/min) = C(a-v)O_2 * DC$$

L'extraction d'oxygène (EO₂), était calculée comme la différence artério-veineuse des concentrations en oxygène divisée par la concentration artérielle en oxygène :

$$EO_2 (\%) = VO_2 / DO_2 = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2 = 1 - SvcO_2$$

Le gradient veino-artériel en dioxyde de carbone P(v-a)CO₂, dont l'augmentation peut témoigner d'une baisse du débit cardiaque ou d'une altération de la perfusion tissulaire, était également calculé.

4. Mesure des paramètres microcirculatoires

Le recueil des paramètres microcirculatoires était effectué par la technique de fluxmétrie laser Doppler (Periflux System 5000[®], Perimed, Sweden) de T0 à T300. La calibration du laser doppler était effectuée en utilisant le kit d'étalonnage du fabricant. Le laser Doppler permettait la mesure non invasive de la perfusion microvasculaire en un point unique et fixe. Durant le protocole, la sonde simple fibre (PF407[®], Perimed, Sweden) était placée sur la patte arrière droite des animaux et fixée à l'aide d'un ruban adhésif. Les résultats fournis étaient exprimés en unités de perfusion (UP). Afin de standardiser les mesures et d'améliorer la reproductibilité de la technique, nous avons effectué des épreuves d'ischémie-reperfusion afin de générer une hyperhémie réactionnelle. L'ischémie, d'une durée de 3 minutes, était réalisée à l'aide d'un brassard à tension placé en amont de la sonde. Pour s'assurer du caractère artériel de l'ischémie, le brassard était gonflé 20 mmHg au dessus de la pression artérielle systolique de l'animal. L'enregistrement était arrêté une fois le signal redescendu et stabilisé aux valeurs d'UP enregistrées à l'état de base (cf. figure 2).

Les données d'hyperhémie réactionnelle étaient exploitées secondairement par l'intermédiaire du logiciel Perisoft[®] Version 2.50 (cf. figure 3) après avoir ajusté les repères de début et de fin d'occlusion sur le tracé original de fluxmétrie. Les différents paramètres acquis étaient :

- Le flux de repos (RF), le zéro biologique (BZ) et le flux maximal (PF) exprimés en UP.
- Les variations de RF / BZ, BZ / PF, RF / PF exprimées en pourcentage.
- Les zones d'occlusion (AO) et d'hyperhémie (AH) exprimées en UP*sec
- Le temps de remboursement (TR), le temps de moitié avant hyperhémie (TH1), le temps jusqu'au flux maximal (TM) et le temps de moitié après hyperhémie (TH2).

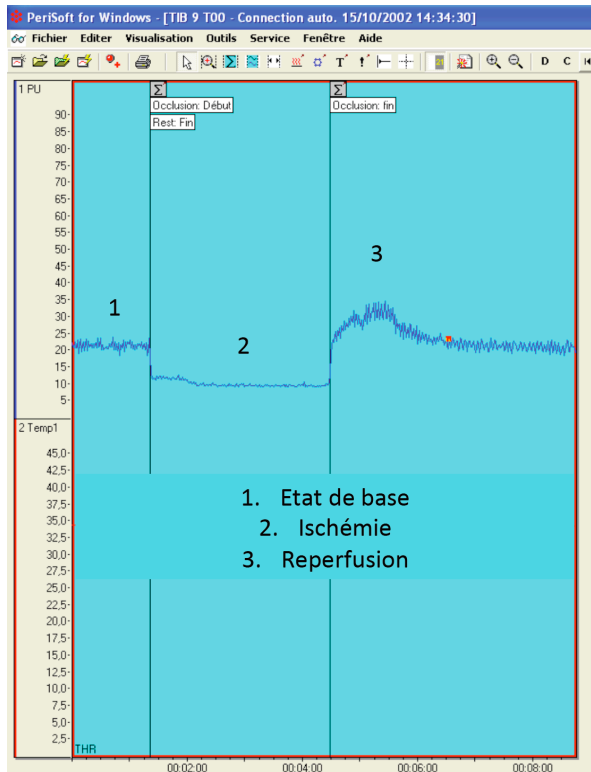


Figure 2. Tracé original de fluxmétrie cutanée exprimé en UP lors d'un enregistrement par laser Doppler chez un porc du groupe lactate de sodium.

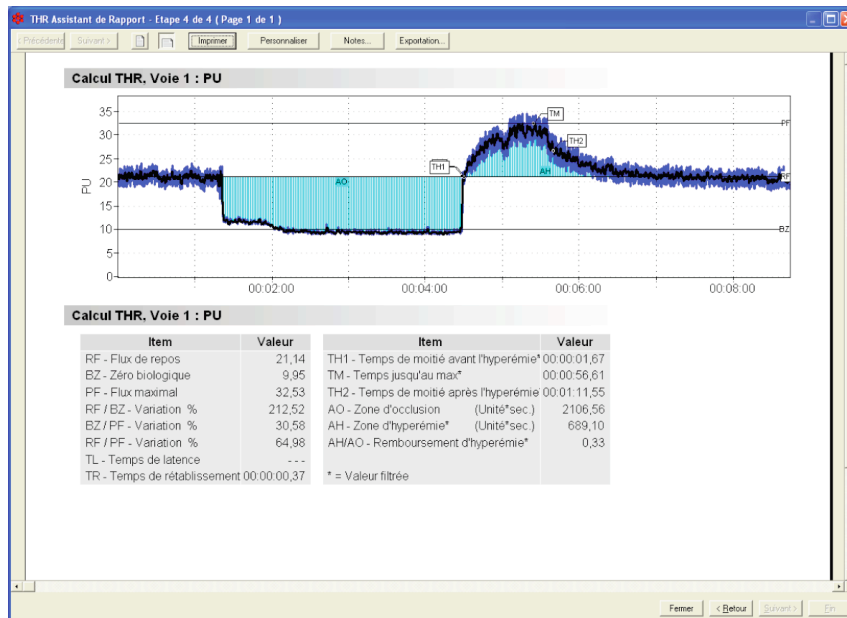


Figure 3. Analyse de l'hyperémie réactionnelle par le logiciel Périsoft® version 2.5

5. Quantification de la diurèse et calcul de la balance hydrique

Le recueil de la diurèse était effectué aux temps T0, T60, T120, T210 et T300. Les volumes de remplissage administrés étaient de 500 ml au T0 puis, selon le débit de base de 100 ml/h, de 50 ml au T60, 100 ml au T120, 150 ml au T210 et 150 ml au T300. A ces quantités fixes était ajouté le volume d'éventuels boli de NaCl 0.9%. La balance hydrique était calculée à chaque temps en soustrayant la quantité de diurèse recueillie au volume de remplissage reçu par l'animal. La diurèse et la balance hydrique totale, de T0 à T300, étaient également calculées.

6. Prélèvements sanguins et urinaires

Les prélèvements sanguins et urinaires, réalisés aux temps T0 et T300, étaient effectués sur des tubes héparinés (5 ml) de type BD Vacutainer® et dans des récipients stériles de recueil d'urine. La mesure des différents paramètres étudiés était effectuée au sein du secteur de biochimie du Centre de Biologie-Pathologie (CHRU de Lille - Faculté de Médecine de Lille - Université Lille 2 – France). Les ionogrammes sanguins et urinaires étaient dosés par techniques colorimétriques sur des Cobas Integra® 8000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). La magnésémie était dosée par réaction colorimétrique sur des Olympus AU480 (Beckman Coulter, Brea, USA). Les osmolalités sanguine et urinaire étaient réalisées sur des osmomètres FISKE® (Radiometer Analytical, Villeurbanne, France).

Ces dosages permettaient le calcul du « Strong Ion Difference » apparent (SID_a) selon le concept physico-chimique de Stewart (67) :

$$\text{SID}_a \text{ (mEq/L)} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + \text{Lactate}^-)$$

Il était ensuite calculé sur la fin du protocole (de T210 à T300) :

- Les quantités de sodium et de chlore (mmol) éliminées dans les urines en multipliant le volume de diurèse (L) sur cette période par la natriurèse et la chloriurèse (mmol/L) mesurées au T300.
- La balance en chlore et en sodium en soustrayant ces quantités aux apports en sodium et en chlore reçus par les animaux durant cette même période.
- La clairance de la créatinine et de l'urée selon les formules suivantes :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{\{\text{Créatinine urinaire } (\mu\text{mol/L}) * \text{Volume urinaire (ml)}\}}{\{\text{Créatinine sanguine } (\mu\text{mol/L}) * \text{Durée de collecte (min)}\}}$$

$$\text{Clairance de l'urée (ml/min)} = \frac{\{\text{Urée urinaire (mmol/L)} * \text{Volume urinaire (ml)}\}}{\{\text{Urée sanguine (mmol/L)} * \text{Durée de collecte (min)}\}}$$

7. Analyses statistiques

L'analyse statistique était réalisée avec le logiciel Prism 6 (Version 6.0c). Pour l'ensemble des paramètres évalués et pour chaque groupe, les résultats étaient exprimés en médiane avec l'intervalle interquartile. Deux tests non-paramétriques étaient utilisés :

- Le test de Mann-Whitney pour la comparaison inter-groupe.
- Le test de Friedman avec correction multiple de Dunn pour la comparaison intra-groupe.

L'analyse des paramètres microcirculatoires était réalisée sur la cinétique de croissance ou de décroissance des valeurs mesurées en utilisant l'indice base 100. Le degré de significativité retenu, pour le risque alpha, était d'être inférieur à cinq pour cent.

III. RESULTATS

Au total, 15 porcs ont été inclus et répartis dans trois groupes de cinq animaux ; NaCl 0.9% (NC), bicarbonate de sodium 8.4% (BS) et lactate de sodium 11.2% (LS). La médiane de poids des porcs était de 21.5 [20 – 22.5] kg.

1. Evolution du taux de lactate

Les taux de lactate étaient comparables entre les trois groupes à l'état de base (0.7 [0.7 – 0.8] mmol/l). L'évolution était similaire dans les groupes NC et BS. On observait une augmentation du taux de lactate durant toute la durée de l'étude. Les valeurs atteignaient 5.5 [3.8 – 8] mmol/l dans le groupe NC et 4.2 [3.2 – 7.9] mmol/l dans le groupe BS à 300 minutes. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes. Dans le groupe LS, l'augmentation du taux de lactate était plus précoce et plus importante, 9.7 [9.3 – 14] mmol/L à 60 minutes, puis restait stable jusqu'à la fin du protocole. Le taux de lactate était significativement plus élevé comparé aux groupes NC et BS de 60 à 300 minutes ($p < 0.0001$).

2. Evolution des données macrocirculatoires

L'évolution de la fréquence cardiaque (FC), de la pression artérielle moyenne (PAm), de l'index cardiaque (IC), de la puissance cardiaque indexée (PCI), de la saturation veineuse en oxygène (SvO₂), de l'extraction en oxygène (EO₂), du rapport DO₂/VO₂ et du gradient veino-artériel en dioxyde de carbone P(v-a)CO₂ est présentée sur les figures 4 et 5.

L'ensemble de ces paramètres, ainsi que la PAPm, la POD et la PAPO (données non montrées), étaient comparables entre les différents groupes au temps T. Ces données restaient parfaitement stables et comparables entre les trois groupes, après la période de stabilisation, au temps T0. L'injection de LPS provoquait les modifications habituelles précédemment décrites dans les études de choc endotoxinique porcin (68–71). Ces variations hémodynamiques étaient similaires entre les trois groupes jusqu'à 60 minutes.

Ensuite, le groupe LS se distinguait par une moindre altération de la PAm. En effet, à 300 minutes, la PAm était revenue à la valeur de départ dans le groupe LS alors qu'elle était diminuée de 51% dans le groupe NC et de 30% dans le groupe BS. Le recours aux boli de NaCl 0.9% pour maintenir la PAm au dessus de 50 mmHg était nécessaire chez six animaux (trois dans le groupe NC, deux dans le groupe BS et un seul dans le groupe LS). Le volume moyen représenté par ces injections de NaCl 0.9% était moins important dans le groupe LS (40 mL) comparé aux groupes NC (300 mL) et BS (140 mL).

Cette optimisation hémodynamique n'était pas expliquée par une amélioration des RVS (donnée non montrée). En effet, les trois groupes présentaient un profil évolutif similaire sans différence significative avec une forte augmentation des RVS à T30 puis une baisse brutale jusqu'à T120 et enfin une réaugmentation progressive. En revanche, l'altération de l'index cardiaque, à 300 minutes, était moins prononcée dans le groupe LS (1.6 [1.2 – 1.8] L/min/m²) en comparaison aux groupes NC (0.9 [0.5 – 1.1], p = 0.01) et BS (1.3 [0.9 – 1.6], p = 0.53). Ainsi, le rendement cardiaque global, évalué par la PCI, était significativement plus élevé dans le groupe LS de 120 à 300 minutes.

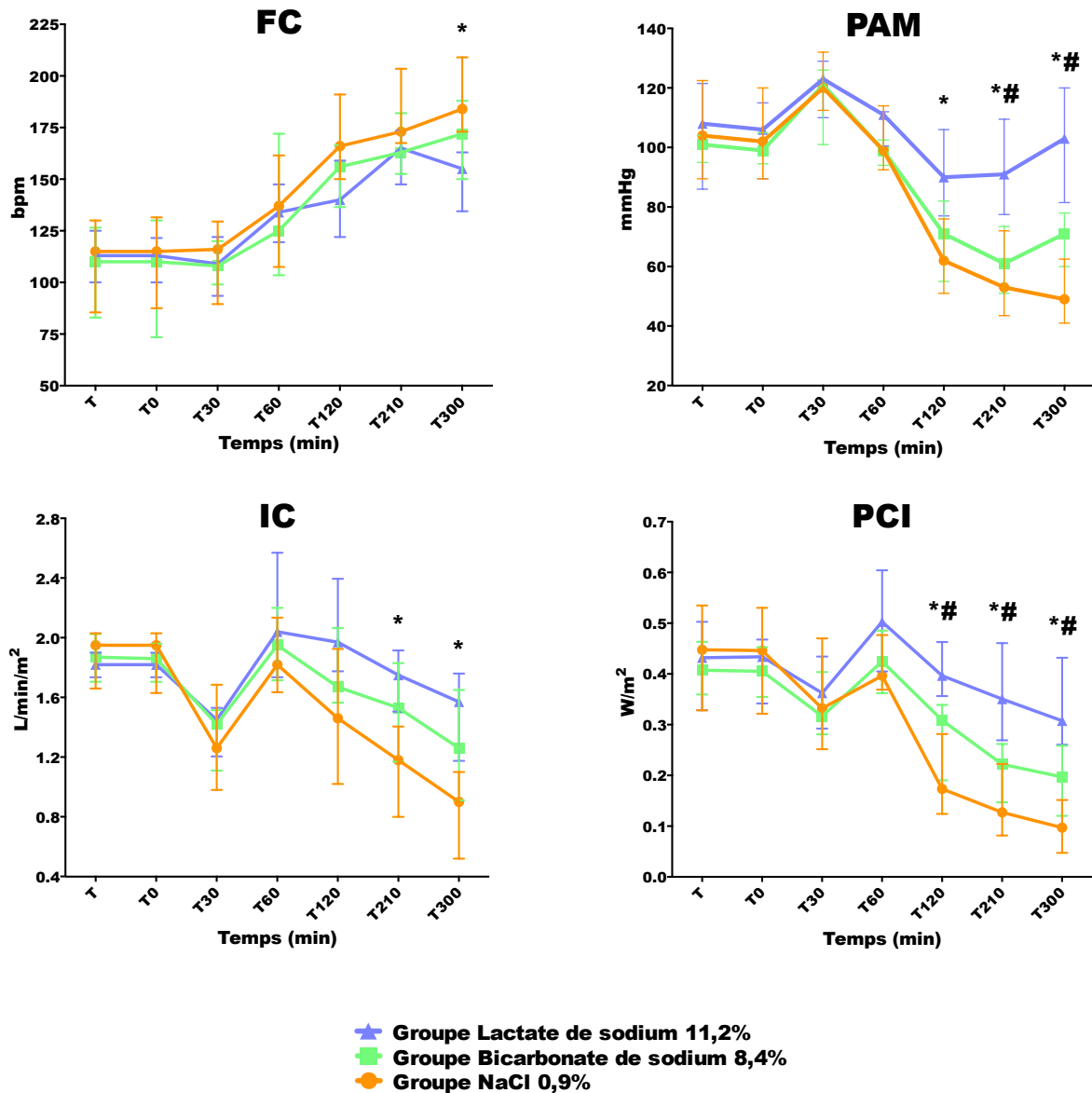


Figure 4. Evolution de la FC, de la PAM, de l'IC et de la PCI.

Groupe Lactate de sodium 11.2% (LS) en bleu, groupe Bicarbonate de sodium 8.4% (BS) en vert, groupe NaCl 0.9% (NC) en orange. Résultats exprimés en médiane avec l'intervalle interquartile.

* différence significative entre le groupe LS et le groupe NC, $p < 0.05$

différence significative entre le groupe LS et le groupe BS, $p < 0.05$

° différence significative entre le groupe BS et le groupe NC, $p < 0.05$

S'agissant de la fonction pulmonaire, une augmentation similaire de la PAPm (65%) et des RVP (80%) dans les trois groupes était observée à 30 minutes de l'injection d'endotoxine. Dans la seconde partie de l'étude, l'augmentation progressive des RVP et de la PAPm (données non montrées) était significativement plus importante dans le groupe NC en comparaison aux deux groupes hypertoniques (LS et BS).

La délivrance en O₂ (DO₂) diminuait progressivement entre T60 et T300 chez tous les animaux et ce, de manière significativement plus importante dans le groupe NC en comparaison aux deux groupes hypertoniques de 210 à 300 minutes. Parallèlement, on observait une augmentation comparable de la VO₂ dans les trois groupes. Cette inadéquation entre VO₂ et DO₂ provoquait une augmentation de l'EO₂ chez tous les animaux et ce, de manière significativement plus importante dans le groupe NC comparativement aux groupes hypertoniques. Cette hausse d'EO₂, témoin d'un défaut d'oxygénation tissulaire, était évaluée cliniquement par la SvO₂. Celle-ci diminuait de 56% dans le groupe NC, de 18% dans le groupe BS et de 9% dans le groupe LS entre T0 et T300.

Malgré l'absence de différences significatives dans l'évolution de la DO₂, de l'EO₂ et de la SvO₂ entre les deux groupes hypertoniques, le gradient P(v-a)CO₂ était significativement plus élevé à 300 minutes dans le groupe BS (14 [12 – 15]) en comparaison au groupe LS (5.5 [4 – 10], p = 0.01). Ceci suggérait une meilleure perfusion tissulaire dans le groupe LS.

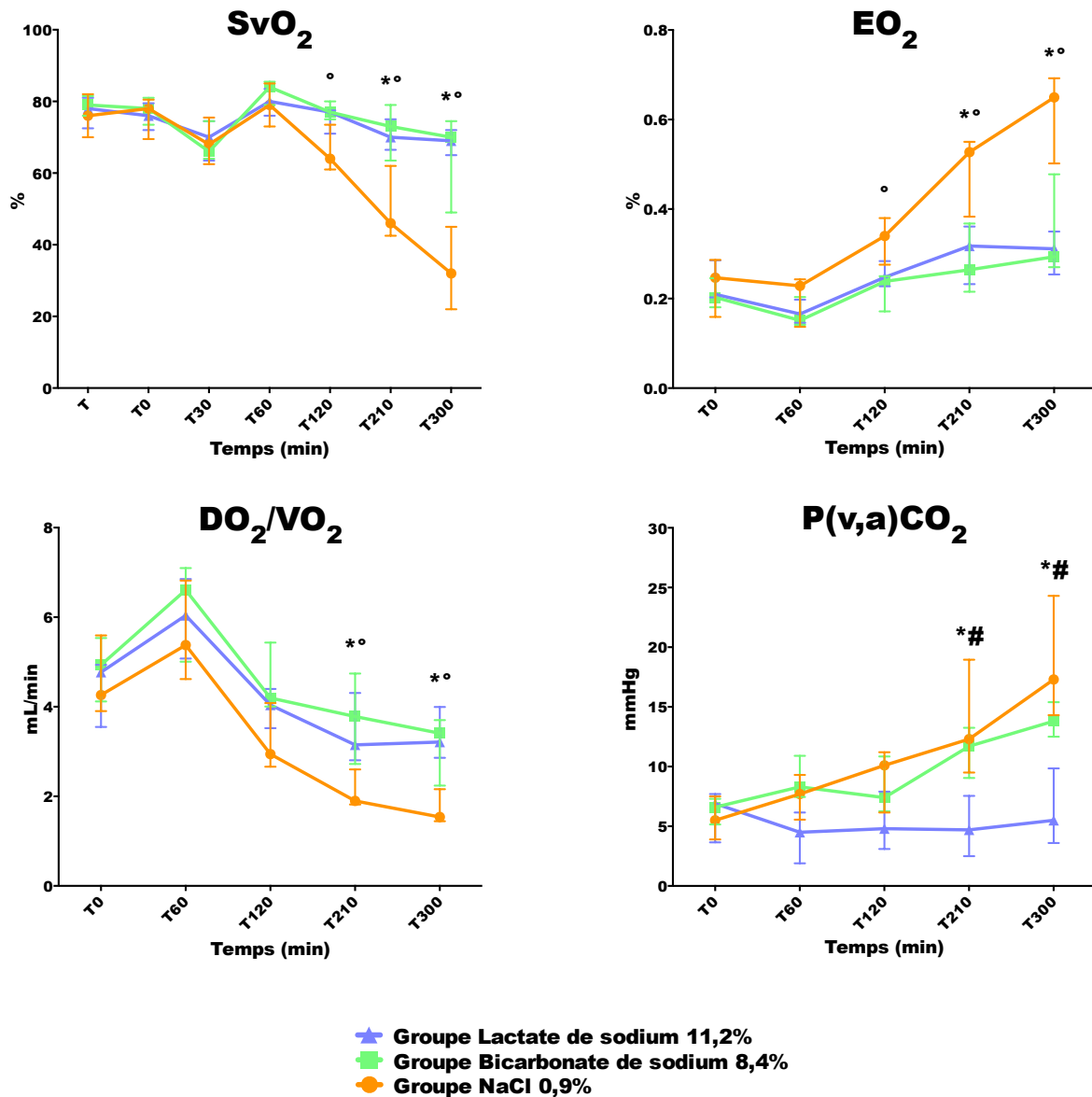


Figure 5. Evolution de la SvO₂, l'EO₂, du rapport DO₂/VO₂ et du gradient P(v,a)CO₂.

Groupe Lactate de sodium 11.2% (LS) en bleu, groupe Bicarbonate de sodium 8.4% (BS) en vert, groupe NaCl 0.9% (NC) en orange. Résultats exprimés en médiane avec l'intervalle interquartile.

* différence significative entre le groupe LS et le groupe NC, p < 0.05

différence significative entre le groupe LS et le groupe BS, p < 0.05

° différence significative entre le groupe BS et le groupe NC, p < 0.05

3. Evolution des données microcirculatoires

L'évolution des cinétiques de croissance et de décroissance du flux de repos (FR), du flux maximal (FM), de la zone d'occlusion (ZO) et de la zone d'hyperhémie (ZH) dans les trois groupes est présentée sur la figure 6.

Ces paramètres étaient comparables entre les différents groupes au temps T0. Au cours de l'étude, l'ensemble de ces données s'altérait significativement dans le groupe NC. Au contraire, il était observé une amélioration significative de ces paramètres dans le groupe LS. Enfin, il n'était pas retrouvé de variation significative dans le groupe BS.

Ainsi, à la fin du protocole (T300), le FR et le FM étaient significativement plus élevés dans le groupe LS (33 [22 – 40] UP et 58 [50 - 84] UP) en comparaison aux groupes NC (8 [7 – 11] UP; $p = 0.01$ et 15 [14 – 17] UP; $p = 0.01$) et BS (18 [13 – 23] UP; $p = 0.03$ et 37 [30 -39] UP; $p = 0.01$).

De même, les zones d'occlusion et d'hyperhémie étaient également significativement plus élevées dans le groupe LS (3200 [2300 – 6800] UP \times sec et 2300 [700 –3500] UP \times sec) en comparaison aux groupes NC (270 [120 – 370] UP \times sec; $p = 0.01$ et 110 [31 – 200] UP \times sec) et BS (600 [200 – 1300] UP \times sec; $p = 0.04$ et 800 [300 – 1400] UP \times sec; ns).

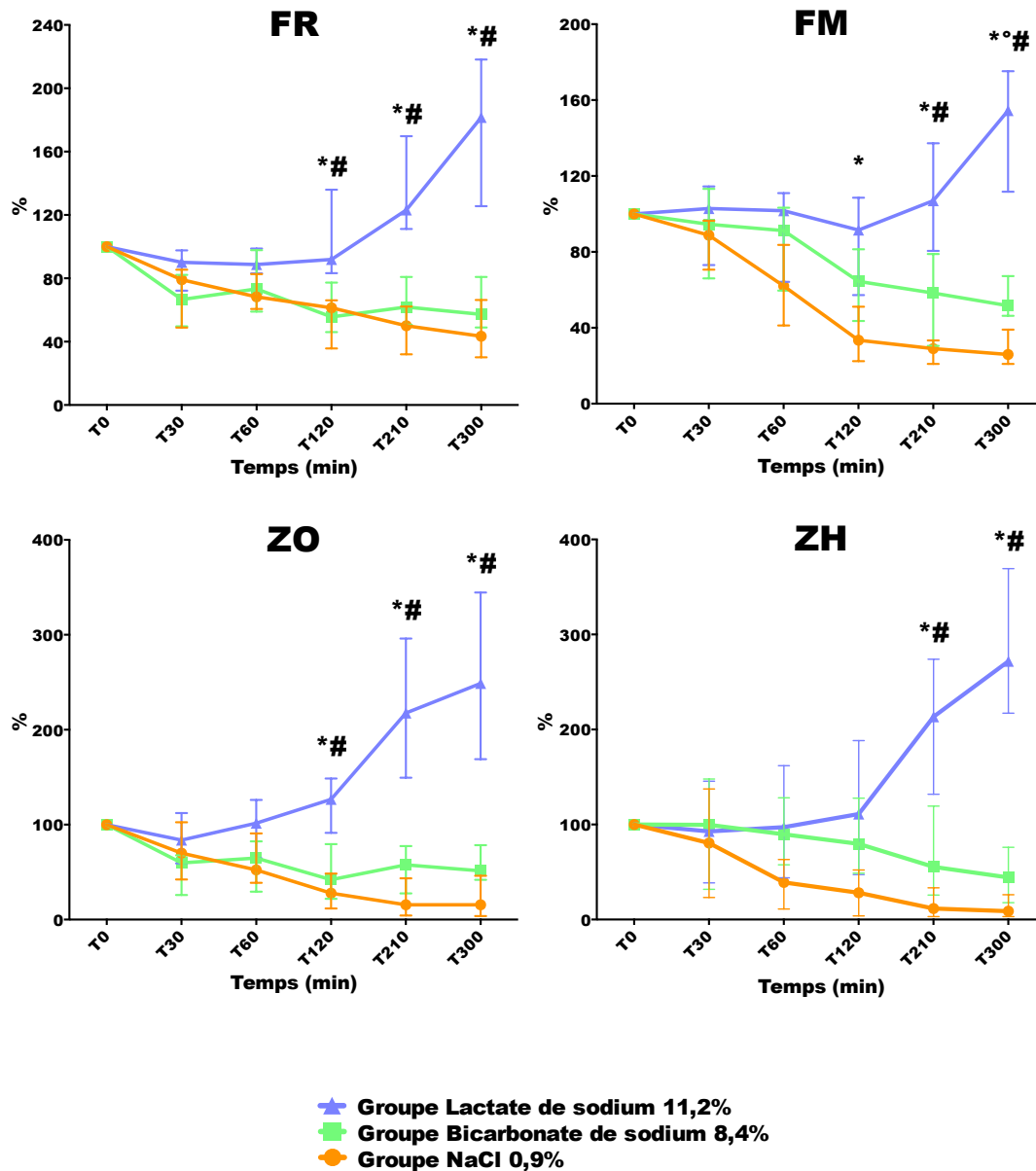


Figure 6. Cinétique d'évolution du FR, du FM, de la ZO et de la ZH.

Groupe Lactate de sodium 11.2% (LS) en bleu, groupe Bicarbonate de sodium 8.4% (BS) en vert, groupe NaCl 0.9% (NC) en orange. Résultats exprimés en médiane avec l'intervalle interquartile.

* différence significative entre le groupe LS et le groupe NC, $p < 0.05$

différence significative entre le groupe LS et le groupe BS, $p < 0.05$

° différence significative entre le groupe BS et le groupe NC, $p < 0.05$

4. Balance hydrique et évolution de l'oxygénation

La balance hydrique et l'évolution du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sont illustrées sur la figure 7.

La diurèse au T0 était comparable entre les trois groupes NC (250 [150 – 500] mL), BS (300 [225 – 425] mL) et LS (250 [175 – 475] mL). Or, tous les animaux recevaient le même volume de remplissage durant la période de préparation. La balance hydrique était donc similaire entre les trois groupes au T0.

Suite à l'injection d'endotoxine, la diurèse s'effondrait dans le groupe NC et les cinq porcs étaient anuriques à T300. La balance hydrique devenait fortement positive à partir de 120 minutes. Une évolution similaire bien que moins sévère était observée dans le groupe BS. En revanche, dans le groupe LS, la diurèse était conservée à tel point que la balance hydrique restait négative durant toute la durée de l'étude. Le volume total de remplissage n'était pas significativement différent entre les trois groupes. En revanche, la diurèse totale était significativement plus élevée dans le groupe LS 800 [700 - 1100] mL par rapport aux groupes NC 140 [60 – 260] mL et BS 265 [180 – 600] mL. Ainsi, la balance hydrique totale était significativement plus basse dans le groupe LS (-325 [-655; -150] mL) par rapport aux groupes NC (+560 [+230; +900] mL) et BS (+185 [-110; +645] mL).

Une baisse significative du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était retrouvée dans les trois groupes. Néanmoins, cette altération de l'hématose était moins marquée dans le groupe LS. En effet, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était significativement plus élevé dans ce groupe 366 [308 – 392] mmHg au temps T300 par rapport aux groupes NC 166 [130 – 206] mmHg ($p = 0.01$) et BS 277 [189 – 303] mmHg ($p = 0.03$).

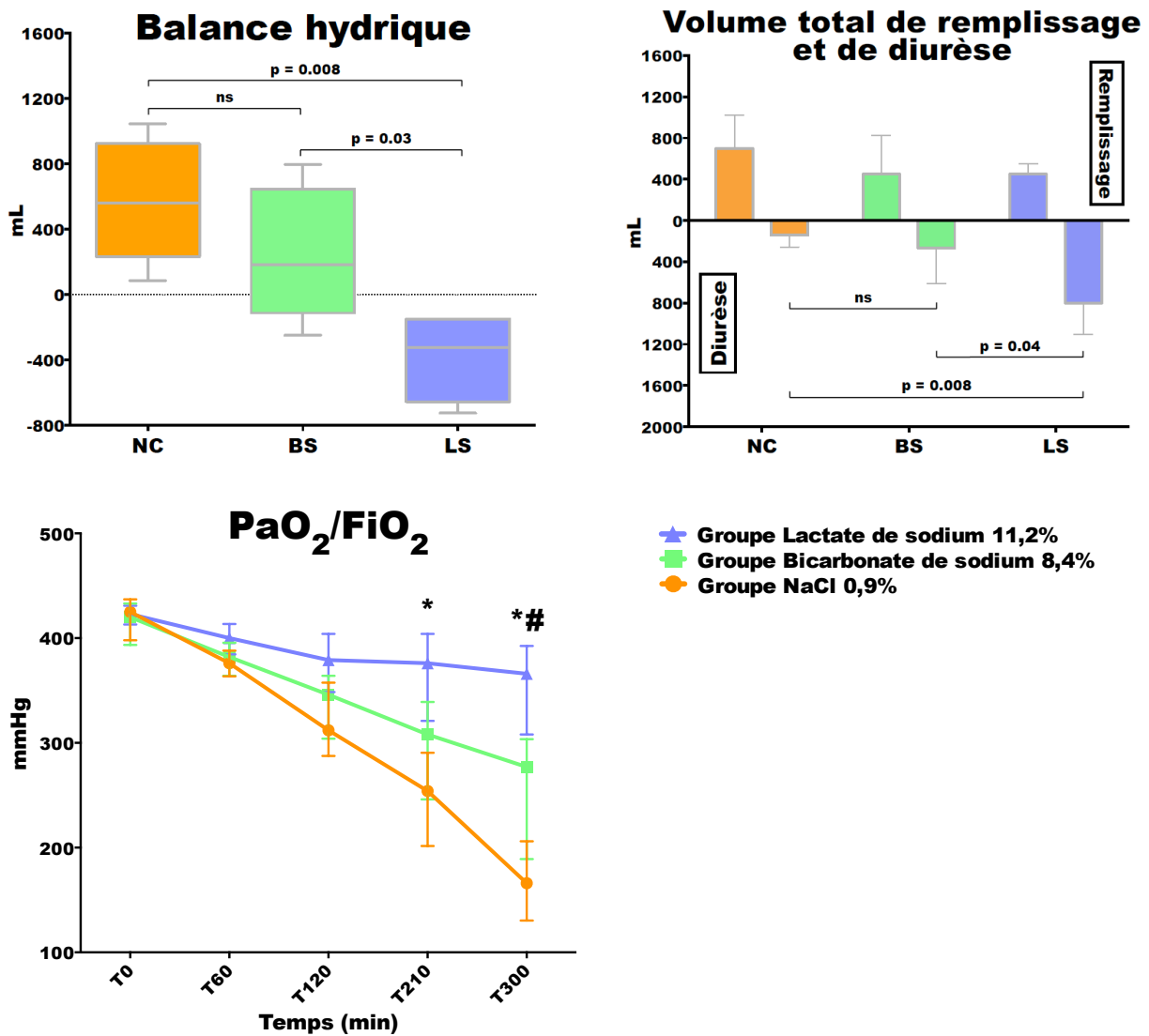


Figure 7. Balance hydrique et évolution du rapport PaO₂/FiO₂.

Groupe Lactate de sodium 11.2% (LS) en bleu, groupe Bicarbonate de sodium 8.4% (BS) en vert, groupe NaCl 0.9% (NC) en orange. Résultats exprimés en médiane avec l'intervalle interquartile.

* différence significative entre le groupe LS et le groupe NC, $p < 0.05$

différence significative entre le groupe LS et le groupe BS, $p < 0.05$

° différence significative entre le groupe BS et le groupe NC, $p < 0.05$

5. Evolution des données biologiques

a) Equilibre acido-basique, ionogrammes sanguin et urinaire

L'évolution des paramètres biologiques est présentée dans le tableau 1.

Dans le groupe NC, on observait une acidose mixte d'installation progressive et significative à 300 minutes ($p < 0.01$) avec d'une part, une hypercapnie progressive et d'autre part, une baisse significative des bicarbonates à 300 minutes ($p < 0.001$) et du SIDa. Les groupes hypertoniques étaient quand à eux comparables au cours de l'étude. On notait une alcalinisation progressive d'origine métabolique avec augmentation significative des bicarbonates ($p < 0.001$ à 300 minutes) et du SIDa. On constatait également une hypercapnie progressive dans les deux groupes ($p < 0.01$ à 300 minutes). En comparaison au groupe NC, le pH et le taux de bicarbonates étaient significativement plus élevés dans les groupes BS et LS de 120 à 300 minutes. En revanche, il n'était pas retrouvé de différence significative de PaCO₂ entre les trois groupes.

Les apports en chlore et en sodium, de 210 à 300 minutes, étaient comparables dans les groupes BS et LS. En revanche, les quantités de sodium et de chlore éliminées, de 210 à 300 minutes, étaient significativement plus importantes dans le groupe LS (50 [17 – 77] et 13 [5 – 20] mmol) en comparaison au groupe BS (1.1 [0.4 – 12] mmol, $p = 0.02$ et 0.4 [0.3 – 3.2] mmol, $p = 0.004$). Ainsi, la balance en sodium et en chlore était significativement plus basse dans le groupe LS ($p = 0.03$ and $p = 0.04$ respectivement).

					p		
		Groupe NC	Groupe BS	Groupe LS	NC vs. BS	NC vs. LS	BS vs. LS
SANG							
pH	T0	7.45 [7.39 - 7.48]	7.44 [7.38 - 7.47]	7.43 [7.41 - 7.48]	ns	ns	ns
	T210	7.23 [7.21 - 7.26]	7.45 [7.37 - 7.50]	7.50 [7.46 - 7.53]	.01	.01	ns
	T300	7.20 [7.17 - 7.24]	7.47 [7.42 - 7.52]	7.52 [7.47 - 7.55]	.01	.01	ns
HCO3- (mmol/l)	T0	29 [28 - 32]	29 [28 - 31]	30 [28 - 31]	ns	ns	ns
	T210	22 [20 - 26]	48 [44 - 52]	49 [46 - 54]	.01	.01	ns
	T300	19 [15 - 25]	54 [48 - 59]	55 [51 - 58]	.01	.01	ns
PaCO2 (mmHg)	T0	43 [41 - 47]	44 [40 - 49]	45 [41 - 48]	ns	ns	ns
	T210	50 [44 - 53]	65 [49 - 67]	58 [49 - 63]	ns	ns	ns
	T300	52 [47 - 59]	70 [62 - 73]	62 [57 - 68]	ns	ns	ns
Urée (g/l)	T0	0.18 [0.13 - 0.21]	0.16 [0.13 - 0.19]	0.14 [0.11 - 0.20]	ns	ns	ns
	T300	0.34 [0.28 - 0.42]	0.30 [0.26 - 0.34]	0.18 [0.13 - 0.23]	ns	.02	.02
Créatinine (mg/l)	T0	9 [7.5 - 10]	7 [6 - 8.5]	7 [6.5 - 8.5]	ns	ns	ns
	T300	16 [13.5 - 17.5]	10 [9.5 - 14.5]	11 [10 - 12]	.04	.02	ns
Na+ (mmol/l)	T0	140 [137 - 145]	142 [138 - 146]	137 [138 - 140]	ns	ns	ns
	T300	142 [138 - 146]	164 [161 - 166]	162 [158 - 164]	.01	.01	ns
K+ (mmol/l)	T0	4 [3.9 - 4.1]	3.9 [3.5 - 4.3]	3.9 [3.7 - 4]	ns	ns	ns
	T300	4.9 [4.6 - 5.4]	3.7 [3.5 - 3.9]	3.5 [3.3 - 3.6]	.01	.01	ns
Cl- (mmol/l)	T0	101 [98 - 107]	101 [100 - 105]	100 [99 - 101]	ns	ns	ns
	T300	106 [103 - 115]	98 [96 - 101]	93 [91 - 96]	.02	.01	.02
Ca2+ (mmol/l)	T0	2.48 [2.37 - 2.51]	2.55 [2.31 - 2.59]	2.45 [2.37 - 2.57]	ns	ns	ns
	T300	2.1 [1.8 - 2.2]	1.9 [1.8 - 2]	2 [1.9 - 2.2]	ns	ns	ns
Mg2+ (mmol/l)	T0	0.75 [0.70 - 0.80]	0.68 [0.64 - 0.73]	0.70 [0.68 - 0.77]	ns	ns	ns
	T300	1 [0.9 - 1.1]	0.74 [0.66 - 0.88]	0.70 [0.64 - 0.80]	.02	.02	ns
SIDa (mEq/l)	T0	45 [42 - 47]	44 [39 - 45]	45 [44 - 46]	ns	ns	ns
	T300	36 [32 - 41]	67 [60 - 70]	64 [61 - 68]	.01	.01	ns
Osmolalité (mosm/kg)	T0	294 [289 - 304]	290 [286 - 295]	293 [286 - 296]	ns	ns	ns
	T300	302 [295 - 308]	337 [335 - 342]	341 [338 - 345]	.01	.01	ns
URINE							
Na+ (mmol/l)	T0	131 [78 - 150]	91 [69 - 150]	95 [84 - 110]	ns	ns	ns
	T300		111 [90 - 156]	183 [169 - 190]			.03
K+ (mmol/l)	T0	22.3 [16.6 - 38.6]	15.3 [9.3 - 32.9]	23.4 [13.6 - 28.8]	ns	ns	ns
	T300		24.6 [13.1 - 36.2]	15.2 [10.7 - 17.9]			ns
Cl- (mmol/l)	T0	157 [64 - 183]	125 [64 - 197]	98 [83 - 137]	ns	ns	ns
	T300		49 [31 - 55]	51 [46 - 52]			ns
Osmolalité (mosm/kg)	T0	543 [309 - 683]	475 [339 - 576]	394 [252 - 468]	ns	ns	ns
	T300		366 [328 - 377]	378 [362 - 383]			ns

Tableau 1. Evolution des paramètres biologiques sanguins et urinaires.

Résultats exprimés en médiane avec l'intervalle interquartile.

Enfin, la clairance de l'urée et celle de la créatinine étaient significativement plus élevées dans le groupe LS (40 [13 – 52] et 51 [27 – 79] ml/min) en comparaison au groupe BS (4 [1 – 11] et 12 [3 – 24] ml/min, $p = 0.01$ and 0.03 respectivement).

b) Evolution de la glycémie

L'évolution de la glycémie dans les trois groupes est présentée sur la figure 8.

La glycémie diminuait significativement dans les groupes NC et BS alors que celle-ci restait stable dans le groupe LS. A 300 minutes, la glycémie était significativement plus élevée dans le groupe LS (0.62 [0.53 – 0.78] g/L) par rapport aux groupes NC (0.27 [0.12 – 0.39] g/L, $p = 0.01$) et BS (0.20 [0.16 – 0.29] g/L, $p = 0.01$).

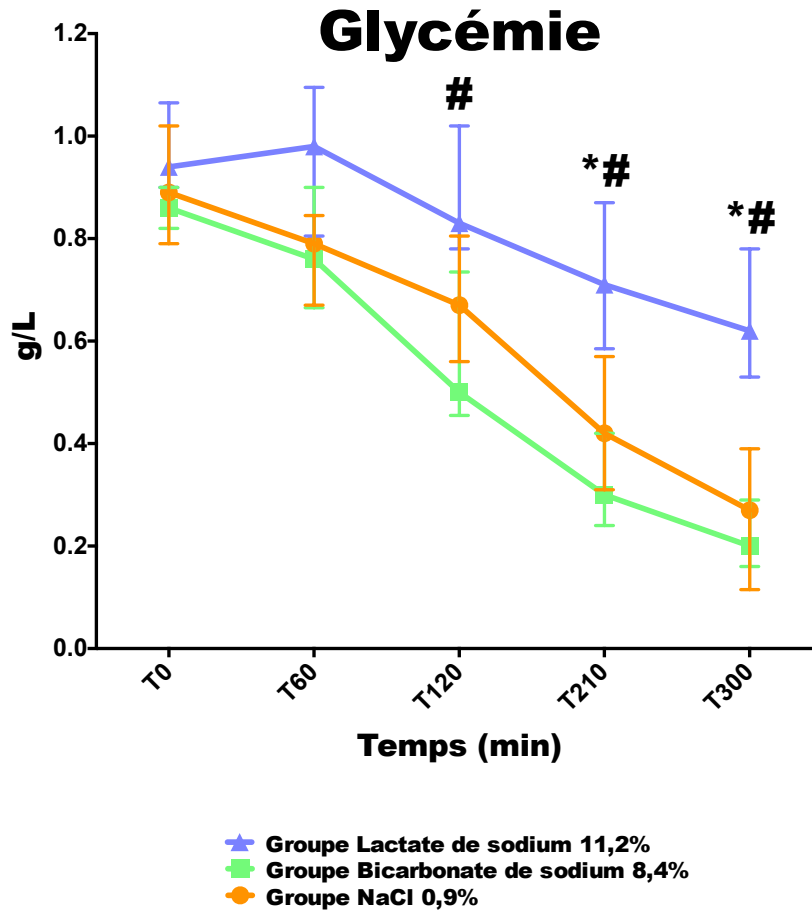


Figure 8. Evolution de la glycémie.

Groupe Lactate de sodium 11.2% (LS) en bleu, groupe Bicarbonate de sodium 8.4% (BS) en vert, groupe NaCl 0.9% (NC) en orange. Résultats exprimés en médiane avec l'intervalle interquartile.

* différence significative entre le groupe LS et le groupe NC, $p < 0.05$

différence significative entre le groupe LS et le groupe BS, $p < 0.05$

° différence significative entre le groupe BS et le groupe NC, $p < 0.05$

IV. DISCUSSION

Nous rapportons dans notre étude une amélioration significative de toutes les données étudiées (macro et microcirculation, balance hydrique, oxygénation et statut métabolique) avec une expansion volémique par le lactate de sodium hypertonique 11,2% et ce, malgré un faible nombre d'animaux par groupe. Ceci suggérerait un effet important du lactate de sodium. Deux mécanismes principaux pourraient être avancés pour expliquer cet effet : d'une part, une infusion de lactate serait bénéfique en tant que substrat énergétique et d'autre part, le déséquilibre des balances chlorée et sodée induirait une balance hydrique négative.

Cette étude expérimentale, contrôlée, randomisée était la première, à notre connaissance, à évaluer l'efficacité du lactate de sodium hypertonique au cours d'une agression endotoxinique. Nous avons choisi un modèle porcin de choc endotoxinique pour ses caractéristiques physiologiques proches du choc septique humain et pour la rapidité d'installation de l'état de choc (72). De plus, ce modèle était reproductible et bien maîtrisé par notre équipe. Nous avons délibérément choisi d'évaluer le lactate de sodium dans les conditions hémodynamiques les plus précaires afin d'optimiser ses effets bénéfiques potentiels. En effet, notre modèle était responsable, comme précédemment observé (69–71), d'un état de choc hypodynamique caractérisé par une hypotension, une vasoplégie et une baisse de l'index cardiaque. Notre seul objectif de réanimation était basé sur la PAm, plus proche de la pratique clinique que le débit cardiaque. La période de stabilisation observée en début de protocole permettait d'affirmer la stabilité clinique de notre modèle.

Nous avons choisi de comparer le lactate de sodium hypertonique à deux autres solutés : le NaCl 0.9%, soluté cristalloïde isotonique le plus communément utilisé en réanimation et un soluté hypertonique contenant la même concentration en sodium et la même charge osmotique que le lactate de sodium. En raison de son effet acidifiant et de sa forte concentration en chlore, nous avons exclu le sérum salé hypertonique. Nous estimions que le meilleur contrôle hypertonique serait le bicarbonate de sodium 8.4% du fait d'un effet alcalinisant identique au lactate de sodium. Dès lors, la comparaison des deux solutés hypertoniques pouvait permettre la mise en évidence de l'intérêt potentiel du lactate en tant que substrat énergétique.

1. Discussion des résultats

Les résultats de notre étude révélaient un effet favorable du lactate de sodium sur le plan hémodynamique. Contrairement aux groupes NC et BS qui développaient une hypotension sévère, la PAm se normalisait dans le groupe LS à la fin de l'étude. Cette amélioration ne pouvait être expliquée par une différence de volémie puisque les volumes de remplissage et la POD restaient comparables entre les trois groupes tout au long de l'étude. Dans notre modèle, l'effet hémodynamique du lactate de sodium semblait être lié à une amélioration de la fonction cardiaque plutôt que du tonus vasculaire. En effet, les résistances vasculaires systémiques n'étaient pas modifiées, en comparaison aux autres groupes, par l'administration de lactate de sodium. En revanche, l'altération de l'index cardiaque était moins sévère dans les deux groupes hypertoniques. Ceci était en accord avec les données de la littérature tant expérimentale que clinique sur l'avantage présumé des solutés hypertoniques dans les états de choc septique (39,41,73). La forte concentration extracellulaire de sodium favoriserait l'expulsion de calcium par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ au niveau des myocytes et

renforcerait l'inotropisme (74). Cet effet bénéfique sur la fonction cardiaque semblait plus prononcé dans le groupe LS. En effet, les valeurs d'index cardiaque étaient légèrement supérieures par rapport au groupe BS. Des résultats similaires étaient retrouvés dans la littérature, chez des patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque, en comparaison au sérum salé hypertonique (53). De plus, une amélioration de la fonction cardiaque était décrite au cours de l'état de choc hémorragique avec l'administration de lactate (52,75) et l'inhibition de la production de lactate, durant le choc endotoxinique, altérait le métabolisme cardiaque (51). Ces résultats corroboraient donc le rôle du lactate en tant que substrat énergétique préférentiel du myocarde au cours des situations de stress (76).

Dans notre étude, les variations du rapport DO_2/VO_2 , de l' EO_2 et de la SvO_2 étaient similaires dans les deux groupes hypertoniques. En parallèle, le gradient $P(v-a)CO_2$ était significativement plus élevé dans le groupe BS suggérant une moins bonne perfusion tissulaire. Ceci était confirmé par les données microcirculatoires mesurées par le laser Doppler cutané. Le flux de repos et le flux maximal (reflet de la vasomotricité microvasculaire) ainsi que les zones d'occlusion (reflet de la densité microvasculaire) et d'hyperhémie (reflet du potentiel de recrutement microcirculatoire) étaient significativement plus élevés dans le groupe LS. Ceci renforçait les données de la littérature sur la restauration de la circulation sanguine microcirculatoire, la réduction du collapsus microvasculaire et la diminution de l'adhésion leucocytaire et plaquettaire à l'endothélium avec les solutés hypertoniques (77). Au sujet de l'amélioration microcirculatoire observée dans le groupe LS en comparaison au groupe BS (contrôle hypertonique), il était possible d'évoquer l'amélioration de la perfusion systémique et l'optimisation de la PAm. Par ailleurs, un effet potentiel intrinsèque du lactate resterait à explorer.

Un résultat marquant observé avec le lactate de sodium était l'amélioration macro- et microcirculatoire bien que la balance hydrique restait négative. Cette observation était principalement la conséquence d'une diurèse nettement supérieure dans le groupe LS alors que le volume total de remplissage était comparable entre les trois groupes. Cette optimisation de la diurèse pouvait être le reflet d'une meilleure perfusion rénale expliquée en partie par l'optimisation macro et microcirculatoire. De plus, la balance positive en sodium associée à la balance négative en chlore, suite à la perfusion de lactate de sodium, impliquait nécessairement une excrétion urinaire de chlore couplée à la forte natriurèse. En effet, la forte excrétion urinaire de sodium provoquait un déséquilibre entre charges positives et négatives. Un efflux d'anion devait donc compenser cet excès de charges positives afin de restaurer l'électroneutralité (57,63). Dans les urines, milieu pauvre en protéines, cette restauration de l'électroneutralité serait principalement réalisée par une augmentation de la chloriurèse (45). Or le chlore, principal anion intracellulaire, est responsable en partie de la tonicité intracellulaire (78). Par conséquent, le flux de chlore était probablement accompagné d'un flux d'eau via les co-transporteurs Na-K-Cl (NKCC). Ceci pourrait participer au maintien de la diurèse constaté lors de la perfusion de lactate de sodium.

Ce résultat nous semblait fondamental car il est généralement difficile d'obtenir un bilan hydrique négatif à la phase initiale d'un état choc hypodynamique. De plus, réduire l'excès de fluide et les oedèmes apparaît bénéfique en raison de leurs liens avec les dysfonctions d'organes (33,38). Les résultats histologiques, d'une étude réalisée sur le même modèle animal de choc endotoxinique, révélaient l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec séquestration pulmonaire des leucocytes et oedème interstitiel (71). Dans notre étude, le bilan hydrique négatif dans le groupe lactate était associé à une moindre altération du rapport PaO_2/FiO_2 . Ceci était conforme aux résultats publiés sur une stratégie conservatrice de gestion des fluides au cours du SDRA (36).

L'évolution du statut acido-basique était inversée entre le groupe NC et les groupes hypertoniques. Une diminution significative du pH et du taux de bicarbonate était observée dans le groupe NC. En revanche, dans les groupes hypertoniques s'installait progressivement une alcalose métabolique. Dans la solution de lactate de sodium, pour des raisons d'électroneutralité, chaque molécule de lactate (chargée négativement) est neutralisée par un ion sodium (chargé positivement). Néanmoins, une fois perfusé, le devenir du lactate diffère du sodium. Le lactate entre dans les cellules via les MCT pour y être métabolisé. Cette métabolisation du lactate (via le cycle de Krebs ou la néoglucogenèse) nécessite la captation d'un ion H^+ pour passer sous forme protonée (acide lactique). Le sodium, en revanche, reste dans le secteur extracellulaire et génère une augmentation du « Strong Ion Difference » (SID) dont la résultante, selon le modèle de Stewart (67), est une alcalinisation par diminution de la dissociation de l'eau et de la génération de protons.

Sur le plan métabolique, l'hypoglycémie décrite au cours de l'étude serait secondaire à un pic de sécrétion d'insuline secondaire à l'injection de LPS comme observée dans une précédente étude (79). La plus grande stabilité glycémique dans le groupe LS était prévisible. En effet, le lactate est un bon précurseur du glucose via la néoglucogenèse hépatique. Chez des patients qui présentaient une hypoglycémie grave, la perfusion de lactate prévenait la survenue de dysfonction neurologique tout en corrigeant la glycémie (80,81).

2. Limites de l'étude

Le modèle de choc endotoxinique comportait des limites. L'induction du choc se faisait par voie intraveineuse alors que les patients sont toujours infectés par des voies naturelles. L'agression était uniforme, tous les animaux recevaient la même dose de LPS,

alors que le degré d'agression des patients est variable. L'évolution temporelle de l'agression était imposée quand le processus pathologique des patients suit une progression naturelle individuelle. Par ailleurs, notre modèle de choc endotoxinique comportait un certain nombre de limites propres: la courte durée d'étude (cinq heures seulement, période où le système du NO était particulièrement activé); l'injection de LPS en bolus de 30 minutes plutôt qu'en administration continue (le bolus générait une hypertension artérielle pulmonaire plus sévère pouvant être à l'origine d'une défaillance ventriculaire droite); modèle de choc hypodynamique alors que les états de choc hyperdynamiques sont plus fréquents en pratique clinique.

Au cours de notre étude, nous avons observé le développement, dans les groupes BS et LS, d'une alcalose métabolique et d'une hypernatrémie difficilement acceptables en pratique clinique. L'effet alcalinisant était particulièrement marqué dans notre étude car les solutés étaient perfusés très précocement, avant l'installation des désordres acido-basiques induit par l'état de choc. Cet effet potentiellement indésirable devrait être atténué chez nos patients de réanimation très souvent en acidose à la phase initiale de leur prise en charge pour un état septique grave. Concernant le risque d'hypernatrémie, il serait préférable de perfuser des doses moins importantes de lactate de sodium hypertonique 11.2% ou d'utiliser du lactate de sodium semi-molaire (Totilac ®).

L'exploration microcirculatoire par laser Doppler testait la réactivité microvasculaire cutanée lors des épreuves d'ischémie-reperfusion mais ne permettait pas d'étudier l'hétérogénéité de la microcirculation. Pour rendre compte de cette hétérogénéité, la microscopie intravitale ou la vidéomicroscopie sublinguale (Sidestream Dark Field) auraient été des outils intéressants.

VI. CONCLUSION

Le lactate est un hydrate de carbone facilement métabolisable et qui ne nécessite pas d'étape d'activation par l'ATP. Il est particulièrement adapté aux situations de stress et de crise énergétique et il permet de prévenir l'hypoglycémie. En outre, le lactate de sodium hypertonique est un soluté alcalinisant qui ne contient pas de chlore et possède un effet anti-oedémateux et chloridiurétique ainsi que de bonnes capacités tonocardiaques et d'expansion volémique.

Dans notre étude, au cours de l'état de choc endotoxinique, la perfusion de lactate de sodium permettait une amélioration macro et microcirculatoire avec restauration de la pression artérielle moyenne et ce, avec une balance hydrique négative et une moindre altération de l'hématose. Ces résultats devront être confirmés dans d'autres modèles de choc septique et au cours d'études cliniques en réanimation. Ces dernières devront par ailleurs préciser les concentrations et les quantités à perfuser.

VII. REFERENCES

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-1310.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554.
3. Brun-Buisson C. [Epidemiology of severe sepsis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2006;35(3 Pt 2):513-520.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228.
5. Pottecher T, et al. Prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclu). Texte long du jury. Conférence de consensus commune Sfar SRLF 2006;4-16.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-1377.

7. Lin S-M, Huang C-D, Lin H-C, Liu C-Y, Wang C-H, Kuo H-P. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* Augusta Ga. 2006;26(6):551-557.
8. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(11):2707-2713.
9. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-134.
10. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-1911.
11. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2004;139(5):552-563.
12. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):911-916.

13. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1335-1342.
14. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(9):2543-2551.
15. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJC, Libório AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2733-2739.
16. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med.* 2011;39(11):2419-2424.
17. Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *Am J Physiol.* 1989;256(1 Pt 2):F152-157.
18. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(4):226.

19. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg.* 1999;88(5):999-1003.
20. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012;256(1):18-24.
21. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, BEST Kidney Investigators. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):R46.
22. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl.* 2004;8(4):R204-212.
23. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA J Am Med Assoc.* 2012;308(15):1566-1572.

24. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B, Annane D, et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(5):325.
25. Cantin AM, Paquette B, Richter M, Larivée P. Albumin-mediated regulation of cellular glutathione and nuclear factor kappa B activation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1539-1546.
26. Meziani F, Kremer H, Tesse A, Baron-Menguy C, Mathien C, Mostefai HA, et al. Human serum albumin improves arterial dysfunction during early resuscitation in mouse endotoxic model via reduced oxidative and nitrosative stresses. *Am J Pathol*. 2007;171(6):1753-1761.
27. Dubois M-J, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2536-2540.
28. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003;237(3):319-334.
29. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247-2256.

30. SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006;333(7577):1044.
31. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(2):386-391.
32. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L, CRYCO Study Group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2157-2168.
33. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008;109(4):723-740.
34. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest*. 2000;117(6):1749-1754.
35. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*. 2009;136(1):102-109.

36. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-2575.
37. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. 2005;128(5):3098-3108.
38. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1753-1760.
39. Hannemann L, Reinhart K, Korell R, Spies C, Bredle DL. Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock Augusta Ga*. 1996;5(2):130-134.
40. Oliveira RP, Weingartner R, Ribas EO, Moraes RS, Friedman G. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28(11):1574-1581.
41. Van Haren FMP, Sleigh J, Boerma EC, La Pine M, Bahr M, Pickkers P, et al. Hypertonic fluid administration in patients with septic shock: a prospective randomized controlled pilot study. *Shock Augusta Ga*. 2012;37(3):268-275.

42. Chioléro R, Mavrocordatos P, Burnier P, Cayeux MC, Schindler C, Jéquier E, et al. Effects of infused sodium acetate, sodium lactate, and sodium beta-hydroxybutyrate on energy expenditure and substrate oxidation rates in lean humans. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(5):608-613.
43. Chioléro R, Schneiter P, Cayeux C, Temler E, Jéquier E, Schindler C, et al. Metabolic and respiratory effects of sodium lactate during short i.v. nutrition in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(4):257-263.
44. Chioléro RL, Revelly JP, Leverve X, Gersbach P, Cayeux MC, Berger MM, et al. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit Care Med.* 2000;28(12):3784-3791.
45. Fontaine E. Le lactate, substrat énergétique en réanimation ? Is lactate an energy substrate in the intensive care unit ? *Réanimation.* 2013;22:383-388.
46. Mustafa I, Roth H, Hanafiah A, Hakim T, Anwar M, Siregar E, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on lactate metabolism. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1279-1285.
47. Brooks GA. Lactate production under fully aerobic conditions: the lactate shuttle during rest and exercise. *Fed Proc.* 1986;45(13):2924-2929.
48. Leverve XM. From tissue perfusion to metabolic marker: assessing organ competition and co-operation in critically ill patients? *Intensive Care Med.* 1999;25(9):890-892.

49. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005;85(3):1093-1129.
50. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol.* 2004;558(Pt 1):5-30.
51. Levy B, Mansart A, Montemont C, Gibot S, Mallie J-P, Regnault V, et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):495-502.
52. Barbee RW, Kline JA, Watts JA. Depletion of lactate by dichloroacetate reduces cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock Augusta Ga.* 2000;14(2):208-214.
53. Mustafa I, Leverve XM. Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock Augusta Ga.* 2002;18(4):306-310.
54. Leverve XM, Boon C, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Mustafa I. Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med.* 2008;34(10):1796-803.
55. Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, Mason GF, Behar KL, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2010;30(42):13983-13991.

56. Orban, J.-C., Leverve, X., Ichai, C. Lactate: le substrat énergétique de demain - Lactate: The energy substrate of the future. *Réanimation*. 2010;19:384-392.
57. Ichai C, Armando G, Orban J, Berthier F, Rami L, Samat-long C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):471-9.
58. Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH, Rowley WR, Peters RM, Virgilio RW, et al. Hypertonic sodium lactate versus lactated ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. *Surgery*. 1983;94(1):41-51.
59. Belba MK, Petrela EY, Belba GP. Comparison of hypertonic vs isotonic fluids during resuscitation of severely burned patients. *Am J Emerg Med*. 2009;27(9):1091-1096.
60. Jourdain P, Pavillon N, Moratal C, Boss D, Rappaz B, Depeursinge C, et al. Determination of transmembrane water fluxes in neurons elicited by glutamate ionotropic receptors and by the cotransporters KCC2 and NKCC1: a digital holographic microscopy study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011;31(33):11846-11854.
61. Kahle KT, Staley KJ, Nahed BV, Gamba G, Hebert SC, Lifton RP, et al. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(9):490-503.
62. Chen H, Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res*. 2005;27(3):280-286.

63. Ichai C, Payen J-F, Orban J-C, Quintard H, Roth H, Legrand R, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1413-1422.
64. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2008;27(2):179-188.
65. Kelley KW, Curtis SE, Marzan GT, Karara HM, Anderson CR. Body surface area of female swine. *J Anim Sci.* 1973;36(5):927-930.
66. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):340-348.
67. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61(12):1444-1461.
68. Breslow MJ, Miller CF, Parker SD, Walman AT, Traystman RJ. Effect of vasopressors on organ blood flow during endotoxin shock in pigs. *Am J Physiol.* 1987;252(2 Pt 2):H291-300.
69. Fourrier F, Jourdain M, Tournoy A, Gosset P, Mangalaboyi J, Chopin C. Effects of a combined antithrombin III and protein C supplementation in porcine acute endotoxic shock. *Shock Augusta Ga.* 1998;10(5):364-370.

70. Jourdain M, Carrette O, Tournoy A, Fourrier F, Mizon C, Mangalaboyi J, et al. Effects of inter-alpha-inhibitor in experimental endotoxic shock and disseminated intravascular coagulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(6):1825-1833.
71. Jourdain M, Tournoy A, Leroy X, Mangalaboyi J, Fourrier F, Goudemand J, et al. Effects of N omega-nitro-L-arginine methyl ester on the endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in porcine septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25(3):452-459.
72. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci.* 1990;40(3):293-298.
73. Garrido A del PG, Cruz RJ Jr, Poli de Figueiredo LF, Rocha e Silva M. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(2):R62.
74. Mouren S, Delayance S, Mion G, Souktani R, Fellahi JL, Arthaud M, et al. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth Analg.* 1995;81(4):777-782.
75. Kline JA, Thornton LR, Lopaschuk GD, Barbee RW, Watts JA. Lactate improves cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock Augusta Ga.* 2000;14(2):215-221.
76. Leverve XM, Mustafa I. Lactate: A key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Crit Care Lond Engl.* 2002;6(4):284-285.

77. Pascual JL, Khwaja KA, Chaudhury P, Christou NV. Hypertonic saline and the microcirculation. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S133-140.
78. Jayakumar AR, Norenberg MD. The Na-K-Cl Co-transporter in astrocyte swelling. *Metab Brain Dis*. 2010;25(1):31-38.
79. Duburcq T, Hubert T, Saint-Léger P, Mangalaboyi J, Favory R, Gmyr V, et al. Impact of Endotoxin Challenge in Obese Pigs. *Shock Augusta Ga*. 2014. [Epub ahead of print].
80. King P, Kong MF, Parkin H, MacDonald IA, Barber C, Tattersall RB. Intravenous lactate prevents cerebral dysfunction during hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1998;94(2):157-163.
81. Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet*. 1994;343(8888):16-20.

AUTEUR : Nom : Duburcq

Prénom : Thibault

Date de Soutenance : 25.04.2014

Titre de la Thèse : Effet d'une expansion volémique par le lactate de sodium hypertonique au cours du choc endotoxinique porcin

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Remplissage vasculaire - Lactate de sodium – Choc endotoxinique – Balance hydrique – Hémodynamique – Microcirculation

RESUME :

Contexte : Une gestion appropriée des fluides est déterminante dans le devenir des patients septiques. Le but de notre étude était d'évaluer les effets sur la balance hydrique (BH), la macro et la microcirculation d'un remplissage vasculaire par lactate de sodium hypertonique.

Méthodes : Quinze porcs de race « Large White » recevaient une injection d'endotoxine d'*Escherichia coli* (5µg/kg/minute sur 30 minutes). Ils étaient ensuite randomisés en trois groupes (n=5) selon le soluté de remplissage perfusé : un groupe traitement recevant le lactate de sodium hypertonique AP-HP® à 11.2% (groupe LS) et deux groupes-contrôles recevant du NaCl 0.9% (groupe NC) ou du bicarbonate de sodium hypertonique à 8.4% (groupe BS). Des paramètres hémodynamiques, d'oxygénation et de réactivité microvasculaire cutanée ainsi que la BH étaient mesurés à l'état de base puis à 30, 60, 90, 150 et 300 minutes.

Résultats : Tous les animaux développaient un état de choc hypokinétique. A 300 minutes, la pression artérielle moyenne était plus élevée dans le groupe LS (103 [81 – 120] mmHg) que dans les groupes NC (49 [41 – 62], p = 0.01) et BS (71 [60 – 78], p = 0.02). L'index cardiaque était supérieure dans le groupe LS (1.6 [1.2 – 1.8] L/min/m²) en comparaison aux groupes NC (0.9 [0.5 – 1.1], p = 0.01) et BS (1.3 [0.9 – 1.6], p = 0.53). Le rapport PaO₂/FiO₂ était plus élevé dans le groupe LS (366 [308 – 392] mmHg) que dans les groupes NC (166 [130 – 206], p = 0.01) et BS (277 [189 – 303], p = 0.03). La réactivité microvasculaire cutanée était améliorée dans le groupe LS avec un gradient veino-artériel en CO₂ plus bas (5.5 [4 – 10] mmHg) que dans les groupes NC (17 [14 – 25], p = 0.01) et BS (14 [12 – 15], p = 0.01). La BH totale était plus basse dans le groupe LS (-325 [-655; -150] mL) par rapport aux groupes NC (+560 [+230; +900] mL, p = 0.01) et BS (+185 [-110; +645] mL, p = 0.03).

Conclusion : Dans notre étude, la perfusion de lactate de sodium permettait une amélioration macro et microcirculatoire et ce, avec une BH négative et une meilleure oxygénation.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Daniel Mathieu

Asseseurs : Monsieur le Professeur Raphaël Favory - Madame le Professeur Mercé Jourdain - Monsieur le Docteur Eric Kipnis

Directrice : Madame le Professeur Mercé Jourdain